

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA



Volumen. 84, Número 6 / "Qewdtg" / "Fkelgo dtg (2018)



Proof of paternity also nematodes: another unexpected traveller

Title in Spanish: *Prueba de paternidad también en nematodos: otro viajero inesperado*

Antonio R. Martínez Fernández¹

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, Madrid.

*Corresponding Author: amf@ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 84, Nº 4 (2018), pp. 333-334

Received: December 13, 2018 Accepted: December 14, 2018

Language of Manuscript: Spanish

El 15 de noviembre del pasado 2012 la revista Nature¹ hacía un comentario editorial resaltando la importancia del trabajo que en el texto publicaba del primer borrador completo del genoma del cerdo doméstico: “Como una diosa porcina cuelga de la pared del despacho del genetista Lawrence Schook la rojiza cabeza disecada de la cerda T.J.Tabasco” de la que se hizo el primer borrador del genoma de los cerdos domésticos². Una cerda Duroc, nacida en Illinois en 2001, en plena área del cinturón del maíz donde se extendió la raza Duroc tras su fijación en el Estado de Nueva York. El cinturón del maíz, la “más productiva civilización agrícola que el mundo ha visto” en palabras del gran Secretario de Estado de Agricultura americano, Henry A. Wallace, propulsor del uso de las semillas híbridas, del que tuve noticia en 1960 cuando para mi asignatura de Zootecnia/Producciones de 5º año, preparaba un trabajo de revisión sobre la genética de los híbridos aviares, entendiendo la importancia práctica de una aproximación teórica: la extraordinaria ganancia de producción debida a la heterosis. El cinturón es un gran arco agrícola que incluye porciones de los estados del Medio Este americano de Iowa, Illinois, Indiana y Nebraska oriental, Kansas oriental, Minnesota meridional y partes de Misuri. En esta extensa área agrícola prosperó la raza Duroc, que es ahora la más universal entre las procedentes del Tronco ibérico –una denominación esta, saco en el que se incluyen las diferentes estirpes de cerdos desarrollados en el Suroeste de la Península Ibérica, en estrecha adaptación al clima y vegetación de la *dehesa* (en español), *montao* (en portugués) y su arbolado de especies del género *Quercus*: encinas, roble pirinaico y lusitano y alcornoques y su producción de bellotas desde octubre a abril, además de algarrobos, acebuches y un largo etcétera. Cerdos ibéricos fueron a América desde el comienzo de la colonización y los retintos –rojos y rubios– procedentes al principio de las expediciones españolas y más tarde asociados al comercio de esclavos desde las factorías, inicialmente portuguesas, de la costa occidental africana. De estas mini-colonias partieron posteriormente los barcos negreros con cerdos, procedentes de la metrópoli y criados en la colonia, como alimento vivo para la tripulación,

suponemos. Los animales vivos sobrantes, más cerdos retintos, se desembarcaban en los puertos Sudorientales de Norteamérica. Así empezó a prosperar una estirpe porcina con carne excelente, entreverada de grasa, jugosa, que fue mejorándose con numerosas importaciones, legales y menos procedentes de Andalucía y la Extremadura española, así como del Alto y Bajo Alentejo portugués, bien recopiladas en excelentes libros de Vargas y Aparicio³, y de De Juana Sardón⁴. Esta ahora magnífica raza vuelve a Europa de donde partió y especialmente al área ibérica de su origen, empleada para cruces industriales con las diferentes variedades de cerdos ibéricos. Hoy, además, sabemos bien que con las numerosas expediciones porcina viajaron polizones: expedicionarios clandestinos, dejando aquí, en la fauna porcina salvaje del Valle de los Pedroches en Córdoba o de varias localidades en Cáceres a sus “hermanos de sangre”.

Los polizones fueron triquinas encapsuladas, es decir aquellas cuyas larvas infectantes se encuentran en el tejido muscular encerradas en cápsulas de colágeno –llamábamos impropriamente quistes–, esperando por las “horas ácidas” como describe en un poema al ciclo de triquina nuestro Premio Nobel 2015 Williams C. Campbell⁵. En 2008 Benjamín M. Rosenthal y col.⁶ genotiparon y secuenciaron nueve loci (microsatélites), así como cerca de un quinto del genoma mitocondrial de aislamientos de todas las especies identificadas de triquinas encapsuladas, procedentes de 28 países de los cuatro continentes, incluyeron 49 aislados de la especie *Trichinella spiralis*, y, entre ellos 12 procedentes de España, con lo que, además de otros objetivos, demostraron brillantemente, aunque no lo mencionan, cómo algunas de las *T. spiralis* halladas en uno y otro lado del Océano Atlántico eran gemelas hasta el profundo nivel del genoma –como si para demostrarlo se hubieran sometido a las tan comentadas pruebas de paternidad–. Así, una triquina aislada en un mapache (oso lavador, carnívoro originario de Norteamérica) denominada ISS 192 era genéticamente igual –el mismo número de pares de bases de los 9 microsatélites observados– al aislamiento español ISS132⁷ hallado en un jabalí cazado en Hornachuelos, Provincia de Córdoba, que

a su vez era también indistinguible del aislamiento ISS222 que se encontró en otro jabalí naturalmente infectado, en este caso, en Valencia de Alcántara (Cáceres). Es decir, traduciendo el dato: con cerdos españoles importados en USA para fijar la raza Duroc viajó una triquina que, al cruzar la barrera entre animales domésticos y salvajes, se estableció y naturalizó americana, incorporándose al círculo de depredación de los carnívoros salvajes de Norteamérica y así se la encontró en un miembro del mismo, un mapache. Por si esto fuera poco, una cepa aislada de un cerdo doméstico en Vermillion County, Illinois en 1986⁸, llamada Ill-1 (primera de Illinois) resultó también hermana total de la española ISS 207 aislada en Alía, Cáceres, de un jabalí allí cazado. Así lo interpretamos: en un cerdo del cinturón del maíz –donde se desarrolló la raza Duroc–, se aisló una triquina hermana, genéticamente indistinguible de la que en estado silvestre permanece en el medio geográfico del que partió hace muchos, muchos años con su cerdo ibérico portador.

Poca duda resta de que, junto con los cerdos reproductores del Suroeste de España y Sur de Portugal, cerdos de montanera que pasan su vida entera en el campo, en contacto con la fauna salvaje intercambiando con ella sus parásitos, viajó una y varias veces triquina. Con los domésticos cruzó gratis el Océano y allí está haciendo su América. Son tres las observaciones que lo confirman.

Los investigadores españoles y de los diferentes países del mundo que aíslan triquinas las enviamos, identificadas o no a un Centro, el Instituto Superior de Sanidad de Roma, de aquí que a los aislamientos se les denominan ISS. De este centro se envió el ADN a Rosenthal para el estudio que da pie a este comentario de triquinas y polizones.

Hay entre nosotros otra especie de triquina, *Trichinella britovi* de cuya vida y milagros pueden enterarse si con este nombre pinchan en Google o copian y pegan el siguiente enlace:
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050505/050512.pdf>. Que sepamos, esta, mucho más diversa con variaciones subespecíficas, no viajó a América. O no se la han encontrado todavía, pero de esto les contaré algo otro día.

¹ Abbott A. Pig geneticists go the whole hog" Genome will benefit farmers and medical researchers. Nature 2012; 491:315-6.

² Groenen MA, et al. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. Nature 2012; 491: 393-8.

³ Vargas Giraldo JD, Aparicio Tovar MA. El cerdo Ibérico en la Dehesa. Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, s.a.

⁴ De Juana Sardón A. El cerdo de tipo ibérico en la provincia de Badajoz. Córdoba: CSIC Departamento de Zootecnia 1954.

⁵ Campbell WC. Poem, Paint and Pathogem. Madison NJ: Drew Univ. 2014.

⁶ Rosenthal BM, et al. Human dispersal of *Trichinella spiralis* in domesticated pigs Infection. Genetics and Evolution 2008; 8:799-805.

⁷ ISS son las siglas del Instituto Superiore di Sanità en Roma donde se depositan las cepas de triquina (International *Trichinella* Reference Center) que se aíslan en el mundo entero. Las aquí mencionada son ISS132 (Horma), aislada por Martínez Gómez, en Hornachuelos, Córdoba en 1982 y enviada por mí al ISS en 1998; ISS 222 y ISS 207 fueron aisladas por Ignacio Navarrete y enviadas al ISS en 1991.

⁸ Gamble HR, Murrell KD. Conservation of Diagnostic Antigen Epitopes among Biologically Diverse Isolates of *Trichinella spiralis*. J Parasitol 1986;72,6: 921-925.



Ceremonia de entrega de becas y diplomas de la V Promoción (2014-2018) de Graduados en Ciencias Ambientales y Bioquímica de la Universidad de Castilla-La Mancha

María Teresa Miras Portugal

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid.
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: mtmiras@vet.ucm.es

Ilustrísima Sra. Vicerrectora de Internalización y Formación Permanente de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Ilustrísimo Sr. Decano de la Facultad de Ciencias Ambientales y Bioquímica de Toledo.

Queridos Compañeros y Compañeras Vicedecanas de los grados de Bioquímica y Ciencias Ambientales.

En primer lugar agradecer el inmenso honor que me hacéis al nombrarme madrina de la V -quinta- Promoción (2014-2018) de graduados en Ciencias Ambientales y Bioquímica.

Es mi primer discurso como Madrina de jóvenes graduados y en mi vida me he visto en tal aprieto. No sé muy bien qué se espera que os diga. Pero seguro que de todo menos soltar una clase Magistral y ser consciente de que a mi edad uno tiene mucho pasado y vosotros mucho futuro.

Os miro y mis recuerdos van nostálgicos a mi acto de graduación de Farmacia en la Universidad Complutense en la celebración de la Inmaculada en diciembre de 1970, si habéis hecho la resta correspondiente os habréis dado cuenta que han pasado 47 años. De ahí mi profunda nostalgia y mi amplísimo pasado que fue generoso conmigo y me permitió hacer lo que me gustaba, enseñar e investigar. Esa es la razón por la que conservo el buen humor y mi carácter no se ha agriado, eso creo. El acto de mi graduación era muy solemne, todos nosotros los alumnos estábamos emocionados, pero quizás mucho más los padres, orgullosos de sus vástagos. Sin duda porque el logro de sus hijos formaba parte de sus expectativas y sueños de un buen futuro para ellos. Por ellos habían trabajado, se habían sacrificado y desde siempre inculcado los principios y valores que caracterizan a una sociedad libre y responsable.

Reconozco humildemente que no recuerdo quién fue el profesor que nos dio el discurso. Con mayor humildad, reconozco, que tampoco recuerdo una sola de las frases y los consejos que allí nos dieron. Espero que dentro de otros 40 y pico años tampoco recordéis nada ni de mí, ni de lo que os diga hoy. Es la ley de la memoria, incluso sin Alzheimer.

Vuestra obligación hoy es disfrutar de este momento tan singular. Es una etapa única en vuestra vida, la más creativa y fértil, la que marca un destino, la que debe de abrir las puertas de un trabajo profesional, incluso en este país que parece olvidarse de sus jóvenes.

Pero vosotros en vuestro fuero interno sabéis que vais a plantar cara al futuro. He visto las asignaturas y los créditos del grado de Ciencias Ambientales y de Bioquímica, me temo que me suspenderían en todas o casi todas y también la cantidad de materias diversas. En mi época eran 4 o 5 asignaturas por año, y dabas clase de todas todos los días por la mañana y prácticas durante todo el curso en el laboratorio por la tarde, excepto cuando nos llevaban a hacer el herbario y recoger plantas con catarro añadido por los más diversos escenarios geográficos. Habéis tenido que hacer un gran esfuerzo y tenéis una amplia panorámica de cuál podrá ser vuestro destino profesional y sin duda recordaréis al profesor o profesora más exigente, o más comprensivo, las materias más difíciles, las más entretenidas, las más fáciles, las más fascinantes. Y el esfuerzo que todos ellos han tenido que realizar para organizar los grados de Bioquímica y de Ciencias Ambientales, multiplicando su esfuerzo, preparando nuevas asignaturas y como la universidad es muy reciente el profesorado es en general muy joven y bien formado. Están convencidos de que con su tesón crearán una universidad moderna y exigente y de ese modo la excelencia vendrá después añadida.

Ahora que acabáis si estáis un poco indecisos, hay una frase muy empleada entre los científicos en tono un poco peyorativo, pero que yo pienso que hay que imaginarla al revés y que dice así: El que no sabe a dónde va puede acabar en

cualquier sitio. Esa situación es la lógica y esperable casi siempre, excepto casos excepcionales y son y han sido una constante al acabar una etapa. Posiblemente nuestros padres y allegados de más edad traten de darnos opiniones sabias y reflexivas y llenas de cariño, basados en su experiencia.

Pero no olvidéis nunca que el tiempo vivido por los de más edad entre nuestros allegados es un tiempo diferente y que el vuestro tendréis que descubrirlo y construirlo cada uno de vosotros. Será vuestro mundo y nadie más que vosotros será responsable. Por ese motivo lo de acabar en cualquier sitio significa lo nuevo, incluso lo inesperado, que con imaginación construiréis. Para tomar las decisiones correctas necesitáis una mente abierta, enriquecida por vuestros estudios, y no debéis de perder el tren. Pues como decía don Francisco de Quevedo: el tiempo que ni vuelve, ni tropieza.

Y al mismo tiempo con decisiones que no se pueden posponer

“A nuestra libre decisión es dado numerosa elección y transitoria”.

Don Francisco de Quevedo se adelantó en más de dos siglos a los filósofos existencialistas (Kierkegaard) que acuñaron la frase: de El vértigo de la libertad.

Surge pues una pregunta: ¿Realmente tenemos miedo a la libertad de buscar y afrontar el futuro?

NO deberíamos. Estamos en Toledo, la ciudad histórica más hermosa de España. Bueno, después de Santiago de Compostela, que soy gallega y me tomo la licencia. Aquí, desde tiempo inmemorial, se han instalado los más diversos pueblos y se han forjado las más poderosas culturas, cada una dejando constancia de sus construcciones, de sus pensamientos, una amalgama que reside en la mente y la genética de todos sus habitantes.

Ahora que en Ciencia es necesario el inglés, y nos quejamos, a pesar de que tenemos el mismo alfabeto. ¿Qué pensar de la primera Escuela de traductores, con 4 idiomas distintos y sus correspondientes alfabetos? Ciertamente, Alfonso X, debió de ser acusado de loco, irresponsable y otras lindezas. Cuántas veces los súbditos con escasa visión dirían displicentes “Y eso, ¿para qué sirve?

Frase parecida a la que ahora algunos repiten cuando se plantean nuevos estudios, grados y másteres, que si fuéramos capaces de adivinar el porvenir comprenderíamos que son necesarios para adelantarnos al futuro y que este no pase de largo. Pero el rey clarividente era sabio y esa es la razón por la escogió Toledo.

No olvidemos que en esta ciudad estamos rodeados de cultura que es inseparable de nuestra identidad y nos enriquece como seres humanos.

Esta universidad y sus edificios son en sí mismos un ejemplo de sabiduría y buen hacer. De una fábrica de armas en ruinas, pero de noble planta y hermosa, diseñada por el arquitecto Sabatini, ha pasado a ser una floreciente universidad, donde se estudia la vida, con amplios paseos cubiertos por los árboles y rescatada para impartir entre otros el grado en Bioquímica y en Ciencias Ambientales, luego vendrán los másteres y los laboratorios de nuevas tecnologías con pedigrí. Tiempo al tiempo. Yo espero verlo.

No lejos de aquí en dirección sureste, un loco genial, Don Quijote, fabricó el bálsamo de Fierabrás, cuya fórmula exacta tendrá que ser redescubierta, pero que sin duda tendrá que hacer uso de las nuevas técnicas en ingeniería genética.

El grado en bioquímica nos trae la ciencia del futuro que permitirá conocer cuántas sangres distintas se han mezclado en esta tierra poderosa y mágica y cómo ha impregnado y quedado reflejado en nuestros genes, en nuestra forma de ser. Nos trae también las nuevas tecnologías para reparar nuestros genes, renovar nuestros reservorios de células madre y el mundo que sueña con la eterna juventud sin darse cuenta de que el principio esencial de los seres vivos es que son perecederos y siempre se renuevan, lo mismo que las mentes tan fértiles de nuestros jóvenes, que llegan cada año a nuestras aulas con el reto de prepararse para construir su futuro, que en conjunto será el futuro de nuestro país.

Con estas poderosas herramientas asociadas al estudio del medio ambiente comprenderemos como todos los mamíferos aparentemente tan distintos entre sí, desde el ratón, al elefante o al ser humano tienen el mismo número de genes (25.000). Los órganos están distribuidos del mismo modo y con la misma simetría. Los factores de crecimiento son casi idénticos, y lo que hace que sean más grandes o más pequeños depende solamente del tiempo de estimulación de diversos genes.

Todos los seres vivos que compartimos este instante evolutivo, hemos llegado aquí y ahora conjuntamente, cada uno a su modo. Hemos pasado por todos los cataclismos inimaginables, erupciones volcánicas, terremotos, unión y separación de continentes, por diluvios o sequías extremas, por hambrunas extremas, pero hemos llegado hasta aquí en compañía y en un entorno vegetal que nos ha dado cobijo. ¡Qué locos si los perdemos! ¿Qué sería de nosotros?

Por ello animo y felicito a los jóvenes que hoy reciben su diploma de grado, los 45 (14 chicos y 31 chicas) del grado de Bioquímica y a los 20 jóvenes (10 chicos y 10 chicas) del grado de ciencias ambientales para que este grado sea el inicio de una búsqueda continua del conocimiento, sea cual sea su área o lugar de trabajo. Así crecerá su propia persona y hará crecer a su entorno.

Tomaré prestadas las palabras de otro sabio, en este caso de Córdoba, un poco más al sur de Toledo, se trata de Maimónides, que dicen:

“Que descubra hoy en mi saber cosas que ayer desconocía, porque el arte es grande pero el espíritu del hombre puede avanzar siempre más”. Gracias a todos por su atención.

Toledo, 15 de septiembre de 2019



Ancient history of the iodometric methods: from Robert Bunsen to Karoly Tham

Title in Spanish: *De la historia antigua de los metodos iodométricos: de Robert Bunsen a Karoly Tham*

Purificación Sáez-Plaza¹, Agustín García Asuero^{1,*}, Julia Martín²

¹Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla.

ABSTRACT: The most important contribution in the field of iodometry is due to Bunsen, who describes the determination of a wide variety of oxidizing substances by releasing iodine from iodide potassium, and assessing it with sulphurous acid. Bunsen had a predilection for quantitative work and was a genius in the design of applied science, although he does not patent the devices that idea. It gives a decisive impulse to the institutionalization of the German pharmacy in the 19th century, taking an interest in the development of pharmaceutical education. Heinrich Schwarz after studying in Halle and going through Giessen goes to the Pelouze laboratory in Paris, where he becomes familiar with the volumetric methods of analysis, working on his return to Germany in this field. It proposes to replace the sulphurous acid used by Bunsen in the evaluations with iodine by sodium thiosulphate, which represented a great advance. Theophile Pelouze, pharmacist, is essential to understand the connections with Schwarz and also with Bunsen. The work concludes with the determination of sugars proposed by Arthur Barreswill modified by Fehling, and with the determination of the purity of the potassium iodide of the trade.

RESUMEN: La contribución más importante en el ámbito de la iodometría se debe a Bunsen, quien describe la determinación de una amplia variedad de sustancias oxidantes liberando el yodo a partir del ioduro de potasio, y valorándolo con ácido sulfuroso. Bunsen tenía predilección por el trabajo cuantitativo y era un genio en el diseño de la ciencia aplicada aunque no patenta los dispositivos que idea. Da un impulso decisivo a la institucionalización de la farmacia alemana en el siglo XIX, interesándose por el desarrollo de la educación farmacéutica. Heinrich Schwarz tras estudiar en de Halle y pasar por Giessen marcha al laboratorio de Pelouze en París, donde se familiariza con los métodos volumétricos de análisis, trabajando a su regreso a Alemania en este campo. Propone reemplazar el ácido sulfuroso utilizado por Bunsen en las valoraciones con yodo por tiosulfato sódico, lo que supuso un gran avance. Theophile Pelouze, farmacéutico, es fundamental para entender las conexiones con Schwarz y también con Bunsen. El trabajo concluye con la determinación de azúcares propuesta por Arthur Barreswill modificada por Fehling, y con la determinación de la pureza del ioduro de potasio del comercio.

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: July 5, 2018 Accepted: December 14, 2018

An Real Acad Farm Vol. 84, N° 4 (2018), pp. 337-345

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Las iodometrías constituyen un capítulo importante dentro del concierto de los métodos volumétricos de análisis (1, 2). La necesidad de contar con métodos de determinación rápidos operó a favor del desarrollo de la volumetría (3-6). En un trabajo previo (3) se ha abordado con detalle la historia antigua de los métodos iodométricos desde el descubrimiento del color azul que forma el yodo con almidón hasta Robert Bunsen. Este trabajo versa sobre las contribuciones en este campo de Bunsen, que describe el carácter general del método, de Schwarz que introduce el tiosulfato sódico como reactivo para la valoración del yodo, de Häen que propone la valoración iodométrica directa de cobre, de Barreswill y Fehling que ponen a punto la determinación de azúcares, concluyendo con la determinación de la pureza del ioduro de potasio comercial

según Berthet. Se detallan aspectos de la vida y obras (1) de los principales protagonistas de la historia. La figura de Theophile Pelouze es clave para entender las conexiones (Alemania-Francia-Francia) con Schwartz, que se forma en su laboratorio, y Bunsen quien gracias a sus buenos oficios asiste como alumno oyente a las conferencias que se pronuncian en la Escuela Politécnica durante su estancia en París.

2. ROBERT WILHELM EBERHARD BUNSEN Y LOS METODOS IODOMETRICOS

Robert Wilhelm Eberhard Bunsen (1811-1899) (Figuras 1 a 6) publica en los Anales de Liebig su célebre memoria sobre la iodometría (7) (Figura 1), apareciendo al año siguiente (8) un resumen de la misma en francés, realizado por Wurtz (Figura 3).

“La méthode volumétrique, qui fait l’objet de ce travail, peut s’appliquer dans un grand nombre d’analyses, dans lesquelles on cherche à réduire ou à oxyder les substances qui doivent être dosées. Le principe sur lequel elle se fonde consiste à mettre en liberté une quantité d’iode équivalente à la substance que l’on veut déterminer, et à doser cet iode à l’aide d’une solution titrée d’acide sulfureux. L’emploi de l’acide sulfureux, pour le dosage de l’iode, a été proposé, comme on sait, par M. Dupasquier, et la méthode de ce chimiste donne des résultats exacts, à condition que la liqueur sulfureuse soit suffisamment étendue. On sait, en effet, que l’iode et l’acide sulfureux forment, en présence de l’eau, de l’acide iodhydrique et de l’acide sulfurique; et d’un autre côté, l’acide sulfurique l’acide iodhydrique peuvent réagir l’un sur l’autre, autre, de manière à former de l’acide sulfureux, de l’eau et de l’iode. Cette dernière réaction s’effectue d’une manière d’autant plus complète que les liqueurs sont plus concentrées. On conçoit donc aisément qu’en traitant de l’iode par de l’acide sulfureux, cet acide ne puisse s’oxyder complètement que dans le cas où il est suffisamment étendu. De là la nécessité d’employer, dans ce procédé, des liqueurs qui ne renferment qu’environ 0,03 ou 0,04 pour 100 d’acide sulfureux anhydre.

Indépendamment de l’acide sulfureux, la nouvelle méthode exige deux autres liqueurs d’épreuve, savoir : une solution titrée d’iode, et une solution titrée d’iodure de potassium.”

ANNALEN
DER
CHEMIE UND PHARMACIE.

LXXXVI. Bandes drittes Heft.

Ueber eine volumetrische Methode von sehr allgemeiner Anwendbarkeit;
von R. Bunsen.

Der analytischen Chemie kann mit Recht der Vorwurf gemacht werden, dass sie sich in neuerer Zeit vorzugsweise der Gewichtsanalyse zugewandt und die Ausbildung der volumetrischen Methoden fast ganz vernachlässigt hat. Der Grund davon scheint in dem Umstande zu liegen, dass die meisten der bei dem falsanalytischen Probirverfahren üblichen Methoden wenig geeignet sind, den strengeren Anforderungen wissenschaftlicher Schärfe zu genügen, und dass fast jede dieser Bestimmungen ihre eigenen, oft nichts weniger als einfachen Vorbereitungen erfordert, die sich nur in den wenigen Fällen lohnen können, wo es sich um zahlreiche Wiederholungen einer und derselben Arbeit handelt. Ein erheblicher Gewinn für die Wissenschaft ist daher von der volumetrischen Analyse nur dann zu erwarten, wenn es gelingt, den vielen einzelnen weniger genauen Methoden dieser Art eine einzige von größerer Schärfe zu substituieren,

Annal. d. Chem. u. Pharm. LXXXVI. Bd. 3. Heft. 18

Figura 1. Trabajo seminal original de Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899) sobre la iodometría, publicado en los Liebigs Annalen der Chemie.

GALERIE HERVORRAGENDER ÄRZTE UND NATURFORSCHER.

ROBERT WILHELM BUNSEN.



R. W. Bunsen
Folige zur Münchner medicinischen Wochenschrift.
Verlag von J. F. LEHMANN in München.

Figura 2. Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899). Edición: Munich, J.F. Lehmann. Técnica: impresión fotomecánica (similigravure). <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/img/?refphot=CIPB0643>

Bunsen (9) (Figuras 1 y 2) muestra el carácter general del método y describe la determinación de una amplia variedad de sustancias oxidantes liberando el iodo a partir del ioduro potásico, que procede a valorar (10) con una disolución de ácido sulfuroso

“M. Bunsen dose avec ces liqueurs titrées un grand nombre de corps, tels que l’acide sulfureux, l’iode, l’acide sulphydrique, le protochlorure d’étain, le chlore, le brome, un mélange de chlore et d’iode, de chlore et de brome, de chlorites et d’hypochlorites, les chromates, les chlorates, le peroxyde de plomb, de manganèse, de nickel, de cobalt, etc., les acides iodique, vanadique, sélénique, manganique, ferrique, l’ozone, les composés de fer, l’acide arsénieux, etc.

L’iode, l’acide sulfureux, l’acide sulphydrique et le protochlorure d’étain peuvent être dosés directement. Il n’en est pas de même des autres analyses dans lesquelles une opération préalable est indispensable. On décompose d’abord, a la température d’ébullition, par l’acide chlorhydrique concentré, les corps qui cèdent de l’oxygène. Il se forme de l’eau et il se dégage du chlore qui, étant recueilli dans une dissolution d’iodure de potassium, met en liberté une quantité équivalente d’iode. On ajoute alors à la liqueur iodurée un volume connu d’acide sulfureux jusqu’à ce qu’elle se décolore; puis on détermine l’excès d’acide sulfureux par la dissolution titrée d’iode après avoir ajouté de l’empois. On a ainsi l’acide sulfureux qui a été transformé en

ácido sulfúrico por el yodo y la proporción de ácido sulfúrico en exceso. Como se conoce el cociente de la disolución de yodo a la de ácido sulfúrico, la cantidad de yodo que corresponde al oxígeno cedido permitirá calcular el dosaje.

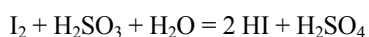
El método de M. Bunsen es llamado a dar grandes servicios en los laboratorios, pero no nos parece que sea aplicable en la industria. Se ha dirigido a este método algunas objeciones serias: así, se ha hecho notar que la volatilidad y la fácil oxidación del ácido sulfúrico deben cambiar el título de la disolución normal, que el ácido sulfúrico, estando en disolución muy extendida, no puede reducir directamente los cuerpos, y que se está, por consiguiente, obligado a operar esta reducción en destilando estos cuerpos con el ácido clorhídrico, y a medir el cloro desahogado. Esto es lo que es inconveniente que un estudio más atento hará desaparecer.”

Szabadváry (11) resalta la importancia de este extenso trabajo de Bunsen, la contribución más importante realizada al desarrollo de la iodometría

“In all the literature of titrimetric analysis this is probably the most valuable and informative paper; a modern chemist would write five or even as many as ten papers to describe this amount of work...”

Todas las sustancias oxidantes se trataban de la misma manera: se añadía ácido clorhídrico a la muestra, y el cloro formado se pasaba a través de una disolución de yoduro de potasio. No se le ocurrió a Bunsen que era posible tratar la muestra directamente con yoduro de potasio, o posiblemente trató de hacerlo en algún caso, sin éxito. Otra aportación interesante en el contexto de la reacción de Dupasquier, es que la reacción ácido sulfuroso-yodo puede revertirse (7) bajo ciertas condiciones

“Wendet man dabei die von Dupasquier vorgeschlagene Methode an, so muss man sich auf das Sorgfältigste vor einem Fehler hüten, der, obwohl er die ganze Methode zur einer trügerischen macht, demungeachtet übersehen worden ist. Bekanntlich theilen sich Jod und schweflige Säure dergestalt in die Elemente des Wassers, dass Schwefelsäure und Jodwasserstoffsäure entstehen (1) $J, OH, SO_2 = HJ, SO_3$. Andererseits zersetzen sich aber wiederum umgekehrt Schwefelsäure und Jodwasserstoffsäure in Jod, schweflige Säure und Wasser (2) $HJ, SO_3 = J, OH, SO_2$, weil der Werth der Grössen, welche ich Verwandtschaftscoefficienten genannt habe, je nach den Umständen ein veränderlicher ist. Die Dupasquier'sche Methode ist daher eine vollkommen illusorische, so lange nicht die Bedingungen erfüllt sind, unter welchen die der Gleichung (2) entsprechende Reaction verschwindet oder verschwindend klein wird”



Aunque la disolución de ácido sulfuroso es muy inestable y difícil de preparar, se usa durante mucho tiempo, a pesar de haberse propuesto una alternativa el mismo año en que Bunsen publica su método, como se verá más adelante.

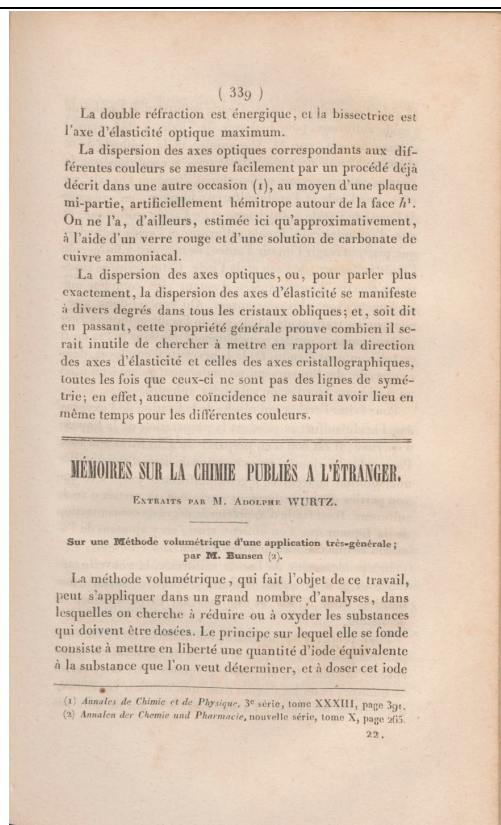


Figura 3. Extracto del trabajo seminal de Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899) sobre la iodometría, realizado por Adolphe Würtz, y publicado en los anales de química y física.



Figura 4. Estatua de bronce de Robert Wilhelm Eberhard Bunsen (1811-1899) en Heidelberg. Escultor: Herman Volz (1847-1941), de Karlsruhe.



Figuras 5 y 6. Esculturas de piedra que flanqueaban el monumento a Robert Bunsen, alegorías del dormir y del despertar de la ciencia.

3. ALGUNOS ASPECTOS DE LA OBRA DE BUNSEN

La sentencia “a chemist who is not a physicist, is nothing” (12), constituye el punto de partida de una gran parte del trabajo de Bunsen. Sin ser matemático apreciaba y empleaba con profusión los métodos matemáticos, y esta era una de sus quejas en contra de la química orgánica de entonces. Bunsen pensaba que solo a través del análisis matemático podía llegarse a procedimientos claros y a formulaciones exactas. Tenía predilección por el trabajo cuantitativo hasta el punto que las investigaciones orgánicas no le atraían lo suficiente como para satisfacer su pasión por las medidas exactas, a imagen y semejanza de Richter previamente, y de Lord Kelvin más tarde.

Bunsen, Profesor en Marburgo, Breslau y Heidelberg, fue un genio en el diseño de aparatos y valoraba el aspecto financiero de la ciencia aplicada, pero la idea de patentar tales dispositivos como su mechero, batería o bomba filtrante no se le pasaba por la cabeza, ya que no entraba dentro de sus esquemas mentales que un científico (12) intentara obtener beneficios económicos por sus descubrimientos. El interés de Bunsen se centró por entero en los campos de la inorgánica, analítica, y en lo que se conoce hoy día como química física. Algunos de los instrumentos originales de su laboratorio se conservan en el “Deutsches Museum” de Munich.

En contraste con los procedimientos aprendidos del excelente analista Stromeyer, su profesor en Gotinga, Bunsen usa muestras mucho más pequeñas en los ensayos, siendo capaz de terminar un análisis completo de silicatos en 8-10 días, en vez de en varios meses. En una ocasión comenta (13): “Whoever can do a perfect silicate analysis can do anything in analytical chemistry”. Realizó mejoras notables en el procedimiento de Liebig para la determinación de carbono e hidrógeno por combustión, aunque el honor de publicar estos avances cabe a su discípulo Hermann Kolbe (1818-1894), quien los da a conocer en el “Handwörterbuch der Chemie” del que este último era editor. Entre sus estudiantes llegaron a ser famosos más tarde Carius, Roscoe, Beilstein, Pauli,

Volhard, Baeyer, Bunte, Kolbe, Curtius, Nessler, Friedländer, C. Winkler, Treadwell, etc.

El mechero Bunsen (14), construido en 1855 es todavía conocido y utilizado por todos los químicos. El concepto de premezcla de gas y aire previo a la combustión en orden a conseguir una temperatura elevada y una llama luminosa no pertenece a Bunsen, y su diseño se debe a Peter Desaga, un técnico de la Universidad de Heidelberg. A pesar de esto, el mechero, rápidamente apodado como mechero “Bunsen”, constituyó una herramienta esencial en los estudios fotoquímicos llevados a cabo por Sir Henry Enfield Roscoe (1833-1915) desde 1855 a 1862, e hizo asimismo posible las investigaciones conjuntas realizadas con Gustav Kirchoff (1824-1887), que condujeron a la aparición del análisis espectral.

4. BUNSEN Y LA INSTITUCIONALIZACIÓN DE LA FARMACIA ALEMANA

Robert Bunsen dio un impulso decisivo a la institucionalización de la farmacia alemana (15, 16) en el siglo XIX. A pesar de no tener relación directa con los productos farmacéuticos, Bunsen tomó partido en el desarrollo de la educación farmacéutica en las Universidades de Marburgo y Heidelberg, y su influencia se deja notar incluso hoy día. A mediados del siglo XIX la formación de los farmacéuticos corría a cargo de la Facultad de Medicina. Tras un período de transición esta potestad pasa a la Facultad de Artes. Sin Bunsen la farmacia no estaría representada hoy día en esas dos Universidades. En Heidelberg, todavía la farmacia sigue estrechamente vinculada a la química. Bunsen, en contraste con otros químicos de su tiempo, que aislados en su torre de marfil, entendían la disciplina como pura, estaba interesado en las cuestiones farmacéuticas y en los problemas prácticos. Robert Bunsen fue suficientemente clarividente como para darse cuenta de que un solo científico no podía hacer frente a todas las disciplinas de la química con la profundidad y la calidad requerida, optando por la separación de la farmacia y de la química, como se advierte en su carta al Rector de Marburger, como recoge Schmitz (17) en “Los Institutos Químicos y Farmacéuticos

Alemanes: aparición, y desarrollo en el pasado y en el presente”, citado por Heilmann y Müller-Jahncke (16)

"Es hat sich in der neueren Wissenschaft zwischen den rein theoretischen Gebieten der Chemie [...] und zwischen den die Chemie mit der Medizin und Technik verbindenden Gebieten [...] eine naturgemäße Scheidung vollzogen. [...] Das den vielfachen Zusammenhang der Chemie mit anderen Wissenschaften vermittelnde Gebiet, die pharmaceutische Chemie, hat [...] bei weitem weniger Vertreter gefunden, da es eine völlige Beherrschung des Stoffes voraussetzt und eine vielumfassende Kenntnis anderer Wissenschaften fordert, dabei aber schwieriger zu bebauen ist und der Sache nach nur einzelne specielle, für die herrschende Richtung der Wissenschaft weniger in die Augen fallende Resultate gewähren kann." (Brief an den Marburger Rektor 1865, zit. nach Schmitz 1969, S. 12)."

5. KARL LEONARD HEINRICH SCHWARZ

El mismo año en que Bunsen publica su trabajo seminal sobre las iodometrías, Karl Leonard Heinrich Schwarz (1824-1880), Profesor en Graz y Breslau, discípulo del farmacéutico francés Théophile Jules Pelouze (1807-1867), revisa la reacción descubierta diez años antes por Fordos y Gelis, y propone reemplazar el ácido sulfuroso utilizado por Bunsen en las valoraciones de yodo por tiosulfato sódico, lo que supuso un considerable avance (11, 18), no superado todavía. No obstante, la disolución de ácido sulfuroso se sigue usando durante mucho tiempo a pesar de la dificultad de su preparación e inestabilidad (19).

Heinrich Schwarz nace en 1824 en Eisleben (Prusia) (20), estudia primero, en la Universidad de Halle, 1843, en el laboratorio de Richard Felix Marchand (1813-1850), Editor -junto con Otto Linné Erdman (1804-1819) - del "Journal für praktischen Chemie". Al año siguiente se traslada a la Universidad de Giessen donde se encuentra Liebig, y más tarde investiga sobre los ácidos grasos en Berlín, en el laboratorio de Wilhelm Heinrich Heintz (1817-1880), que había realizado su Tesis Doctoral bajo la dirección de Heinrich Rose, en 1844. Marcha a París en 1848 al laboratorio de Pelouze para continuar su formación, asistiendo también a las conferencias de Payen y de Dumas. Es allí donde adquiere familiaridad con los métodos volumétricos de análisis (11) y a su regreso a Alemania continúa trabajando en este campo. En 1849 es "Privat Dozent" en química técnica por la Universidad de Breslau, donde publica su libro y desarrolla sus métodos, de los que el uso del tiosulfato sódico es el más importante. Desde 1855 ostenta posiciones destacadas en distintas empresas, embarcándose en la fabricación de vidrio (Inglaterra), de vidrio y cerámica con arcilla refractaria (Zarow), y en la fundación de una gran industria de photogen (Sajonia); el photogen o parafina se obtiene por destilación del carbón y se utiliza como lubricante, o iluminante. Crea una oficina técnica en Wroclaw, a través de la cual entra en contacto con numerosas plantas de carbón industrial. Profesor de la Universidad de Breslau en 1857. Profesor en la Universidad de Graz en 1865, puesto en el que permanece hasta pocos meses antes de su muerte.

6. THÉOPHILE JULES PELOUZE

Théophile Jules Pelouze (Figura 7) trabajó primero como asistente de laboratorio de 1827 a 1829 en la Fère, una farmacia de París, y después en la farmacia del hospital Salpêtrière en París. Conoce por accidente a Gay Lussac, lo que cambia el curso de su vida, al ofrecerle una plaza (21) en su laboratorio privado de "El Arsenal", lo que solo ocurre (22) con Liebig y Leopold von Buch (1774-1883). En el laboratorio de Gay Lussac su amistad queda ligada a Liebig. Asistente de Gay Lussac, Prof. Univ. Lille, Ecole Polytechnique, Director de la Casa de la Moneda, miembro de la Academia de Ciencias en 1837. Determina los pesos atómicos de varios elementos con gran exactitud, y prepara en 1838 la nitrocelulosa, que Christian Friedrich Schönbein (1799-1868) verifica que es altamente explosiva (23), dando comienzo a la era de los explosivos (24). Pelouze es uno de los farmacéuticos franceses que más contribuyó (25) a la evolución de la química orgánica en el siglo XIX.

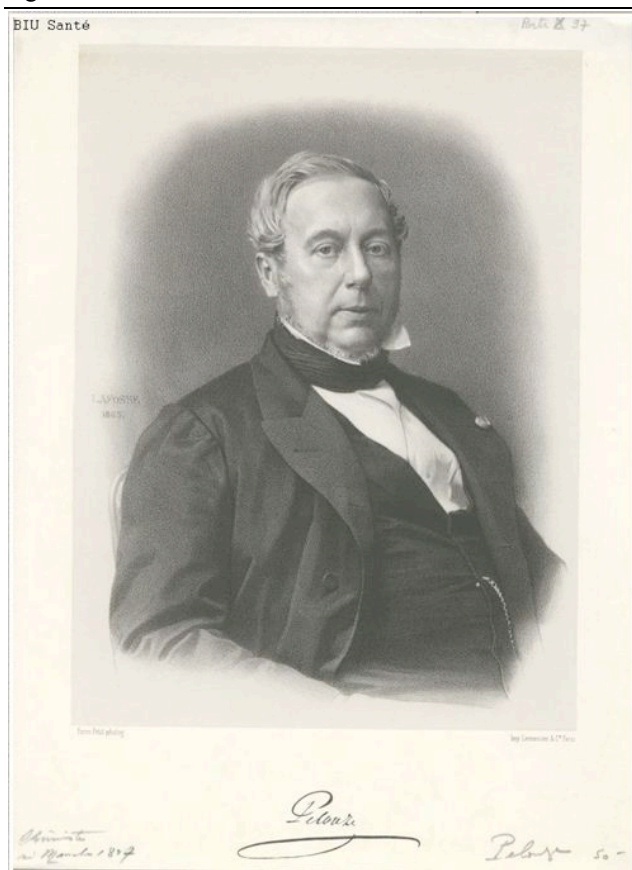


Figura 7. Jules Théophile Pelouze (1807-1867). Photogaveur: Lafosse, en 1865. Imp. Photomécanique photogravure. Banquet d'images IU Santé de Pharmacie. Gallica.

http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?impharma_fi010x097

Pelouze, discípulo y heredero de Gay Lussac, le sustituye como era de esperar en el Consejo Administrativo de Saint-Gobain, en 1852, y en el cargo de asesor científico. Miembro de la Academia de Francia, Profesor del Colegio de Francia, publica con Edme Frémy, administrador de Saint Gobin, un

tratado de química analítica que haría historia (varias ediciones hasta 1865). Fremy (1814-1894) comenzó su carrera (26) como asistente de Pelouze en la Escuela Politécnica a quién sucedió como profesor en 1846. Cuando Gay Lussac fallece en 1850 se convierte en profesor del Museo de Historia Natural (antiguo Jardin du Roi), siendo elegido Director del mismo, tras la retirada de Chewreul en 1879. Coautor con Pelouze del Tratado de Química General, 6 volúmenes, París, 1854-57. Muchos químicos se formaron en el laboratorio privado de Pelouze (Rue Guénégaud), entre ellos Claude Bernard y Charles Gerhardt (21). Pelouze, siendo “répétiteur” de Gay Lussac en la Politécnica, conoce a Liebig cuando éste retorna a París en 1828, y entra en contacto con Dumas que había sido “répétiteur” de Thenard. Pelouze realiza una estancia en el laboratorio de Liebig en Giessen en 1836, donde llevan a cabo investigaciones conjuntas.

Ya Pelouze miembro de la Academia de Ciencias (sustituyendo a Deyeux) y Profesor de Química del Colegio de Francia, y gracias a su mediación, Bunsen asiste como libre oyente a las conferencias de la Escuela Politécnica, durante su estancia en París, donde hizo amistad con Jules Victor Renault y Reiset. El médico Renault, más adelante, profesor de la Escuela Politécnica, invita a Marcelin Berthelot a entrar en el laboratorio privado de Pelouze, en la calle Dauphine (27). Pelouze funda el laboratorio en 1846, y llega a convertirse en la escuela de química más importante de Francia, en la que se forman un elevado número de estudiantes. La estancia de Berthelot en el laboratorio de Pelouze marcó profundamente su carrera. El laboratorio disponía de varias salas, las más grandes destinadas a los trabajos colectivos. Acogía a unos 30 jóvenes de las zonas industriales del Norte y del Este de Francia, que abonaban una cuota mensual de 100 a 150 francos.

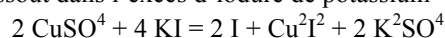
En 1852 Pelouze renuncia a todos sus cargos y se retira de la vida pública, al contrario que “l'êtré suprême” (21), como apodaban los estudiantes a Dumas. No obstante, prosigue las investigaciones que había comenzado en 1846. Trabaja con materiales explosivos tales como el algodón, la pólvora y otros nitrosulfatos. Un estudiante italiano suyo Antonio Sobrero (1812-1888) descubre la nitroglicerina en 1847, y otro estudiante, sueco, Alfred Nobel, es quien eleva el descubrimiento a las más altas cotas, en la forma de explosivos comerciales, incluyendo la dinamita. Pelouze fue una fuente de inspiración para muchos estudiantes. Miembro del Consejo Municipal, trabajó en la transformación de la capital bajo el Segundo Imperio. Su nombre es uno de los 72 inscritos en la Torre Eiffel (junto a los de Ampere, Chaptal, Chevreur, Dumas, Dulong, Gay Lussac, Lavoisier, Morin, Regnaul, Seguin, Thenard, Wurtz, etc). Desde 1864 hasta su muerte vive en el Chateau de Chenonceau, con su esposa Margarita.

7. EUGEN DE HÄEN

La valoración iodométrica directa de cobre es propuesta por de Haen (1854). La sal cúprica es reducida a ioduro cuproso en exceso de ioduro de potasio con la liberación de yodo en cantidad equivalente a la de cobre

reducido. Bajo condiciones apropiadas la reducción es completa y se obtienen resultados exactos. El método es mencionado al año siguiente por Mohr con la modificación (28) sugerida por Schwarz de determinar el yodo libre con tiosulfato de sodio en lugar de con ácido sulfuroso. En la 3ª edición francesa, traducción de la 6ª alemana del tratado de Mohr (29), se expresa

“Si l'on ajoute de l'iodure de potassium dans une dissolution d'un sel de bioxyde de cuivre, il se précipite du protoiodure de cuivre (Cu^2I^2) sous forme d'une poudre d'un blanc sale et il y a de l'iode mis en liberté qui se dissout dans l'excès d'iodure de potassium



C'est sur cette réaction que *de Haen* (Liebig's Annalen, XCI, 237) a basé son procédé de dosage du cuivre. Il faisait usage d'une dissolution d'iode et d'une dissolution d'acide sulfureux que nous remplaçons par la solution d'hyposulfite, bien préférable. La mise en liberté de l'iode tient bien moins à son manque d'affinité pour le cuivre qu'à l'insolubilité du protoiodure de cuivre, d'où il résulte que la moitié de l'iode reste en dehors de la combinaison. Il faut évidemment qu'il n'y ait pas de substances autres capables de précipiter l'iode de l'iodure, telles que oxide de fer, chlore, composés nitreux ; il ne faut pas non plus que les liqueurs soient trop étendues, sans quoi le protoiodure de cuivre qui est un peu soluble se combinerait avec la seconde moitié de l'iode.”

Eugen de Häen (1835-1911), químico alemán, estudia en Heidelberg bajo la supervisión de Bunsen y Kirchoff, y trabaja posteriormente en varias factorías químicas antes de fundar la suya propia en 1861, primero en Linden, después en List, localidades próximas a Hannover, y más tarde en 1902 se desplaza a Seelze, al este de Hannover, por motivos logísticos (ferrocarril y canal). La firma fundada en 1814 en Berlín por el boticario Johann Daniel Riedel (1786-1843) se expande, adquiriendo la compañía de Eugen de Haen en 1923. Centrada en la fabricación de productos químicos emplea a 1800 personas y es conocida desde 1943 como Riedel de Haen AG, antes de convertirse en una compañía subsidiaria de Cassella en 1955, aunque nunca ha dejado de producir en Seelze (30).

8. DETERMINACION DE AZÚCARES: ARTHUR BARRESWILL Y HERMAN VON FEHLING

La reacción de reducción de Cu(II) a Cu(I) se ha utilizado en la determinación de azúcares. El exceso de Cu(II) tras filtrar el precipitado de óxido de cobre(I), se determina de forma apropiada. Becquerel (31) describe la detección de los azúcares una sal de cobre, y algo más tarde Barreswill convierte esto en un método analítico, que a pesar de algunos inconvenientes, recibe la medalla de plata y un premio de 1000 francos de la “Société d'Encouragement” (32)

“Malgré ces restrictions nécessaires, le procédé de M. Barreswil, tel qu'il est, peut rendre déjà des services importants à la science et à l'industrie ; il n'est pas douteux, d'ailleurs, qu'il doive se perfectionner entre les

mains des chimistes qui seront appelés à en faire usage. En conséquence, le conseil d'administration accorde à M. Barreswill une médaille d'argent et une somme de 1,000 fr. prise sur les 3,000 fr. qui avaient été offerts à l'auteur d'un procédé saccharimétrique plus parfait et d'une application plus générale. Il a décidé, en outre, que la question serait maintenue au concours pour 1845, en réduisant à 2000 f. la valeur du prix proposé."

Charles-Louis-Arthur-Barreswill (1817-1870) estudia química en París, teniendo en primer lugar como profesor a Robiquet, farmacéutico y miembro de la Academia de Ciencias desde 1833. A continuación es alumno de Antoine Bussy (1794-1882), que fue director de la Escuela de Farmacia de París. Pero es sobre todo bajo la dirección de Pelouze cuando Barreswill desarrolla todos sus cualidades en el campo de la química, primero como estudiante, llegando más tarde a ocupar la plaza de Jefe del Laboratorio de Pelouze, de la calle Dauphine. Con Ascanio Sobrero, que como hemos visto fue también alumno de Pelouze, publica "Appendice à tous les traités d'analyse chimique". Colabora asimismo con Claude Bernard.

A pesar de su importante obra científica, Barreswill desarrolla funciones modestas, y llega a ser profesor de la "Escuela Superior de Comercio" de París. La segunda etapa de su carrera la dedica a las aplicaciones industriales de la química. En el ámbito analítico su nombre va ligado (32) al del licor cupropotásico

"S'agit-il de trouver la quantité de sucre cristallisable qui existe dans un liquide, à l'exclusion de tout autre produit organique; on prépare d'abord une dissolution titrée alcaline d'oxyde de cuivre, en mettant en contact du sulfate de cuivre, de tartrate neutre de potasse et de la potasse caustique. On obtient ainsi un liquide d'un bleu intense qui, étant filtré, se maintient clair et limpide pendant longtemps. Cette dissolution est la liqueur d'épreuve dont on commence par fixer le titre, en recherchant combien il faut d'une liqueur faite avec un poids connu de sucre candi pur et sec et porté à l'ébullition, après l'addition de quelques gouttes d'acide sulfurique, pour décolorer exactement un volume déterminé de la liqueur d'épreuve."

que Rayer introduce con el nombre de "líquido azul de Barreswill", en la investigación sistemática de la diabetes. El método fue pronto utilizado por otros investigadores, y ha sido objeto de numerosas modificaciones.

Herman von Fehling (1812-1885) modifica en 1848 el reactivo de Barreswill proponiendo una nueva formulación: hidróxido de sodio, sulfato de cobre (II) y tartrato de potasio (33), con objeto de establecer una relación cuantitativa entre el azúcar de partida y el precipitado de óxido de cobre (I) formado. Fehling establece que 1 átomo de saccharum uvae reduce 10 átomos de cobre. La identificación de Fehling con el reactivo está basada en sus tres publicaciones (34) sobre la detección cuantitativa de azúcares en la orina, aunque para Szadbavary (11), esta contribución no es lo suficiente como para garantizar que el método lleve su nombre, como así ha ocurrido.

Fehling comienza su formación en 1827 en el laboratorio del boticario Franz Friedrich Kindt en Lübeck, su ciudad natal. De 1832 a 1835 trabaja en una botica de Beremen, propiedad de Georg Christian (1793-1869), hermano de Kindt. Acude a la Universidad de Heidelberg con la intención de estudiar farmacia, y deriva hacia las ciencias naturales y la química. Asistente de Leopold Gmelin (1788-1853) se doctora en 1837, y marcha a Giessen, donde es preparador de Liebig. En 1838 trabaja con Dumas en París, y en el laboratorio de la Moneda. Por recomendación de Liebig obtiene una cátedra de química en el Politécnico de Stuttgart, posición que mantiene durante 45 años. Fue durante muchos años miembro del comité de revisión de la Farmacopea Germana.

9. LA PUREZA DEL IODURO DE POTASIO COMERCIAL

El gran uso del ioduro de potasio en medicina junto a su elevado precio era la causa de que se adulterara con otras sales menos valiosas por lo que hacía falta disponer (35) de un método seguro y rápido para su determinación, acudiéndose a la puesta a punto de un método volumétrico (dada la lentitud de los gravimétricos), haciendo reaccionar el ioduro con el iodato en medio ácido

"Le grand usage de l'iodure de potassium en médecine, son prix très élevé, ont conduit peu à peu à y mêler plusieurs autres sels de moindre valeur, tels que sulfates, chlorures et bromures.

La lenteur d'une analyse chimique qui repose sur des pesées et l'obligation où l'on était d'y avoir recours pour reconnaître la fraude faisaient que le plus souvent elle passait inaperçue.

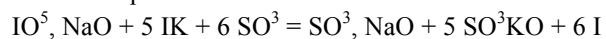
J'ai cherché un moyen qui fût très-prompt et en même temps exact pour le dosage de cet iodure, et je me suis arrêté à la réaction si nette d'un iodate alcalin sur cet iodure, en présence d'un acide. On sait, en effet, qu'il y a, dans ce cas, décomposition des deux sels et précipitation de tout l'iode."

Berthet (35) explica la reacción como sigue

"... Quand on verse de l'iodate dans l'iodure, il se produit de l'iodé qui se redissout dans l'iodure non attaqué, et il forme ainsi un iodure bi-ioduré; il arrive un moment où l'iode ne peut plus se dissoudre et tend alors à se précipiter, c'est ce qui trouble la liqueur; on trouve que, pour arriver à ce point, il a fallu un peu moins d'un équivalent d'iodate pour dix équivalents d'iodure, et que l'on est presque à moitié de la décomposition réelle.

Plus tard, quand la précipitation est complète, on a un rapport des plus simples d'équivalent à équivalent, c'est-à-dire que pour cinq équivalents d'iodure il faut un équivalent d'iodate.

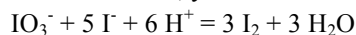
L'équation, du reste, est facile à établir: l'acide iodique cède son oxygène au potassium de l'iodure, et l'iode des deux sels se sépare:



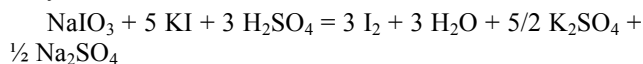
Tous les résultats numériques de la réaction n'ont éprouvé aucune variation sensible par des mélanges de

sulfates, de chlorures, de bromure, même dans des proportions de 30 a 40 pur 100.”

Cuando se añade iodato de potasio a una disolución de yoduro en medio ácido sulfúrico, se libera yodo, y por cada 5 átomos de yoduro se consume 1 átomo de yodo. En términos modernos, y en forma iónica



y en forma molecular



Berthet (35) aplica el método a varias muestras comerciales, encontrando porcentajes del 90 %, a pesar de su buen aspecto, presentando en cambio una muestra obtenida y suministrada por un colega una pureza elevada, del 99 %

“Plusieurs iodures du commerce ont été analysés par ce moyen iodométrique, et je n’ai pas tardé à reconnaître qu’il existait une grande différence dans leur pureté. Quelques-uns, malgré leur aspect physique très-beau, la forme cubique effleurie de leurs cristaux, n’accusent guère que 90 p. 100 d’iodure réel. Celui que m’a paru le plus pur de tous est un iodure en petite lames transparentes, très-blanc, que je dois à l’obligeance de M. Quesneville, et qui provenait de sa fabrication courante. Cet iodure marque 99 pour 100 ; c’est dire qu’il est presque chimiquement pur.”

El empleo de una disolución patrón de tiosulfato de sodio, era un problema, ya que no se disponía entonces en un estado suficiente de pureza. La única forma posible de estandarización era el uso del yodo, cuya purificación era complicada e inconveniente. El uso de biodato de potasio, introducido por Karoly Than (1834-1908) (4) suministra un modo mucho más simple (36, 37) de estandarización.

10. COMENTARIOS FINALES

En este trabajo se efectúa un recorrido sobre un apartado de la historia del análisis volumétrico. Su contenido abarca desde Robert Bunsen a Karoly Tham. Se procura una especial atención a las aportaciones farmacéuticas a este campo de los métodos iodométricos, incidiéndose en aspectos biográficos. El análisis volumétrico da respuestas sencillas, rápidas y con la exactitud requerida, a diferentes problemas analíticos. Esto lo convierte en una herramienta muy útil en aquellas circunstancias en las que el tiempo es una variable prioritaria. El análisis tiene siempre una componente de rutina y pretende obtener la mayor información en el menor tiempo posible. La volumetría se postula a lo largo del siglo XIX como un método analítico con vocación de permanencia.

11. REFERENCIAS

1. Sáez-Plaza P. De los Alcalis del Comercio a los Métodos Iodométricos: Contribuciones Farmacéuticas al Desarrollo del Análisis Volumétrico. Sevilla: Tesis Doctoral, Departamento de Química Analítica, Universidad de Sevilla, 2016.
2. Page FG. Chemical and Analytical Aspects of the Early Alkali and Bleaching Industries in Britain. Leicester:

PhD Thesis, University of Leicester 1999.

3. Sáez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. De la antigua historia de los métodos iodométricos: de los inicios a Robert Bunsen. *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(3): 276-88.
4. Sáez-Plaza P, Martín J, Díaz-Montaña EJ, Asuero AG. La contribución de Francis Home (1720-1813) y William Lewis (1708-1781), autores farmacéuticos, a los álcalis y el blanqueo. *An Real Acad Nac Farm* 2017; 83(4): 403-20.
5. Martín J, Sáez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine-Henri Descroizilles (1781-1825), demostrador real de química, boticario, inventor y químico industrial: padre del análisis volumétrico. Parte 1ª. *An Real Acad Nac Farm*. 2018; 84(2): 185-203.
6. Martín J, Sáez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine-Henri Descroizilles (1781-1825), demostrador real de química, boticario, inventor y químico industrial: padre del análisis volumétrico. Parte II. *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(3): 255-75.
7. Bunsen R. Ueber eine volumetrische Methode von sehr allgemeiner Anwendbarkeit. *Justus Liebigs Annalen der Chemie und Pharmacie* 1853; 86: 265-91.
8. Bunsen R. Sur une méthode volumétrique d’une application très-générale. *Ann Chim Phys* 1854; 41: 339-53.
9. Schacher SG. Bunsen, Robert Wilhelm Eberhard. En *Complete Dictionary of Scientific Biography*, Vol. 2. Detroit: Charles Scribners Sons 2008; pp. 286-90.
10. Poggiale AB. *Traité d’Analyse Chimique par la Méthode des Volumes*. Paris: Bailliere et fils 1858.
11. Szabadváry F. *History of Analytical Chemistry*. Yverdon, Switzerland: Gordon and Breach 1992.
12. Oesper R. Bunsen, Robert Wilhelm. *J Chem Educ* 1927; 4(4): 431-9.
13. Lockemann G, Oesper RE. Bunsen’s transfer from Cassel to Marburg. *J Chem Educ* 1955; 32(9): 456-60.
14. Lockemann G. The centenary of the Bunsen burner. *J Chem Educ* 1956; 33(1): 20-2.
15. Friedrich C. *Wissenschaftliche schulen und die Marburger Pharmazie (History of pharmacy: scientific schools and the Marburger pharmacy)*. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(28): 28-36.
16. Heilmann A, Müller-Jahncke WD. Zum 100. Todestag: Robert Wilhelm Bunsen und die Pharmazie (The 100th dead Anniversary: Robert Bunsen and pharmacy). *Pharmazeutische Zeitung* 1999; 144(30): 10-5.
17. Schmitz R. *Die deutschen pharmazeutisch-chemischen Hochschulen. Ingelheim: Ihre Entstehung und Entwicklung in Vergangenheit und Gegenwart* 1969.
18. Anon. The origin of iodometry. *Ann Chim Anal Chim Appl* 1940; 22: 3-4.
19. Szabadváry F, Chalmers RA. Mohr, Carl Friedrich and analytical chemistry in Germany. *Talanta* 1979; 26(8): 609-17.
20. Vesulak M. Schwarz (Kar Leonhard) Heinrich (1824-

- 1890), chemiker.
http://www.biographien.ac.at/oebl/oebl_5/Schwarz_Heinrich_1824_1890.xml
21. Rocke AJ. Nationalizing science, Adolphe Wurtz and the battle for French chemistry. Cambridge, MA: The MIT Press 2001.
 22. Michel JM. Contribution a l'histoire industrielle des polymères en France. Origines de la nitrocellulose. http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/a_1_100_000.vfx2_sav.pdf
 23. Martin RS, Colombi A. Christian Friedrich Schönbein (1799-1868): from the perilous explosive guncotton to the salutary dialysis membranes. *Am J Nephrol* 1992; 12: 196-8.
 24. Wisniak J. Theophile-Jules Pelouze. Glass, wine and explosives. *Rev CENIC Cienc Quím* 2002; 33: 87-94.
 25. Arnaud P. T Theophile-Jules Pelouze (1807-1867) was one of the French pharmacists who has the most contributed to the evolution of organic chemistry in the first half of the 19th century. *Rev Hist Pharm* 2015; 62(385): 79-100.
 26. Faber E. Frémy, Edmond. En *Dictionary of Scientific Biography*. Vol. 5. New York: Charles Scribner's Sons 1972: pp. 157-8.
 27. Chaigneau M. Le pharmacien Marcelin Berthollet et la pharmacie. *Rev Hist Pharm* 1992; 80: 7-13.
 28. Gooch FA, Heath FH. The iodometric estimation of copper. *Am J Sci* 1907; 24: 65-74.
 29. Mohr F. *Traité d'Analyse Chimique par la Méthode des Liqueurs Titrées*, Troisième Ed. (sur la sixième allemande). Paris: Librairie F. Savy 1888.
 30. Aftalion F. *A History of the International Chemical Industry. From the early days to 2000*. 2nd ed. Philadelphia: Chemical Heritage Foundation 2001.
 31. Becquerel AC. Du carbonate de chaux cristallisé, et de l'action simultanée des matières sucrées ou mucilagineuses sur quelques oxides métalliques, par l'intermédiaire des alcalis et de terres. *Ann Chim Phys* 1831; 47: 5-20.
 32. Peligot E. Rapport fait à la société d'encouragement sur le concours relatif à la découverte d'un moyen saccharimétrique propre à faire connaître promptement la quantité de sucre contenue dans la betterave ou dans tout autre produit sucré. *J Pharm Chim* 1846; 6: 301-4.
 33. Fehling H. Die quantitative Bestimmung von Zucker und stärke mittelst Kupfervitriol. *Ann Chem Pharm* 1849; 72(1): 106-13.
 34. Rosendelf L. *Four Centuries of Clinical Chemistry*. New York: Taylor and Francis 1999.
 35. Berthet. Moyen de doser la pureté des iodures de potassium du commerce. *J Pharm Chim* 1846; 10: 187-92; Method of ascertain the purity of the commercial iodide of potassium. *J Pract Chem* 1846; 4: 457-60.
 36. Than K. Tértfogatos elemzési jegyzetek. *A Királyi Magyar Természettudományi Társulat Közlönye* 1860; 1: 67-75.
 37. Than K. Über die Darstellung der volumetrischen Normalösungen. *Mathematische und naturwissenschaftliche Berichte aus Ungarn* (Juni 1888 – October 1889) 1890; 7: 295-303.



Obesity: a risk for Alzheimer's disease? II. Connecting therapies

Title in Spanish: *Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de alzheimer? II. Conectando terapias*

Arantxa Rodríguez-Casado^{1*}, Adolfo Toledano-Díaz^{2*}, María-Isabel Álvarez¹, Adolfo Toledano^{1, 3**}

¹Instituto Cajal, CSIC, Madrid. ²Departamento de Reproducción. INIA. Madrid. ³ Académico Correspondiente, RANF.

ABSTRACT: At present, more and more studies suggest that obesity and Alzheimer's Disease (AD) are chronic disorders connected by common pathogenic mechanisms, being the resistance to the action of insulin (RAI) a key element, generally induced by pro-inflammatory processes. Obesity can be considered a trigger for AD (see the first part of this monograph) (1). Taking into account that AD is a pathological process that does not currently have an effective preventive or curative treatment, it is especially important to prevent and combat all risk factors for AD. Being a very important of these factors obesity and its pathological consequences (many of them concomitant with AD, such as type 2 diabetes), the study of the pharmacological and non-pharmacological treatments of these pathological situations are of prime importance. Obesity is increasing worldwide and is already a serious health problem in many countries. Both as a measure of general health of the population, and when the first symptoms occur in a particular individual (at any age, from youth to old age), an appropriate life regime must be implemented (healthy lifestyle, exercise, absence of stress, adequate diet) to prevent obesity. In some mild cases, certain medications may be used, but these are especially indicated in chronic cases refractory to non-pharmacological treatments. Many of these drugs also have effects on type 2 diabetes as well as neurodegeneration that lead to AD in the early stages of the process. In this part of the monograph, pharmacological treatments, indicating the substances that are currently used, and the effects of feeding on the common pathological process, are reviewed.

RESUMEN: Cada vez son más los estudios que sugieren que la obesidad y la Enfermedad de Alzheimer (EA) son trastornos crónicos conectados mediante mecanismos patogénicos comunes, siendo la resistencia a la acción de la insulina (RAI) una pieza clave, generalmente inducida por procesos pro-inflamatorios. La obesidad se puede considerar un desencadenante de la EA (ver la primera parte de la monografía) (1). Teniendo en cuenta que la EA es un proceso patológico que actualmente no tiene un eficaz tratamiento preventivo o curativo, es de especial importancia prevenir y combatir todos los factores de riesgo de EA. Siendo un factor muy importante la obesidad y sus consecuencias patológicas (muchas de ellas concomitantes con la EA, como la diabetes tipo II – DT2). La obesidad está aumentando en todo el mundo y ya es un grave problema sanitario en muchos países. Tanto como medida de salud general de la población, como cuando se dan los primeros síntomas en un individuo en concreto (a cualquier edad, desde la juventud a la senectud), se debe implantar un régimen de vida adecuado (estilo de vida saludable, ejercicio, ausencia de estrés, dieta adecuada) para prevenir la obesidad. En algunos casos leves, pueden emplearse ciertos medicamentos, pero estos están especialmente indicados en casos crónicos refractarios a tratamientos no farmacológicos. Muchos de estos medicamentos tienen efectos también sobre la diabetes tipo 2 así como sobre la neurodegeneración que conduce a la EA en las fases más iniciales del proceso. En esta parte de la monografía se revisan especialmente los tratamientos farmacológicos, reseñando las sustancias que se emplean en la actualidad, y los efectos de la alimentación en el proceso patológico común.

* Autores principales

** **Corresponding Author:** atoledano@cajal.csic.es

An Real Acad Farm Vol. 84, N° 4 (2018), pp. 346-358

Received: December 13, 2018 **Accepted:** December 14, 2018

Language of Manuscript: Spanish

Lista de abreviaturas: DT2: diabetes de tipo 2; EA: enfermedad de Alzheimer; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos EEUU (*Food and Drug Administration*); RAI: resistencia a la acción de la insulina; SNC: sistema nervioso central.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad, que es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular y una condición prevalente en diabetes de tipo 2 (DT2) (2-4), se ha vinculado también con un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (EA). Esto se ha documentado en la primera parte de esta monografía (1). Numerosos estudios sobre la patogenia de la obesidad y EA indican que la inflamación

y defectos en las rutas de la señalización de la insulina son mecanismos compartidos en ambos trastornos (5-11). La obesidad conduce a una resistencia a la acción de la insulina (RAI) periférica, esencialmente a través de la translocación y acumulación ectópica de ácidos grasos y mediante una respuesta inmune pro-inflamatoria (3, 12). Ciertas citoquinas pro-inflamatorias generadas durante el proceso de obesidad contribuyen a una inflamación cerebral (13), induciendo un estado de RAI en las neuronas que, en última instancia, produce hiperinsulinemia en el cerebro y disfunción neuronal (6, 7, 11, 14-16), ambas patologías observadas en pacientes de Alzheimer. Por otra parte, estudios en humanos (17-18) y en animales (19-22) indican que, además de la inflamación, existe otro mecanismo vinculado a la obesidad que influye sobre el daño cognitivo: la lipotoxicidad de un exceso de ácidos grasos.

La obesidad causa una expansión límite del tejido adiposo que le incapacita para seguir acumulando lípidos, derivándolos, como ácidos grasos libres, hacia tejidos no diseñados para almacenar grasas, produciendo lipotoxicidad a nivel periférico (páncreas, hígado, músculo) (3). De esta forma, los lípidos tóxicos, incluyendo ceramidas, cruzan la barrera hematoencefálica (cuya permeabilidad está alterada posiblemente por una hiperinsulinemia prolongada en condiciones de obesidad – 23-25), produciendo estrés oxidativo y activando la microglía residente del SNC, induciendo en el cerebro una respuesta local inflamatoria (26-27) que interfiere la unión entre la insulina y su receptor (19, 28).

Durante el envejecimiento normal, los ácidos grasos se acumulan lentamente en el cerebro. Sin embargo, este proceso parece que se acelera notablemente cuando el individuo posee isoformas de genes que predisponen a la EA (29, 30). EL aumento de ácidos grasos intracelulares activa rutas metabólicas no oxidativas como aquellas relacionadas con la formación de ceramidas, la degradación lisosomal y la generación de estrés de retículo endoplasmático que, a su vez, estimulan señales asociadas a procesos de apoptosis (3).

Lo más probable es que obesidad y Alzheimer sean el resultado de similares desequilibrios metabólicos subyacentes manifestados de forma diferente dependiendo del órgano afectado. Los cerebros con Alzheimer revelan una pérdida de sensibilidad a la insulina y alteraciones en sus rutas de su señalización (1, 11, 31-32). La insulina, así como factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), regulan la supervivencia neuronal, el metabolismo energético y la plasticidad/adaptación neurogliales, todos ellos procesos asociados al aprendizaje y la memoria (1, 31-32). Ciertos estudios sugieren que la EA es una forma específica de diabetes cerebral en la que la deficiencia de insulina es determinante en el deterioro cognitivo y la neurodegeneración (11, 33). Incluso algunos autores la denominan *diabetes de tipo 3* (1, 11, 31, 33-36). Otros investigadores, sin embargo, consideran que un término más preciso para describir el estado del cerebro en la EA sería *síndrome de resistencia cerebral a la acción de la*

insulina (37-39).

Muchos estudios clínicos y epidemiológicos indican que el estilo de vida, especialmente un patrón alimentario adecuado, es crucial en el control y la prevención de la EA (40-44). Una dieta con alto contenido en grasa altera los sistemas periférico e hipotalámico de regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (45).

En esta parte de la revisión, se presentan las terapias farmacológicas y no farmacológicas actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad, resistencia a la insulina y Alzheimer (Obesidad-RAI-EA) desde su consideración de trastornos con un origen molecular común.

2. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS PARA EL COMPLEJO OBESIDAD-RAI-EA

Los tratamientos orientados a prevenir y/o corregir eventos asociados a la obesidad podrían ser de beneficio terapéutico para la mejora del deterioro cognoscitivo debido a la conexión Obesidad-RAI-EA. De hecho, algunos tratamientos prescritos en DT2, cuya acción mejora la señalización de la insulina, se están probando como potenciales terapias para la EA con resultados prometedores. A día de hoy no existe una cura para el Alzheimer ni tratamiento para evitar su progresión. Existen cuatro medicamentos aprobados para el tratamiento de la EA clasificados en dos grupos (46): inhibidores de la colinesterasa (**donepezilo, rivastigmina y galantamina**) (47) y un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (**memantina**) (48). Estos tratamientos mejoran los síntomas entre seis y doce meses, pero no actúan sobre el proceso patológico subyacente de la EA (46). Existen en estudio Fase II/III unos pocos fármacos innovadores (aunque no se espera una rápida aprobación) y también unas cincuenta moléculas en fase pre-clínica.

2.1. Tratamiento terapéutico de la obesidad

La promoción de un estilo de vida saludable impide o retrasa el desarrollo de la obesidad (tratamiento no farmacológico) pero se ha comprobado que es necesario un tratamiento farmacológico para ciertos individuos/grupos de la población obesa. Las estrategias contra la obesidad incluyen, en su conjunto, ejercicio, dieta, cirugía, terapias de comportamiento, así como tratamientos farmacológicos (49). Generalmente se deben utilizar diversos abordajes en combinación. La cirugía bariátrica es eficaz y mejora la supervivencia (50). Sin embargo, las complicaciones quirúrgicas y postoperatorias y la frecuente necesidad de re-intervención, hace que este procedimiento se reserve para los casos de obesidad mórbida (50).

Los tratamientos farmacológicos se dirigen a corregir funciones controladoras del SNC (regulación de la ingesta y/o el metabolismo) o reguladores periféricos (51-52). En conjunto se puede decir que se han aprobado por la FDA y/o la EMA bastantes medicamentos que se consideraron eficaces tras los correspondientes ensayos clínicos en fase I-III. Desgraciadamente, en la práctica clínica, se mostraron muchos de ellos poco útiles o inductores de

graves problemas secundarios (cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos).

En el momento actual se pueden mencionar las siguientes moléculas, que bajo estricto control médico, han sido aprobadas para el control de la obesidad y se prescriben de manera habitual:

Liraglutida. Agonista del receptor GLP-1 (receptor del péptido similar al glucagón tipo 1). Fue aprobado por la FDA en 2014 y por la EMA en 2015. Puede inducir efectos secundarios (náuseas, diarrea, vómitos, alteraciones tiroideas y pancreatitis, e incluso inducir problemas oncológicos). Comercializado como *Saxenda* para perder peso, era un antidiabético tipo 2 ya casi no utilizado y puede hacer disminuir hasta 10 kg en 2 años (53).

Fentermina-Topiramato. Prescrito como politerapia. La fentermina actúa sobre el SNC, estimulando el Sistema Simpático e induciendo una sensación de saciedad. El topiramato activa los canales iónicos regulados por GABA e inhibe la carbónico anhidrasa. Tiene efectos secundarios (parestias, estreñimiento, insomnio, alteraciones cardiovasculares, etc.). Fue aprobado por la FDA en 2012 (aunque su aprobación inicial fue revocada con posterioridad)

Naltrexona-Bupropión. Prescrito como politerapia, es, quizás, el tratamiento más utilizado hoy en día. Controla los mecanismos cerebrales de ingesta y metabolismos. Este complejo es inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (Bupropión) y antagonista de receptores opiáceos (Naltrexona). Puede producir náuseas y trastornos gastrointestinales. Fue aprobado por la FDA en 2014 aunque falta la aprobación de la EMA.

Se tienen también que mencionar dos substancias en avanzado proceso de aprobación mundial:

- **Cellistat:** Inhibidor de la lipasa pancreática que ya ha superado en Japón la fase III de ensayos clínicos. Puede producir trastornos digestivos (incontinencia fecal, flatulencia, espasmos intestinales) pero es generalmente bien aceptada.

- **Tesofensina:** Inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. Disminuye el apetito. Puede producir dolores de cabeza, náuseas, insomnio, diarrea y vómitos. Asimismo se ha asociado a cáncer de tiroides. Originalmente se ensayó como medicación anti-Alzheimer y anti-Parkinson, pero no superó la fase de ensayo clínico III en estas indicaciones terapéuticas.

También hay que reseñar tres substancias que actualmente han sido retiradas en la mayoría de los países pero que se siguen utilizando en algunos de ellos tras su aprobación a escala mundial hace ya varios años.

Sibutramina: es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, que tiene el efecto de suprimir el apetito actuando sobre el complejo amigdalino. Su acción es parecida a la de las anfetaminas (se trata de hecho de un derivado de la anfetamina) y los

antidepresivos tricíclicos usados hace años. Todos ellos producían graves problemas cardiovasculares secundarios. Fue aprobada a nivel mundial (FDA) a principios de los años 90 del pasado siglo, pero oficialmente abolido su uso en 2010.

Orlistat. Inhibidor de la lipasa pancreática, aprobado por la FDA y EMA en la década de los noventa del siglo pasado, se ha ido retirando del arsenal terapéutico en los últimos diez años por su posible inducción de tumores, además de tener graves problemas gastrointestinales (incontinencia fecal, diarreas). Actúa sobre diferentes sistemas neurotransmisores (aminérgicos, peptidérgicos) y afecta a la regulación hipotalámica controladora del apetito y la ingesta.

Locaserin. Es un agonista de receptores para serotonina. Fue aprobado por la FDA en 2012, pero ha sido retirado en muchos países. Producía trastornos digestivos diversos, así como alteraciones de la actividad cerebral (dolor de cabeza, alteraciones motoras, vértigos). La EMA no la aprobó.

A estos medicamentos aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, habría que añadir otras substancias para un empleo a corto plazo (únicamente durante unas pocas semanas): Bidietilpropión, Benxfetamina, Fendimetracina y Fentermina (54).

Es necesario hacer hincapié en el hecho de que los antiguos tratamientos de la obesidad con anfetaminas y sus derivados fueron ya proscritos en todos los países hace años por sus graves problemas cardiovasculares secundarios. Sin embargo, se siguen utilizando de manera ilegal en ciertos círculos paramédicos no bien controlados.

Las recientes estrategias para el diseño de fármacos contra la obesidad se basan en el estudio de la influencia sobre los patrones de comportamiento alimentario de señales hormonales que conectan el sistema periférico con el SNC. Estas señales proceden del intestino (péptido similar al glucagón-1, GLP-1; péptido YY, PYY; colecistoquinina, CCK y grelina), páncreas (insulina, amilina, polipéptido pancreático) y del tejido adiposo (leptina, adiponectina) (52, 55-56). En este contexto, la investigación básica y aplicada ha comenzado a evaluar el potencial terapéutico de la combinación de tales moléculas, ya sea entre sí (amilina/leptina) o con agentes de acción central (amilina o pramlintida con Fentermina o Sibutramina) (57).

En cuanto a la capacidad de que los fármacos anti-Alzheimer tengan efecto sobre el tratamiento de la obesidad o de la RAI existen pocos trabajos concluyentes, aunque en la mayoría de las monografías dedicadas al tema se sugiere que son de efectos positivos en ambos casos, EA y alteraciones metabólicas relacionadas con el uso de la glucosa y los lípidos. Podemos señalar un trabajo reciente, experimental en el que los efectos centrales de la memantina son beneficiosos para un modelo experimental de ratón que padece obesidad y EA familiar (58).

2.2. Tratamiento terapéutico para la resistencia a la acción de la insulina (RAI)

A día de hoy todavía no se ha aprobado ningún medicamento de manera específica para prevenir o tratar la resistencia a la insulina. En su lugar, se prescribe la terapia (farmacológica o no farmacológica) indicada para la diabetes tipo 2. Ejercicio físico, dieta adecuada y algún medicamento, como metformina, podrían prevenir o retrasar la aparición de la diabetes (*Diabetes Prevention Program Research Group*, 2015). Cuando ya existen síntomas sistémicos de resistencia a la acción de la insulina, o una DT2 manifiesta, se pueden utilizar diversos tipos de medicamentos aparte de la insulina inyectable (que en diferentes protocolos de actuación puede situarse a varios niveles de elección, desde pasos intermedios hasta la consideración de último recurso terapéutico). La insulina intranasal/inhalada no parece tener eficacia suficiente para desbancar a la inyectada. Entre estos medicamentos se pueden señalar:

Inhibidores de la alfa-glucosidasa (como Icarbasa) que retrasan la absorción y digestión de los hidratos de carbono.

Sulfonilureas (Glibenclamida, Glimpeprida, Glisazida) y **meglitinidas** (Repaglinida, Mitiglinada) que actúan sobre las células pancreáticas secretoras de insulina (59).

Miméticos de amilina. En los pacientes con DT2, tras la ingesta, los niveles en plasma de amilina (una hormona neuroendocrina producida y secretada junto con la insulina por las células beta) son la mitad que en personas sanas. Ciertas terapias compensan esta falta de amilina a través de miméticos de amilina, como pramlintida, que modulan el vaciado gástrico, evitan el aumento postprandial de glucagón en el plasma y promueven la saciedad, lo que lleva a la disminución de la ingesta de calorías y la consiguiente pérdida de peso (59).

Tiazolidenodonas (TZDs). Son agonistas duales de PPAR y (receptores de activación de proliferación de peroxisomas) que modulan el metabolismo de lípidos y glucosa (60). Las TZDs aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen los niveles de insulina y glucosa en plasma (5, 61) También estos medicamentos parecen regular la función vascular y reducir la inflamación (5, 61). En Europa se habían aceptado dos medicamentos de este tipo (Rosiglitazona y Proglitazona) (62) pero se han suspendido en muchos países por provocar problemas cardiovasculares (63).

Biguanidas. En este grupo de medicamentos hay que destacar la **Metformina**, quizás la sustancia más prescrita en DT2. Entre sus efectos figura la disminución de absorción de glucosa, el aumento de captación de glucosa en tejidos periféricos vía reducción de resistencia a la insulina (RAI) y reducción de niveles de insulina en plasma (64). En muchos estudios se ha demostrado que esta sustancia disminuye el sobrepeso y mejora el perfil lipídico y previene las alteraciones vasculares (65). Su mecanismo de acción podría radicar en el control de la expresión del receptor de insulina y en la activación de la

tirosina quinasa (66). Esta sustancia, a diferencia de otras anti-DT2, no parece provocar hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) Actualmente existen tres sustancias aprobadas por la FDA: Sitagliptina, Saxagliptina y Linagliptina. En Europa también está aprobada la Vidagliptina. Son agonistas del receptor GLP-1 (67). Aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa, así como el vaciado gástrico, la reducción de glucagón postprandial y la ingesta de alimentos (53). Sus efectos beneficiosos se han ampliado a la disminución de riesgo cardiovascular (68).

2.3 Tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer

Como se ha comentado, solo 4 medicamentos tienen la indicación específica para la EA, pero no se han demostrado excesivamente eficaces. Por ello, se han empezado a utilizar el reposicionamiento de fármacos para el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento de la EA. La estrategia consiste en buscar nuevas aplicaciones para fármacos ya existentes con potencial eficacia en EA, realizando los ensayos clínicos pertinentes para conseguir la aprobación de la nueva indicación en EA. Se ha tenido éxito en obesidad, enfermedades cardiovasculares (69) y cáncer (70). La aprobación de Memantina en EA proviene de esta estrategia. Desde hace unos pocos años se están ensayando antidiabéticos, antihipertensivos, antibióticos y retinoides en terapias contra la EA (71-72)

Numerosos antidiabéticos han sido ensayados contra la EA con resultados significativos en la prevención e, incluso, en las primeras fases de la demencia, pero con poca eficacia cuando esta patología ya se ha establecido. La pérdida de peso, el ejercicio y una dieta adecuada pueden frenar el progreso de un Alzheimer inicial (40, 41, 43, 73). Sin embargo, no se ha probado la ralentización del deterioro cognitivo si estos cambios en el estilo de vida se inician una vez diagnosticada la enfermedad (74). Se ha demostrado en humanos que, en algunos casos, la insulina intranasal mejora la cognición, la atención y la memoria al tiempo que reduce los niveles de las proteínas beta-amiloide $\text{-A}\beta\text{-}$ y tau y regula el metabolismo de la glucosa (75-76). Esto indica que la intervención en la señal de la insulina es una estrategia posible para mejorar las funciones cerebrales. No obstante, la insulina intranasal por sí misma es eficaz sólo en un estado inicial de la enfermedad (75) y en no portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$) (77). El fracaso de fármacos antidiabéticos (sulfonilureas, meglitinidas, insulina) en ensayos clínicos de EA en esas etapas, indica que mejorar la RAI periférica para restaurar la cognición en la demencia resulta ineficaz (78-79). Tampoco se ha demostrado la eficacia de metformina ya que favorece la acumulación de $\text{A}\beta$ por afectar la expresión y actividad de la β -secretasa-1 (BACE-1 o enzima de escisión del sitio 1 de la APP, proteína precursora de amiloide), que es una enzima clave en la escisión patológica de la APP (80) y un objetivo terapéutico en Alzheimer.

A pesar de que la administración de TZDs aumenta el

riesgo de insuficiencia cardíaca en sujetos con prediabetes o DT2 (63), los compuestos Rosiglitazona y Pioglitazona tienen potencial para una terapia preventiva de EA (5, 81). Ambos, podrían tener un papel relevante en la regulación de la cascada amiloidea pues existen evidencias de que los agonistas de PPAR pueden reprimir la expresión de la enzima BACE-1 así como estimular la eliminación de los agregados A β ya existentes (82). De hecho, en cerebros de ratones transgénicos tratados con Rosiglitazona (83) y Pioglitazona (84) se ha observado un efecto positivo sobre las placas de A β , la microglía activada y los marcadores inflamatorios, todos ellos factores patológicos de Alzheimer.

Existen fármacos **antidiabéticos** bien tolerados candidatos prioritarios para el desarrollo de agentes terapéuticos contra EA (67, 85). Este es el caso del GLP-1, uno de los dos principales péptidos **incretinas**, llamados así porque su secreción por el intestino en respuesta a los alimentos, estimula la liberación de insulina desde el páncreas mediada por los niveles de glucosa (86). Como la insulina, el GLP-1 se produce en el cerebro (87) con numerosas funciones fuera del páncreas, incluyendo la neuroprotección (85, 88-89), la promoción de la neurogénesis (90) y la disminución de la respuesta inflamatoria crónica en el cerebro (88, 90-91). Esta estrategia de tratamiento se podrá mejorar mediante el desarrollo de agonistas duales de GLP-1 y otro péptido incretina, el polipéptido gástrico inhibitorio (GIP) (92). Se ha demostrado que agonistas duales de GIP son más eficaces que los agonistas GLP-1 para reducir la RAI periférica (68, 93). En los próximos años podría estar preparada una segunda generación de tratamientos basados en péptidos incretinas para aplicaciones clínicas contra el Alzheimer.

También se progresa en el reposicionamiento de **antihipertensivos** para EA. Estos agentes parecen ejercer efectos neuroprotectores que podrían resultar beneficiosos para el tratamiento de la EA (71). Los bloqueadores del receptor de angiotensina y los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) son candidatos para el tratamiento de la EA por inhibir la deposición de A β y la fosforilación de la proteína tau (94-95). Otros fármacos antihipertensivos usados son los bloqueadores de canales de calcio que, por su efecto vasodilatador reducen la producción y agregación de A β , y su neurotoxicidad, mejorando la función neuronal tanto *in vivo* como *in vitro* (96-97).

La **Minociclina** (tetraciclina) es un neuroprotector que inhibe la activación microglial y tiene capacidad para modular la excitotoxicidad inducida por glutamato (98). La minociclina protege contra la neurotoxicidad inducida por esfingomielinasa/ceramida a través de mecanismos anti-inflamatorios, anti-apoptóticos y antioxidantes (99). Además, disminuyen la neuroinflamación inducida por trastornos metabólicos (100). En modelos transgénicos con patología amiloide se observa que la Minociclina reduce la actividad de BACE-1 ralentizando la formación de agregados de A β e inhibiendo los signos de inflamación

temprana que preceden a la aparición de placas seniles (101).

Se ha postulado la terapia con **retinoides** como tratamiento de la EA. Estas sustancias juegan un papel esencial en el desarrollo neurológico y en el SNC adulto. En modelos animales de EA se ha visto que los retinoides ejercen un efecto antioxidante, y que inhiben los depósitos de A β previniendo la disfunción mitocondrial y la producción de IL-6, ambos procesos inducidos por los depósitos de A β (102-103). Estos fármacos, también impiden la hiperfosforilación de la proteína tau y la neuroinflamación facilitando la supervivencia de neuronas del hipocampo así como la restitución del déficit cognoscitivo (102-103). Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares producidos en la etapa final de la enfermedad son considerados por algunos autores como una respuesta adaptativa al estrés oxidativo subyacente del proceso patológico. La administración de retinoides en estas etapas finales, por tanto, podría incluso suprimir un mecanismo de protección a través de la inhibición de los depósitos de A β (102-103) y por ello deben evaluarse muy bien sus posibles beneficios.

Aunque no todos, algunos estudios epidemiológicos indican que la administración de fármacos **anti-inflamatorios no esteroideos** (AINEs) disminuye la prevalencia de EA (104). Los beneficios, sin embargo dependen de la duración y el momento en que comienza el tratamiento, resultando efectivo cuando los anti-inflamatorios son administrados a largo plazo antes de la aparición de la demencia y podría limitarse a pacientes portadores de la variante APOE ϵ 4 (105). Con este tipo de tratamiento, también habría que evaluar con mucho cuidado el efecto que se produce por la inhibición de la COX-2 (ciclooxigenasa 2) en las neuronas y células gliales ya que, tal como hemos demostrado en ratas tratadas con nicotina, una de las vías de señalización intracelular tras la activación de los receptores colinérgicos-nicotinérgicos es la activación de COX-2 (106-108) y, precisamente la inactivación de estos receptores, parece ser una causa de neurodegeneración /Alzheimer.

Múltiples enfoques dirigidos a nuevas dianas terapéuticas que prevengan la muerte neuronal, estrés oxidativo, la inflamación, las disfunciones del metabolismo lipídico y del colesterol o las alteraciones mitocondriales (todas ellas afectadas por alteraciones de la señalización de insulina a varios niveles), deben ser exploradas para lograr tratamientos eficaces para la EA (de tipo preventivo o parcialmente curativo).

3. TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Cada vez más estudios sugieren que la prevención de EA podría conseguirse minimizando los factores ambientales de riesgo (41). En el libro *Minimizing the Risk of Alzheimer's Disease* (109) se señala que más de la mitad de casos de EA en todo el mundo podrían evitarse eliminando factores de riesgo modificables tales como depresión, obesidad y tabaquismo, lo que ofrece una nueva perspectiva para la prevención de EA.

Factores ambientales como dieta, actividad física, estilo de vida y estrés físico/mental regulan procesos epigenéticos actuando sobre genes que son responsables del metabolismo y/o la función de proteínas relacionadas con diversas enfermedades, incluida la EA (109-110). De todos los factores ambientales que influyen en el genoma y epigenoma, la alimentación representa probablemente el más fácil de controlar: pequeños cambios en los hábitos alimenticios puede producir un gran impacto, y muy duradero, sobre la salud (109-110). De hecho, se ha demostrado que algunos nutrientes mejoran funciones cognitivas, incluso afectados por EA (110). Evidencias epidemiológicas muestran que una dieta adecuada, el ejercicio, y la educación tienen efectos protectores sobre la función cognoscitiva así como una posible reducción en la incidencia de la EA (40, 41, 109, 111-113).

En situaciones de estrés físico y mental o de aumento del estrés oxidativo (anfetaminas y otros fármacos), incluso animales que nunca acumulan amiloide muestran aumento de proteínas de configuración beta (incluido beta amiloide) (51, 114).

3.1. Actividad y ejercicio físico

El ejercicio regular parece disminuir el riesgo de padecer Alzheimer (40, 73). Varios ensayos clínicos concluyen que el ejercicio aeróbico (como el caminar unos 30-60 minutos diarios forzando ligeramente el ritmo durante algunos minutos) reduce la atrofia cerebral y mejora las funciones cognitivas (111). A cualquier edad, remodela circuitos neuronales, promueve la vascularización cerebral, activa mecanismos genéticos de plasticidad cerebral y estimula la expansión de dendritas y neurogénesis, tal como se ha demostrado en modelos experimentales. En “ambientes enriquecidos”, tales como jaulas con artilugios – ruedas, pasillos, etc - donde los animales realizan ejercicios, tanto los animales jóvenes como seniles mantienen y aumentan sus conexiones sinápticas (sinapsis, espinas) (40, 112-113).

3.2. Alimentación

En los últimos años los estudios sobre el impacto de la dieta en la enfermedad de Alzheimer han proliferado enormemente.

En principio, para algunos autores no existen

evidencias en humanos lo bastante firmes e irrefutables como para determinar si ciertos alimentos, consumidos con moderación o exageración pueden ser beneficiosos o perjudiciales para la salud mental. Pero existen algunos estudios indican que la prevalencia de Alzheimer entre personas de edad avanzada de diferentes etnias como afroamericanos (115) y japoneses (116) que residen en Estados Unidos, con dietas hipercalóricas, es mucho mayor que entre la población que reside en su país de origen. Además, el notable aumento en la prevalencia de EA entre los años 1985 a 2008 en Japón (~6 %), India (~1,3 %) y Corea (~8,0 %) se ha relacionado con los cambios en las dietas nacionales (117). Esto sugiere que la dieta y el estilo de vida influye sobre el componente genético. Una dieta inadecuada promueve deterioro cognitivo, pérdida de memoria y disfunción cerebral manifestados a través de EA (41-43). Por el contrario, ciertos nutrientes ingeridos regularmente parecen prevenir esos daños (43). Sustancias antioxidantes y vitaminas, grasas y carbohidratos saludables y todo lo que regule mecanismos implicados en procesos de obesidad y señalización de insulina que, como resultado reducen el riesgo de padecer EA o ralentizar su progresión (45).

Sin embargo, en modelos animales sometidos a diversos tipos de dietas (hipercalóricas o carenciales en distintos componentes) han mostrado largamente su efecto sobre la salud en general y la estructura y función del cerebro en particular. En estrecha relación con la EA se ha demostrado como animales que nunca acumulan amiloide (ratas, ratones) aumentan APP, proteína amiloidea (Abeta-40; Abeta-42) y microdepósitos de amiloide en sus cerebros cuando están sometidos a dietas hipercalóricas (lípidos y glúcidos) durante un cierto tiempo (58, 118-120). Estudios nuestros (Figura 1) con ratones transgénicos APP/PS-1 (que llevan insertados genes humanos aberrantes –de APP y Presenilina-1– inductores de EA) nos están mostrando como algunas dietas hipercalóricas aumentan de manera significativa la aparición de placas amiloides en el cerebro.

Los efectos de diferentes dietas, así como la implicación de los distintos componentes de las dietas y de los nutrientes, vitaminas, oligoelementos y aditivos, serán analizados en una tercera parte de esta monografía.

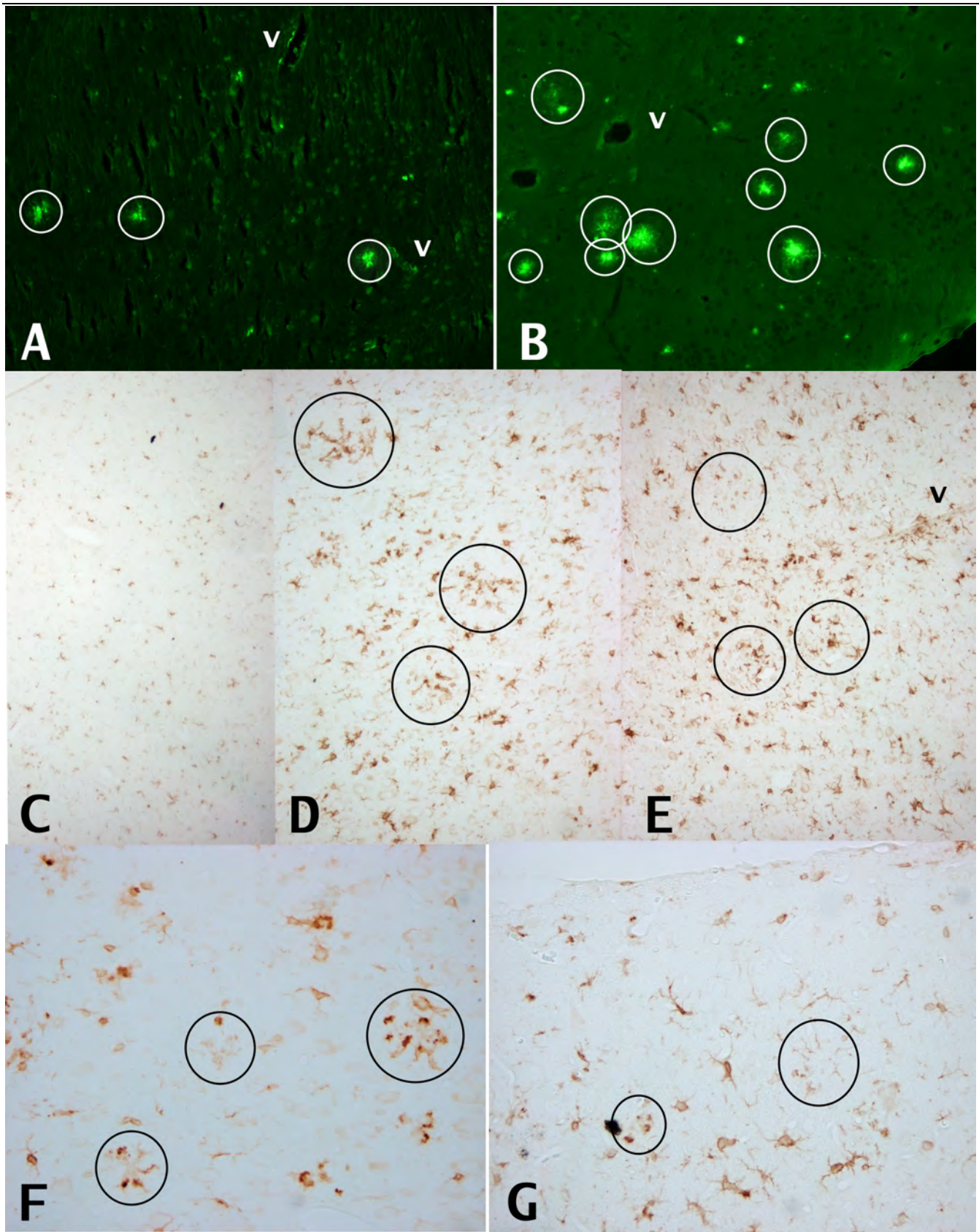


Figura 1. Efecto de la dieta hipercalórica a largo plazo en la neuropatología cerebral en un modelo de Alzheimer experimental (ratón doble transgénico APP-PS1). Los animales APP-PS1 coexpresan dos genes mutados humanos que se han insertado, el gen de la proteína precursora de amiloide –APP- Mo/HuAPP695swe, proveniente de un caso de Alzheimer juvenil (variante “sueca”, swe) y el gen variante de presenilina 1 que presenta una delección del exón 9 –PS1-dE9-. El primer gen aumenta la producción de APP y el segundo conduce a

un metabolismo por la vía amiloidea, incrementando los niveles de del monómero Abeta 1-42. Consecuencia de ello es la producción de placas amiloides que se manifiestan ya a los 2 meses de edad y que crecen en tamaño y en número con la edad. A los 6 meses de edad presentan ya un patrón muy significativo de acumulación amiloidea en casi todas las regiones cerebrales, con grandes placas amiloides de diverso tipo, depósitos granulares más pequeños y ligera acumulación en las paredes de ciertos vasos sanguíneos (congofilia). Entre otros rasgos neuropatológicos destaca la respuesta microglial, mucho más acusada que la que se observa en el envejecimiento normal. En las imágenes se muestran algunas diferencias neuropatológicas entre animales alimentado con una dieta normal (carbohidratos 45%, grasas 4%, colesterol 0%) y otros animales alimentados con una dieta hipergrasa-hipercalórica (carbohidratos 47%, grasas 21%, colesterol 1,3%) durante 5 meses (de 1 a 6 meses de edad). Los animales, tras anestesia, fueron sacrificados por perfusión con paraformaldehído 4%, y sus cerebros fijados e incluidos en parafina para obtener cortes de 5 micras sobre los que llevar a cabo las investigaciones. Para el estudio de las acumulaciones amiloides, se empleó la tinción con tioflavina-S y observación mediante microscopio de fluorescencia. Para el estudio de la reacción microglial se empleó la inmunotinción con el anticuerpo Iba-1 (*Ionized-calcium binding adaptor molecule 1*; una proteína fijadora de calcio específica de células de microglía y macrófagos –células de origen mesodérmico - que aumenta su expresión cuando se producen fenómenos neuroinflamatorios). **Figura A y B.** Depósitos amiloides a los 6 meses de edad en la corteza frontoparietal sensorial (capas IV-V) de un ratón APP-PS1 sometido a dieta normal (**A**) y de otro animal alimentado con dieta hipergrasa-hipercalórica (**B**). Se observa que en el segundo caso aumentan tanto el número como el tamaño de las placas de mayor diámetro como las granulaciones dispersas por el neuropilo. Existen diferentes tipos de placas en ambos casos, de manera similar a lo que se observa en el Alzheimer humano (aunque las placas no son totalmente equiparables entre ratón y humano). Los microdepósitos amiloides sobre los vasos (v) son similares en ambos casos. Ratones controles no transgénicos de 6 meses de edad no muestran ningún tipo de depósitos amiloideo. **Figuras C-G.** Reacción microglial definida mediante inmunotinción con Iba-1. Visión semipanorámica de la reacción microglial a los 6 meses de edad en un caso control en la corteza frontoparietal sensorial (**C**); en un ratón APP-PS1 con dieta normal (**D**) y en otro ratón transgénico con dieta hipercalórica (**E**). Se observa el gran aumento de células de microglía y su mayor expresión/acumulación de Iba-1 en **D** y, sobre todo, en **E**. Las células microgliales en las APP-PS1 aumentan en número (aumento de microglía “residente” e invasión de macrófagos y transformación en células microgliales 121, 122) y se presentan formas muy hipertróficas (**F, G**). Existe aumento tanto de formas microgliales redondeadas, sin prolongaciones, como de formas con abundantes y largas prolongaciones. En el caso de recibir alimentación normal, la hiperplasia microglial es superior dentro o en alrededores de las placas amiloides (**F**) pero en los animales que reciben dieta hipercalórica, la hiperplasia microglial es mayor en la zona del neuropilo libre de depósitos de amiloide, existiendo muchas placas no invadidas por células de microglía (**G**). En estos animales, la microgliosis es mayoritariamente de formas celulares de grandes prolongaciones (**G**). Estos dos distintos tipos morfológicos de células microgliales comparten algunas de sus funciones (especialmente las relativas a la producción de sustancias pro-neuroinflamatorias), mientras difieren en otras (las formas redondeadas pueden tener mayores funciones fagocitarias) (121, 122). A,B=X40; C, D, E=X20; F, G= X100.

4. CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer y la obesidad están relacionadas por mecanismos moleculares comunes. Su vínculo patológico más probable es el estado de resistencia a la insulina que es mediado por inflamación. En la obesidad existe disfunción del tejido adiposo y una consecuente acumulación de grasa ectópica, ambos hechos inductores de inflamación sistémica (y neuroinflamación) y de resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina es clave para la neurodegeneración Alzheimer y también para el desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La concomitancia Obesidad-EA-TD2 es muy frecuente (1, 20) y se fundamenta tanto en estudios de fisiología básica y experimental, como en estudios clínicos y estudios epidemiológicos.

Por ello, se puede considerar la obesidad como un desencadenante de EA, además de originar otros graves problemas sistémicos y DT2: combatir la obesidad es prevenir un gran abanico de enfermedades entre ellas la EA. Para evitar todas estas complicaciones en la edad avanzada, se debe tratar la obesidad desde que empiezan sus primeras manifestaciones, en la juventud y/o en la edad madura, con ejercicio, estilo de vida y dietas adecuadas, actuando de manera bien planificada (lo que pudiéramos llamar tratamiento no farmacológico polivalente), asociando algún medicamento si fuera preciso. Diversos medicamentos han sido ensayados para tratamiento contra la obesidad y/o la diabetes tipo 2 con diferente éxito (biguanidas, inhibidores de dipeptidil peptidasa,) pero

ninguno se ha mostrado eficaz para reducir de manera específica la resistencia a la insulina. En la obesidad crónica, existen además medicamentos que han mostrado ser beneficiosos (Liraglutida, Fentermina-Topiramato, Naltrexona-Bupropión) aunque muchos de ellos han sido abandonados aun después de haber logrado su aprobación por la FDA y/o la AMA debido a importantes problemas secundarios.

Dado que no existen medicamentos eficaces contra la EA, la búsqueda de estrategias terapéuticas que minimicen el riesgo de padecer la enfermedad es especialmente importante. En este sentido, numerosos antidiabéticos (como las tiazolidenodonas y otras sustancias mencionadas en esta monografía) han sido ensayados con resultados significativos en la prevención de la demencia o como herramienta para ralentizar el curso clínico en las fases tempranas de la EA, aunque ya se acepta que no son útiles en fases más avanzadas.

Lo que es totalmente concluyente es el hecho de que un estilo de vida saludable (sin estrés físico y mental, practicando ejercicio moderado y teniendo una alimentación correcta) previene tanto la obesidad y la diabetes tipo 2, como la enfermedad de Alzheimer.

5. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

6. REFERENCIAS

1. Rodríguez-Casado A, Toledano-Díaz A, Toledano A.

- Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de Alzheimer?. I. Mecanismos Moleculares comunes. *An Real Acad Farm* 2016; 82:303-316.
2. Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2205-14.
 3. Ghos S. Ectopic fat: The potential target for obesity management. *J Obes Metab Res* 2014;1(1):30-8.
 4. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015; 125(5):1790-2.
 5. Hildreth KL, VanPelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(8):1549-57.
 6. Nuzzo D, Picone P, Baldassano S, Caruana L, Messina E, Marino Gammazza A, et al. Insulin resistance as common molecular denominator linking Obesity to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2015;12(8):723-35.
 7. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S76-83.
 8. DeFelice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S26-32.
 9. De la Monte SM. Relationships between diabetes and cognitive impairment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):245-67.
 10. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014;88(4):548-59.
 11. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122(4):1316-38.
 12. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015;70(3):193-9.
 13. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(4):388-405.
 14. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J Alzheimers Dis* 2013;33(Suppl 1):S263-75.
 15. Calay ES, Hotamisligil GS. Turning off the inflammatory, but not the metabolic flames. *Nat Med* 2013;19(3):265-7.
 16. Bomfim TR, Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest* 2012;122(4):1339-53.
 17. Elwing JE, Lustman PJ, Wang HL, Clouse RE. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med* 2006;68(4):563-9.
 18. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53(2):307-21.
 19. Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, de la Monte SM. Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to T2DM, non-alcoholic steatohepatitis and Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17(4):827-44.
 20. De la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;10(1):89-109.
 21. Lyn-Cook LE Jr, Lawton M, Tong M, Silbermann E, Longato L, Jiao P, et al. Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *J Alzheimers Dis* 2009;16(4):715-29.
 22. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9(1):13-33.
 23. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1807-21.
 24. Acharya NK, Levin EC, Clifford PM, Han M, et al. Diabetes and hypercholesterolemia increase blood-brain barrier permeability and brain amyloid deposition: beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor darapladib. *J Alzheimers Dis* 2013;35(1):179-98.
 25. Lopez-Ramirez MA, Wu D, Pryce G, Simpson JE, Reijkerkerk A, King-Robson J, Kay O, et al. MicroRNA-155 negatively affects blood-brain barrier function during neuroinflammation. *FASEB J* 2014;28(6):2551-65.
 26. Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Jacas J, Morgan DA, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance. *Cell Rep* 2014;9(1):366-77.
 27. Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013;34(8):2064-70.
 28. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab* 2008;34(6 Pt 2):649-57.
 29. Gontier G, Lin K, Villeda SA. Fat Chance for Neural Stem Cells in Alzheimer's Disease. *Cell Stem Cell* 2015;17(4):373-4.
 30. Hamilton LK, Dufresne M, Joppé SE, Petryszyn S, Aumont A, Calon F, et al. Aberrant Lipid Metabolism in the Forebrain Niche Suppresses Adult Neural Stem Cell Proliferation in an Animal Model of Alzheimer's

- Disease.. *Cell Stem Cell* 2015;17(4):397-411.
31. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63-80.
 32. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010;31(2): 224-43.
 33. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009;42(8):475-81
 34. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes?. *Altern Med Rev* 2009;14(4):373-9.
 35. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of AD: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8(3):247-68.
 36. Arab L, Sadeghi R, Walker D, Lue L, Sabbagh M. Consequences of Aberrant Insulin Regulation in the Brain: Can Treating Diabetes be Effective for Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(4):693-705.
 37. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev* 2011;10(2):264-73.
 38. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 2005;26(Suppl 1):65-9.
 39. Kuljis RO, Salkovic-Petrisic M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis* 2011; 25(1):29-41.
 40. Phillips C, Baktir MA, Das D, Lin B, Salehi A. The link between physical activity and cognitive dysfunction in Alzheimer Disease. *Phys Ther* 2015;95(7):1046-60.
 41. Flicker L. Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):803-11.
 42. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother* 2011;11(5):677-708.
 43. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):398-402.
 44. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006;67(8):1370-6.
 45. Velloso LA, Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(12):1455-65.
 46. Kumar A, Nisha CM, Silakari C, Sharma I, Anusha K, Gupta N, Nair P, Tripathi T, Kumar A.. Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease. *J Formos Med Assoc* 2015.
 47. Mehta M, Adem A, Sabbagh M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012:728983.
 48. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, Huang X.N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for AD, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9(6):746-58.
 49. Rodgers RJ, Tschop MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5(5):621-6.
 50. Kral JG, Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(8):574-83.
 51. Carmona P, Rodríguez-Casado A, Alvarez I, Toledano A. FTIR Microspectroscopic Analysis of the effects of some drugs on oxidative stress and brain protein structure. *Biopolymers* 2008;89:548-554.
 52. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97(1):63-83.
 53. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6):843-54.
 54. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015;30(8):661-708.
 55. Adan RA, Vanderschuren LJ, La Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(4):208-17.
 56. Sargent BJ, Moore NA. New central targets for the treatment of obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):852-60.
 57. Aronne LJ, Halseth AE, Burns CM, Miller S, Shen LZ. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(9):1739-46
 58. Ettcheto M, Sánchez-López E, Gómez-Mínguez Y, Cabrera H, Busquets O, Beas-Zarate C, et al. Peripheral and Central Effects of Memantine in a Mixed Preclinical Mice Model of Obesity and Familial Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018; 55:7327-7339
 59. Verspohl EJ. Novel pharmacological approaches to the treatment of T2D. *Pharmacol Rev* 2012;64(2):188-237.
 60. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The

- peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2(4):236-40.
61. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014;20(4):573-91.
 62. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the US Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010;363(16):1489-91.
 63. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(2):115-28.
 64. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(6):253-70.
 65. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for T2D. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):6.
 66. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC.. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through IRS-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1323-32.
 67. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S12-25.
 68. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015;4:212283.
 69. Finsterer J, Frank M. Repurposed drugs in metabolic disorders. *Curr Top Med Chem* 2013;13(18):2386-94.
 70. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *Int J Biol Sci* 2014;10(7):654-63.
 71. Corbett A, Williams G, Ballard C. Drug repositioning in AD. *Front Biosci (Schol Ed)* 2015;7:184-8.
 72. Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D. Disease-modifying drugs in AD. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1471-8.
 73. Balsamo S, Willardson JM, Frederico S, Prestes J, Balsamo DC, Dahan CN et al. Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Gen Med* 2013;6:387-91.
 74. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):738-55.
 75. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, Callaghan M, Arbuckle M, Behl C, Craft S. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44(3):897-906.
 76. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69(1):29-38.
 77. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brüner YF, Chapman CD, Hölscher C et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* 2013;27(7):505-14.
 78. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(5):916-21.
 79. Miller BW, Willett KC, Desilets AR. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 2011;45(11):1416-24.
 80. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(10):3907-12.
 81. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68(1):45-50.
 82. Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2008;22(1):1-14
 - 83.. Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, Leverenz JB, Craft S, Haynatzki GR. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006;199(2):265-73.
 84. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, et al. Acute treatment with the PPARγ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005;128(Pt 6):1442-53.
 85. Talbot K. Brain insulin resistance in AD and its potential treatment with GLP-1 analogs. *Neurodegener Dis Manag* 2014;4(1):31-40.
 86. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17(6):819-37.
 87. Zhang XZ, Quan Y, Tang GY. Medical genetics-based drug repurposing for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2015;110:26-9.
 88. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011;31(17):6587-94.
 89. Han WN, Hölscher C, Yuan L, Yang W, Wang XH, Wu MN, Qi JS. Liraglutide protects against amyloid-beta protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging* 2013;34(2):576-88.
 90. Parthasarathy V, Holscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD

- mouse model. *PLoS One* 2013;8(3):e58784.
91. Parthasarathy V, Holscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain. *Eur J Pharmacol* 2013;700(1-3):42-50.
 92. Holscher C. The incretin hormones GLP1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(1Suppl):S47-54.
 93. Wilding JP, Hardy K. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes. *BMJ* 2011;342:d410.
 94. Ashby EL, Kehoe P. Current status of renin-aldosterone angiotensin system-targeting anti-hypertensive drugs as therapeutic options for AD. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(10):1229-42.
 95. Kurinami H, Shimamura M, Sato N, Nakagami H, Morishita R. Do angiotensin receptor blockers protect against Alzheimer's disease? *Drugs Aging* 2013;30(6):367-72.
 96. Anekonda TS, Quinn JF. Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: the case for isradipine. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(12):1584-90.
 97. Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with MCI. *Nucl Med Commun* 2007;28(4):281-7.
 98. Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM. The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 2004;3(12):744-51.
 99. Chen SD, Yin JH, Hwang CS, Tang CM, Yang DI. Anti-apoptotic and anti-oxidative mechanisms of minocycline against sphingomyelinase/ ceramide neurotoxicity: implication in AD and cerebral ischemia. *Free Radic Res* 2012;46(8):940-50.
 100. Cai Z, Yan Y, Wang Y. Minocycline alleviates beta-amyloid protein and tau pathology via restraining neuroinflammation induced by diabetic metabolic disorder. *Clin Interv Aging* 2013;8:1089-95.
 101. Ferretti MT, Allard S, Partridge V, Ducatzenzeiler A, Cuello AC. Minocycline corrects early, pre-plaque neuroinflammation and inhibits BACE-1 in a transgenic model of AD-like amyloid pathology. *J Neuroinflammation* 2012;9:62.
 102. Lerner AJ, Gustaw-Rothenberg K, Smyth S, Casadesus G. Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012;38(2):84-9.
 103. Carratù MR, Marasco C, Signorile A, Scuderi C, Steardo L. Are retinoids a promise for AD management? *Curr Med Chem* 2012;19(36):6119-25.
 104. Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tang SW, Yu JT. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):385-96.
 105. Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9(2):132-9.
 106. Toledano A, Álvarez MI, Carmona P, De Miguel E. Immunohistochemical increase in cyclooxygenase-2 without apoptosis in different brain areas of subchronic nicotine- and D-amphetamine treatment rat. *J Neural Transm* 2008;115(8):1093-108.
 107. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Diversity and variability of the nicotine effects on different brain cortical regions. Therapeutic and toxicologic implications. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2010; 10:180-206.
 108. Toledano A, Alvarez MI, Toledano-Díaz A. Multiple neuronal and glial mechanisms can be involved in the response to the activation of nicotinic receptors. In: A Costa, E Villalba (Eds) *Horizons in Neuroscience Research. Volume 3 Neural Transmissions: Characteristics, Mechanisms and Malfunctioning*. Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge, NY 2011; pp 1-34. ISBN: 978-1-61728-027-6.
 109. Frank M. *Minimizing the Risk of Alzheimer's Disease*. 2012, NY USA Algora Publishing.
 110. Nicolai V, Lucarelli M, Fuso A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2015;68:8-12.
 111. Defina LF, Willis BL, Radford NB, Gao A, Leonard D, Haskell WL, Weiner MF, Berry JD. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158(3):162-8.
 112. Duzel E, Van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain* 2016;139(3):662-73.
 113. Hotting K, Roder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(9 Pt B):2243-57.
 114. Rodriguez-Casado J, Alvarez MI, De Miguel E, Toledano A, Carmona P. Amphetamine effects on oxidative stress and formation of proteic beta-sheet structures as revealed by FTIR microspectroscopy. *Biopolymers* 2007;86:437-446.
 115. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1485-92.
 116. Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, et al. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. *Am J Epidemiol* 1996;144(8):760-71.
 117. Murray F. Can Alzheimer's disease be prevented? *Intractable Rare Dis Res* 2013;2(4):136-8.
 118. Kotharia V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, Babu JR. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863:499-508
 119. Busquets O, Ettcheto M, Pallàs M, Beaz-Zarate C, Verdagué E, Auladell C, et al. Long-term exposition to a high fat diet favors the appearance of beta-

- amyloid deposition in the brain of C57BL/6J mice. A potential model of sporadic Alzheimer's Disease. *Mech. Alzh dis Ageing develop* 2017; 162:38-45.
120. Petrov D, Pedrós I, Artiach G, Sureda FX, Barroso E, Pallàs M, et al. High-Fat Diet-induced deregulation of hippocampal insulin signalling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer Disease pathology in rodents. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:1687-1699.
121. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. I. Las relaciones neuro-gliales. *An Real Acad Farm* 2015; 81:11-18.
122. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Rodríguez-Arellano JJ. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. II. Las respuestas neurogliales claves en la patogenia y el tratamiento de las enfermedades del SN. *An Real Acad Farm* 2016; 82:51-67.



Theophilus Redwood, hero of the British pharmacy, first President of “The Society of Public Analysts”. Part I

Title in Spanish: *Theophilus Redwood, héroe de la farmacia británica, primer Presidente de “The Society of Public Analysts”. Parte I*

Julia Martín¹, Purificación Sáez-Plaza², Agustín García Asuero^{2,*}

¹Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.

ABSTRACT: The topic of adulteration in Great Britain during the 18th century before the formation of the Society of Public Analyst is dealt with in this paper. It is in the fight against the food fraud and relating subjects, e.g. analytical, legal and educational, where the origin of this society is found. This association of scientific area follows the "Chemical Society" in antiquity. Theophilus Redwood, pharmacist, one of the heroes of the British pharmacy was his first president. With the time "The Society of Public Analysts" became the Analytical Division of the Royal Society of Chemistry, who grants the Theophilus Redwood Award to praise analysts who are characterized by this communication ability in addition to this scientific work. Details of the life and work of Redwood are commented, as well as of his entail by the "Royal Pharmaceutical Society of Great Britain", the "British Pharmacopeia", and the Practical Pharmacy. Redwood was President of 5^o International Congress of Pharmacy celebrated in London, one of the stages in the creation of the International Pharmaceutical Federation (FIP).

RESUMEN: En este trabajo se incide en el tema de la adulteración de los alimentos en Gran Bretaña durante el siglo XVIII en la etapa previa a la creación de la “Society of Public Analysts”. En la lucha contra el fraude alimentario y los aspectos que ello conlleva (analíticos, legales, educativos) radica el origen de esta asociación, que sigue a la “Chemical Society” en antigüedad en lo que respecta a las de ámbito científico. Theophilus Redwood, farmacéutico, uno de los héroes de la farmacia británica, fue su primer presidente. Con el tiempo “The Society of Public Analysts” pasa a ser “The Analytical Division of the Royal Society of Chemistry”, que otorga el “Theophilus Redwood Award” a los analistas que se destacan además de por sus trabajos científicos por su capacidad de comunicación. Se comentan detalles de la vida de Redwood, de su vinculación con la “Royal Pharmaceutical Society of Great Britain”, la “British Pharmacopeia”, y la Farmacia Práctica. Redwood fue Presidente del 5^o Congreso Internacional de Farmacia celebrado en Londres, una de las etapas previas a la creación de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP).

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: July 9, 2018 Accepted: January 15, 2019

An Real Acad Farm Vol. 84, Nº 4 (2018), pp. 359-374

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El estado de los alimentos ha sido siempre objeto de preocupación (1-8) por parte de los químicos analíticos. Plomo en sidra o en vino, vitriolo en ginebra, cromatos en golosinas y cianuro en natillas, o azafrán en cardo borriquero, eran algunos de los resultados de la ignorante y fraudulenta adulteración que se llevaba a cabo en el siglo XIX, en Gran Bretaña (9-13). La voz de alarma fue dada por Friedrich Christian Accum (1769-1838), alemán que ejerce como aprendiz de la Farmacia “Brande” en Hannover y como asistente (1793) en Londres de la Farmacia (14) “Brande” también. El propietario fue padre del célebre químico (15) William Thomas Brande (1788-1866). Brande procedía de un larga línea de boticarios, la mayor parte reales en las cortes de Hannover y Londres. En aquella época el

laboratorio de una farmacia era casi el único lugar en donde podían obtenerse unos conocimientos prácticos de las operaciones químicas (16a).

Accum marcha a Londres en busca de las oportunidades que ofrecía la capital, y establece en 1800 un laboratorio en Soho, que era al mismo tiempo una casa de suministro de aparatos y de reactivos químicos, negocio al que atiende durante 20 años, y que con el tiempo convierte en escuela de formación. En este establecimiento imparte cursos privados de “Lectures on Operative and Philosophical Chemistry”, donde Benjamin Silliman (1779-1864) y otros colegas americanos adquieren (17) conocimientos de química práctica. En 1801 es asistente de Humphry Davy en la Royal Institution. En 1803 publica el primer texto (en dos volúmenes) de química general escrito en lengua inglesa

basado en los nuevos principios de Lavoisier: “System of Theoretical and Practical Chemistry”, que contribuye a popularizar la ciencia química en Inglaterra. Desde 1809 hasta que abandona Londres fue profesor de Química en la “Surrey Institution” en “Blackfriars’s Bridge”. Accum promovió la adopción (14) del gas del alumbrado en Inglaterra, Figura 1 (18).

En 1820 publica su obra más famosa (16b), el “Treatise on the Adulteration of Food and Culinary Poisons” (19), Figura 2, primer intento serio de hacer frente al difícil problema de la adulteración, que marca un punto de inflexión en la atención pública sobre la materia. En la portada aparece la leyenda “There is Death in the Pot”, sentencia que proviene del Libro II de los Reyes (20). La obra en la que denunciaba los usos fraudulentos llevados a cabo causó un gran revuelo; se vendieron las mil primeros ejemplares en un mes, y en cierta manera precipitó su regreso a Alemania, al

crearse numerosos enemigos. El “European Magazine” publica un bosquejo biográfico ese mismo año dada la celebridad que adquiere (18). En 1822 ocupa en Berlín una doble posición (16c) de profesor de química técnica y mineralogía en el “Gewerbe-Institut” (Real Instituto de Química) y la “Bau Akademie” (Real Academia de Construcción).

Hay que esperar hasta 1847, lo que puede atribuirse en gran medida al estigma social que recayó sobre Accum, cuando John Mitchell (21) vuelve a la carga con los mismos argumentos de Accum, consiguiendo aunar los esfuerzos de la clase médica y científica. Se tardaron 30 años en establecer una “Analytical Sanitary Commission” (22), en 1850, gracias a los esfuerzos del Editor de The Lancet, Thomas Wakely (1795-1862), siendo Arthur Hill Hassall (1817-1894), el primer analista de alimentos, el alma del mismo (11, 23), y el microscopio su principal herramienta.



Figura 1 (izquierda). Retrato de Frederic Accum (18).

Figura 2 (derecha). Portada del Tratado sobre adulteraciones de los alimentos y tóxicos culinarios (2ª edición) de Accum.

“Some 30 years ago the British Public was frightened by the cry of ‘Death in the Pot;’ I but we might now, it seems, re-echo the alarm with greater force than ever. Death is not only in the pot, it is everywhere; not only in our food and drink, but in the very medicines that should cure our diseases” (24).

Tras los resultados publicados en 1855 por esta comisión, que manifiestan la extensión de la adulteración y el riesgo que esto suponía para la salud pública, se nombra un Comité Parlamentario, bajo la presidencia de William Schofield, miembro del Parlamento por Birmingham. Como resultado en 1860 se promulga la “Food Adulteration Act”, primera ley

de adulteración. Los resultados (25) del Comité se publican en 1865, y el Acta se enmienda en 1872, incluyéndose la obligación de nombrar analistas públicos.

No solo la salud era cuestionada, sino también se ponía en tela de juicio la moralidad pública, y el carácter comercial de una nación (26), que corría el riesgo de la pérdida de su prestigio tanto dentro como fuera de sus fronteras. Con el aumento de la comercialización durante el siglo XVIII, se produce un considerable deterioro de la calidad de los alimentos.

Como resultado de las deliberaciones llevadas a cabo en el Parlamento en 1874 se sugiere que los analistas se reúnan entre ellos para resolver los problemas identificados. Dos analistas públicos (de entre los seis promotores de la reunión) Charles Heisch (1820-1892) and George William Wigner (1842-1884) envían invitaciones a 77 analistas con nombramientos oficiales para celebrar una reunión el 7 de agosto de 1874. Veinticinco analistas públicos (Public Analysts) se reúnen el 7 de agosto de 1874 en Londres (Cannon-Street Hotel) (27-29).

El objetivo de la reunión era explorar las deficiencias del Acta de 1872 sobre la prevención de la adulteración de los artículos de alimentación y bebida, aunque la decisión más importante adoptada en su transcurso fue la formación de una asociación.

2. LA REUNION DE ANALISTAS PUBLICOS DE AGOSTO DE 1874

Veinticinco analistas asisten a la reunión convocada y el Comité Organizador se establece bajo la dirección de Teophilus Redwood como Presidente. El Acta de la reunión, detallada, se publica en el número de 15 de agosto del "The Pharmaceutical Journal and Transactions", con una extensión de doce páginas (27), en el número de 14 de Agosto de "Chemical News" (28) (Meeting of Public Analyst, 1874), con una extensión de casi seis páginas, y en The Lancet, en el número de 15 de agosto (29), como una anotación de una sola página. A continuación se transcribe parte de su contenido, en lo que concierne a los objetivos, tomando como modelo "Chemical News" (Figura 3), dado que es menos denso y más fácil de seguir por lo tanto

THE CHAIRMAN

"...The immediate cause of our meeting has been the report of the Select Committee of the House of Commons in which certain alterations are recommended in the Adulteration Act which appear to us very undesirable, and in which, also, remarks are made concerning Public Analysts which we think call for explanation. But, although these are the causes prompting us to immediate action, there are, irrespective of those circumstances, sufficient reasons to justify our coming together and associating to promote our common interests and to improve the security for the efficient performance of our duties. There are three objects now before us—First, the refutation of unjust imputations; secondly, the repudiation of the proposed measures of interference with our professional position and independence; and, thirdly, the

formation of an association having for its objects mutual assistance and co-operation among Public Analysts. These objects will be dealt with in the resolutions submitted to the meeting, and I am very glad to see so many gentlemen here fully able to deal with all that is required to substantiate our position..."

a la primera resolución

"The Chairman—Now, gentlemen, I will propose the first resolution, to the effect "That the Analysts present at this conference, having read and carefully considered the Report of the Select Committee of the House of Commons on the Adulteration Act, are of opinion that it is desirable to take this Report into joint consideration, and to suggest amendments in the present Act, with a view to impending legislation next Session." Indeed say nothing more than I have already addressed to you in support of this resolution".

a la creación de la asociación y al carácter de los asociados

"The SECRETARY said that resolution No. 15 had been slightly altered from the form in which it stood on the printed draft, an addition having been made. It now read as follows:—"That an association of Public Analysts be formed for the purpose of mutual assistance and co-operation; and that the original member of the association be the duly appointed Public Analysts who shall enrol themselves at this meeting on or before the end of the current month, or in reply to a circular notifying the decision of this meeting.

Mr. SCOTT – Which would include other analysts besides Public Analysts.

Mr. WANKLYN – I beg to propose this resolution; and it is hardly requisite that I should make any remarks in proposing it. What I have said already bears on the subject.

Mr. BLYTH – I beg second it. I think no remarks are required.

Carried unanimously.

The following resolution was then read by the Secretary: "That after that date all analysts in actual practice shall be eligible for election as members of the Association. Each candidate for election shall be proposed by four members of the Association (two at least of whom should testify to his fitness from personal knowledge), and shall be voted for by ballot.

Mr. E.W.T. Jones—I have great pleasure in proposing that resolution. I do not think we should be at all selfish just because we have been appointed Public Analysts, and exclude many equally scientific men who have been practising as analysts but have not hitherto thought it desirable to take posts as Public Analysts. They may be thoroughly capable of doing so, and may like to be included in the association

Dr. TRIPE – I shall be very happy to second that, but at the same time, unless they choose to avail themselves of what they call the month of grace, I do not think they should be *de facto* members of the Association. I think, however, they should be eligible. This resolution states

that two members should testify from personal knowledge as to the fitness of a candidate. I think it is absolutely necessary that those who do not accept the month of grace offered to them should produce some testimony of their fitness to make analyses.

Mr. WANKLYN – I think we should pause before we admit people who are not Public Analysts.

THE CHAIRMAN – At the present time.

Mr. WANKLYN – It would be prudent to pause, for by making the society very select, and restricting it to Public Analysts, we shall derive a certain element of strength.

Julia Martín, Purificación Sáez Plaza, Agustín García Asuero
 Afterwards it may be a matter of consideration whether or not we should admit others as honorary members. But I think that we should not admit any persons as ordinary members of the Association unless they are in a dual practice as Public Analysts. At any rate, I think we should be wise to postpone arriving at a conclusion on that subject.

The resolution was carried unanimously.”

al nombre de la asociación

“The next resolution submitted was “That the name of the association be the Society of Practical Analysts”...

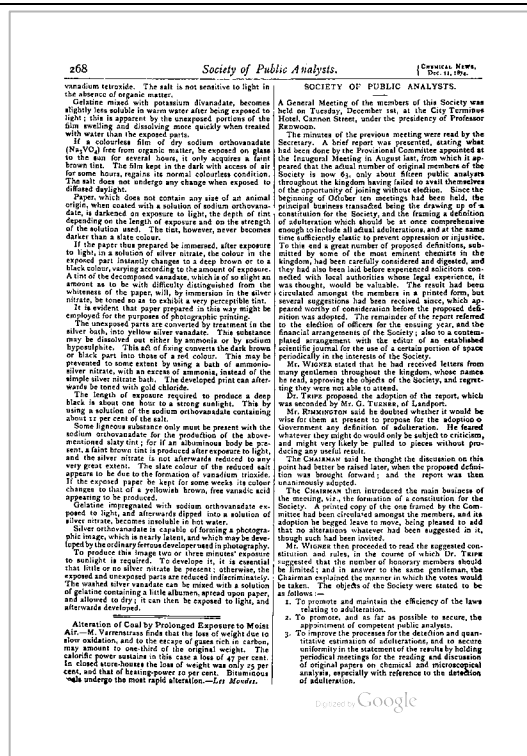
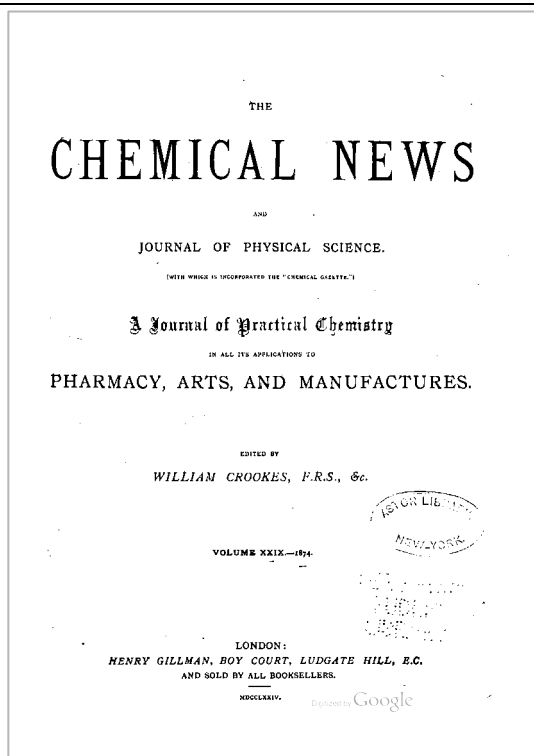


Figura 3. Portada del volumen 29, año 1874 del Chemical News (izquierda), y primera página donde se recoge la reunión de la Society of Public Analysts (derecha).

y a la propuesta de Junta Directiva

“Moved by Mr. ROGERS, seconded by Mr. E.W.T. JONES, and resolved – “That the following gentlemen be appointed a Committee (with power to add to their number): - Messrs. Redwood (Chairman), Allen, Dupré, Heisch, Stevenson, Wigner, Hassall, Wanklyn, Estcourt, and Bernays.

Moved by Mr. BELL, seconded by Mr. BUNGE, and resolved – “That the Committee be requested to draw up a series of resolutions to be submitted to the next meeting of the Society.

The next resolution was “That Messrs. Heisch and Wigner be appointed as Honorary Secretaries.”

Las propuesta de formación de la Sociedad se acepta de forma unánime, aplazándose otra de ser elegibles como miembros otros científicos practicantes del análisis químico (la condición de miembro era permitida de hecho a otros analistas, aunque hasta 1899 no se abre oficialmente a todos

los interesados en la química analítica). A la propuesta formulada para la denominación “The Society for Practical Analysis”, se suman varias cuantas más “Association of Practical Analysts”, “Association of Public Analyst”, “Society of the British Analysts”, y “Association of Food Analysts”, acordándose el nombre de “The Society of Public Analysts”, con tan solo 2 votos en contra.

Las tareas que se plantean son

“to define adulteration, to establish the normal composition of foods; to agree on food standards; to develop agreed method of analysis; to consider the 1875 Act, then imminent; to educate members in the legal side of the work”.

Más adelante, en una reunión (30) celebrada el 1 de diciembre de 1874, se perfilan con más nitidez los objetivos y se plantean propuestas de definición de adulteración, tanto de alimentos o bebidas, y de drogas.

Las variadas labores del analista público, cuyo número entonces era relativamente escaso, no estaban exentas de dificultades y retos; La Sociedad de Analistas públicos tuvo

que llevar a cabo (31) una tarea loable. Los esfuerzos para entender la gestión urbana de las ciudades como sistemas químicos, y el grado de implicación de los químicos en este sentido, incluido el papel representado (32) por la “Society of Public Analysts” ha sido objeto de un estudio reciente. También se han explorado varias áreas en donde la intervención gubernamental se hizo patente, entre ellas (3) la constitución de una red de analistas públicos dedicados al muestreo de los alimentos de cara a su ulterior análisis. Los conflictos de jurisdicción profesional entre los practicantes de la química analítica, los analistas públicos y los químicos gubernamentales (33, 34) en referencia al tema de la adulteración de la leche en la Gran Bretaña victoriana, se han puesto de manifiesto.

James ha dicho (26) que Shakespeare podría haber descrito al analista público cuando escribió:

“Each man in his time plays many parts” (35, p. 42, line 142).

3. THEOPHILUS REDWOOD, FARMACEUTICO, PRIMER PRESIDENTE

Theophilus Redwood (1806-1892) (Figura 4), profesor de Química Farmacéutica en la “Pharmaceutical Society” (36-47), uno de los seis miembros promotores (Tabla 1) de la iniciativa, es elegido primer Presidente de la “Society of Public Analysts”, cuyo escudo de armas (2) contiene una guirnalda de hojas de roble rojas (Figura 5), en alusión (Redwood) a su figura. Redwood, natural de Glamorgan (South Wales), aprendiz de farmacia con su cuñado (1820) (Mr. Charles Vachell), y en la farmacia de John Bell en Oxford Street en Londres (1823), asiste a las clases de química y medicina de la Royal Institution y del Kings College, respectivamente. En esta etapa el hijo menor de John Bell entra en la compañía como aprendiz, etablandose entre los dos una amistad duradera. Redwood establece su propia oficina de dispensación en Crawford Street en Londres (1830), combinada con una factoría de preparaciones farmacéuticas en pequeña escala.



THE SOCIETY'S ACHIEVEMENT OF ARMS
Granted 10 January 1972

'Quarterly Argent and Barry wavy Azure and Or over all in bend a Rainbow proper between two Benzene Rings Gules each hexagonally pierced Argent therein an Atomic Particle enclosed by three Electronic Orbitals Sable. And for the Crest On a Wreath of the Colours, Within a Chaplet of Oak Leaves fructed Gules a Balance Or'
'On either side a Unicorn Argent armed and unguled Azure crined Or about the neck a Scroll of Graph Paper proper bearing a Trace Gules and each supporting with the interior foreleg a Thunderbolt Sable enflamed proper with flashes Or and winged Gules'

Figura 4. Retrato de Theophilus Redwood, óleo sobre lienzo 90 x 69,5 cm (Museum of the Royal Pharmaceutical Society). Hodges, J.S. Theophilus Redwood (1806-1892) First Professor of Pharmacy of the Pharmaceutical Society School. <http://www.bbc.co.uk/arts/yourpaintings/paintings/theophilus-redwood-18061892-first-professor-of-pharmacy-at86879>

Figura 5. Escudo de armas de la “Society for Analytical Chemists” (4).

Tabla 1. Datos biográficos de los promotores de la “Society of Public Analyst (SPA)”.

Miembro	Presidencia SPA	Comentarios	Referencias
Alfred Henry Allen (1846-1904)	1887-1888	Análisis Orgánico Comercial	(4) (5) (6) (48) (49)
August Dupré (1835-1907)	1877-1888	Analista oficial de explosivos para el Ministerio del Interior	(4) (48)
Charles Heisch (1820-1892)	1881-1882	Lecturer de química en el Hospital Middlesex de Londres, y consultor forense	(4) (48)
Theophillus Redwood (1806-1892)	1875-1876	PA por Middlesex Profesor de Química en la Pharmaceutical Society of Great Britain	(4) (7) (35) (37) (41)
Thomas Stevenson (1838-1908)	1895-1896	Toxicólogo y químico forense	(4) (48) (50) (51)
George William Wigner (1842-1884)	1842-1884	Práctica Comercial y de Consultoría; Químico Conservador del Támesis; Diseño de plantas industriales	(4) (7) (52) (53)(54)

En 1889 la Sociedad tenía (7) algo menos de 200 miembros: 161 miembros ordinarios, 26 asociados y 10 miembros honorarios incluidos Michel Eugène Chevreul (1786-1889) de París, August Wilhelm von Hofmann (1818-1892) de Berlín, y Carl Remigius Fresenius (1818-1897) de Wiesbaden. El título de “Society for Public Analysts” se cuestiona (55) al ser el término “Public Analyst” legalmente aplicable solo en los casos previstos en la “Sale for Food and Drugs Acts”. En 1902, por ejemplo, solo el 28% de los miembros eran analistas públicos. De hecho, como el Presidente indicaba

“The Society has widened its borders, and now includes other analytical chemists” and persons concerned “with all branches of the chemical industry”.

En la Tabla 1 se muestran algunos datos biográficos de los seis promotores (ordenados alfabéticamente) de la creación de la Sociedad; todos ellos ocuparon la Presidencia. Allen tuvo una producción científica muy prolífica (sobre una amplia variedad de temas) y escribió un tratado en seis volúmenes (1879 a 1901) de Análisis Orgánico Comercial, todo un hito en su época. Dupré, químico alemán formado con Justus Liebig (1803-1873) y Heinrich Will (1812-1890) en Giessen y Robert Bunsen (1811-1899) y Gustav Kirchoff (1824-1887) en Heidelberg, marcha a Londres siendo en sus inicios asistente de William Odling (1829-1921), obteniendo la nacionalidad británica en 1866. Stevenson actuó como experto en numerosos casos de envenenamiento y fue mentor científico del premio Nobel Frederick Gowland Hopkins (1861-1947). Wigner fue Secretario Honorario de la Sociedad desde sus inicios hasta 1883, editando los Proceedings de la Sociedad en 1875.

4. “THE ANALYST” Y “THE SOCIETY FOR ANALYTICAL CHEMISTRY”

Se llevan a cabo con frecuencia reuniones de la “Sociedad de Analistas Públicos” fundada, y los trabajos presentados se publican en primera instancia en “Chemical

News”. Poco tiempo después se decide que la Sociedad publique su propia revista (Figura 6), a la que se da el nombre de “The Analyst” (56). Los primeros números contienen una gran cantidad de trabajos sobre productos lácteos. Muchos de los primeros analistas públicos hicieron contribuciones en este campo (2, 33, 57). Redwood en concreto publica en el primer número, un trabajo sobre la determinación de los puntos de fusión de la manteca y otras grasas (58). El objetivo del “The Analyst”, tal como se perfila en el primer número era doble: comunicar el conocimiento actualizado de los métodos científicos en química analíticas, y publicar casos de adulteración, actas parlamentarias, y otros asuntos (59)

“hence the object of THE ANALYST is not only to present to its readers the latest and best authenticated processes of analysis as they are perfected, but to publish all cases of prosecution for adulteration, and such parliamentary and other proceedings as may appear to touch the interests of Analysts in general”.

La “Society of Public Analysts”, es la segunda organización científica, junto a la “Chemical Society” (fundada en 1841), más antigua del mundo (60). Con el tiempo derivaría (10, 60-61) a “Society of Public Analysts and other analytical chemists” (1907), y a “The Society for Analytical Chemistry” (1954), que se incorporaría más adelante como “Analytical Division” (1975) de la “Chemical Society”. Esta última Institución se fusiona en último término con el “Royal Institute of Chemistry” formando la “Royal Society” (62). En 1877, un número de destacados químicos fundan el “Institute of Chemistry”, principalmente como un órgano examinador, para complementar a la “Chemical Society”, que era primariamente una sociedad para la promoción del conocimiento.

El 125 aniversario de la creación de la “Society of Public Analyst” se celebró el transcurso del Congreso de la “Society for Analytical Chemistry”, “SAC 99” en Dublín.

La Royal Society otorga el Premio "Theophilus Redwood Award" (63, 64) a los analistas que se destacan, además de por sus trabajos científicos, por su capacidad de comunicación.

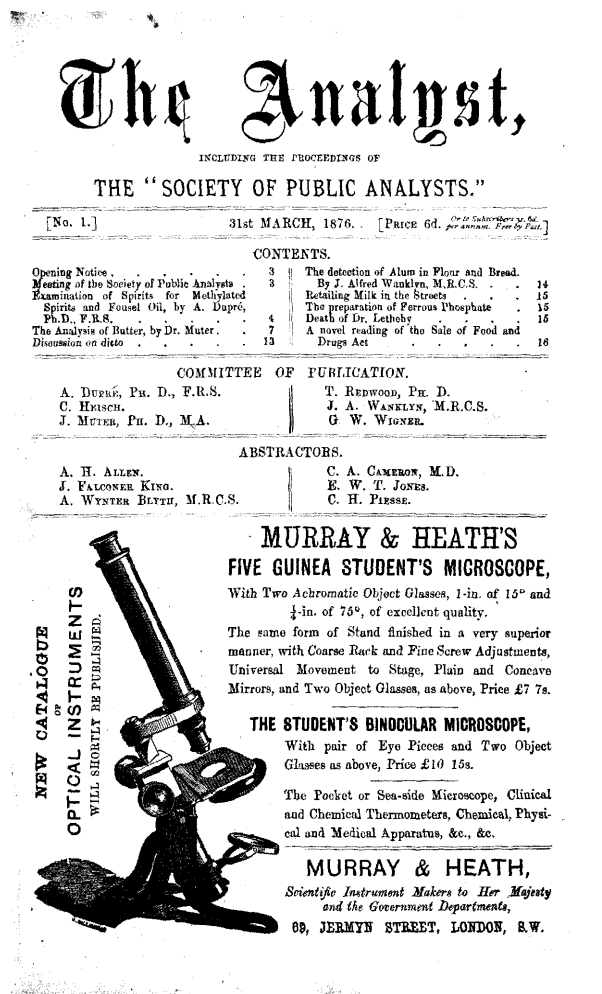


Figura 6. Portada del primer número de "The Analyst" (1 de marzo de 1876).

5. THEOPHILUS REDWOOD AWARD

Cuando la Sociedad de Analistas Públicos y otros químicos analíticos se convierte en 1954 en la Sociedad para la Química Analítica (SAC) ofrecía sólo como premio la Medalla y Conferencia Memorial Bernard Dyer. Esta distinción fue creada en 1950 y otorgada por vez última en 1962. En 1966, la SAC creó la Medalla de Oro para destacar las contribuciones distinguidas de los químicos analíticos británicos. En 1972, durante la primera etapa de unión con la entonces Chemical Society se instituye el premio Theophilus Redwood, destinado a británicos o extranjeros líderes como científicos analíticos, que se distinguen también como excelentes comunicadores (64). El premio consiste en un certificado, una medalla (Figura 7) y una cantidad en metálico (actualmente 2000 £).



Figura 7. Anverso y reverso de la Medalla Theophilus Redwood.

Un estudiante del curso 1889-90 comentaba que Redwood, aunque mayor, era un excelente orador:

"His lectures were models of lucidity, and were remarkable alike for their grasp of principles and a perfect mastery of details. There was no attempt at oratory but a plain statement of facts conveyed in simpler terse, graphic sentences which any child, versed in its own mother tongue, could have understood" (65).

Existe otro testimonio aludiendo a su determinación frente a los problemas aparentemente insolubles:

"He has a hard headed Welshman, and the best point about Redwood was that when you placed him in a difficulty, when you gave him something that it was worth to fight, or something it was necessary to conquer, or a problem to solve that seemed insolvable, then Redwood was at his best. You had really to get him into a corner" (66).

La medalla de plata de la SAC se destina a jóvenes químicos (límite de edad 38 años), que a juzgar por sus contribuciones muestran un futuro prometedor. El Premio por Servicios Distinguidos tiene como receptores aquellos que se han destacado por prestar una dedicación y servicios sobresalientes a la División Analítica de la CS. Consiste en un diploma y una cantidad en metálico. La medalla Robert Boyle (primer gran químico analítico británico), que se concede a partir de 1982, es un premio exclusivamente internacional que se otorga bianualmente. Los variados premios y el año de su primera concesión se muestran en la Tabla 2. La Royal Society (Sociedad Real de Química), al igual que la CS antes, concede premios patrocinados por la industria en varias ramas de la química, que suelen ser bianuales; e.g. los de Reactivos y Reacciones Analíticas (BDH Chemicals Ltd), Espectroscopia Analítica (IMI, Ltd), Análisis Industrial (Tioxide International Ltd.), Separación Química y Cromatografía (Whatman) y Separaciones Analíticas (Roche Products Ltd), y Análisis Electroquímico (Pye Unicam Ltd.).

El primer premio Theophilus Redwood fue otorgado en

1971 a Sidney Siggia de la Universidad de Massachusetts (U.S.A). La naturaleza de cualquier esfera de la actividad humana, e.g. la química y la química analítica, es el resultado neto de muchos factores (época, instrumentación, presión gubernamental, presiones financieras, presión humana) cuyos resultados modelan (67) la configuración presente. En 2017 el premio corresponde a Chris Elliott, Vicedecano de la facultad de Medicina y de Ciencias de la Salud y de la Vida de la Queen's University. Recibe el premio (68) por el "desarrollo, aplicación y promoción de la química analítica en la protección global del suministro de alimentos".

Tabla 2. Premios otorgados la División Analítica de la "Royal Society".

Premio u Honor	Año de concesión
Medalla de Oro de la SAC (*)	1966
Conferencia Theophilus Redwood	1972
Medalla de Plata de la SAC (*)	1974
Premio por Servicios Distinguidos	1976
Medalla Robert Boyle en Química Analítica	1982

(*) Society for Analytical Chemistry

6. THEOPHILUS REDWOOD Y LA "PHARMACEUTICAL SOCIETY"

Los hitos históricos (69-74) de la Farmacia en Inglaterra desde 1500 hasta la creación de la "Pharmaceutical Society of Great Britain" se resumen en la Tabla 3 (75-87). La "Worshipful Society of Apothecaries of London" (75, 78, 88-91) se establece por Carta Real en 1617. En su escudo de armas (92), ideado por el anticuario William Camden (1521-1623) se muestra Apolo (el dios de la medicina) con su pelo radiante portando en su mano izquierda un arco y en la derecha una flecha, luchando contra el dragón de la enfermedad, soportado por dos unicornios, y un rinoceronte en la cresta, acompañado de la sentencia "opiferque per orbem dicor" (en todo el mundo se me llama auxiliador) proveniente del libro I de la Metamorfosis de Ovidio (93). El "Apothecaries Hall" es un hermoso edificio (94-98), situado en Water-lane, Blackfriards (Figura 8), que disponía, a partir de 1672, de dos grandes laboratorios (94, 99-100), químico y galénico, en donde se preparaban las medicinas en grandes cantidades para uso de los boticarios, y otros, particularmente para los cirujanos de la armada real. Bajo la dirección de William Brande los laboratorios (100) se desarrollaron como centros de enseñanza, investigación y consultoría, actividades que realzaron la imagen pública de sociedad, incrementando su papel comercial, regulador y profesional (69-70).

Tabla 3. Algunos hitos históricos de la Farmacia en Inglaterra desde 1500 hasta la creación de la "Pharmaceutical Society of Great Britain" en 1841.

Año	Actuación
1511	Primera regulación para la práctica de la medicina y farmacia promulgada por Enrique VIII (75, xv). Se usa la denominación de "apothecary" para los asistentes de los médicos (76)
1518	Creación del Colegio de Médicos (physicians), que se convierte en Real más tarde (77). Sus miembros procedían ampliamente de las Universidades de Oxford o Cambridge o continentales como la de Leyden
1540	Se le otorgan poderes al College of Médicos para "search, view and see the apothecary wares, drugs and stuffs"
1543	Un Acta nueva confirma el derecho de "every person being the King's subject having knowledge and experience of the nature of herbs, roots and waters to use and minister, according to their cunning, experience and knowledge" (75, xvi), típico ejemplo del "laissez faire"
1606	Jaime I de Inglaterra crea mediante una Carta Estatutaria la "Society of Apothecaries of London". Se une a los "Apothecaries" con los "grocers" (78)
1617	Nueva Carta Real: separa a los boticarios agrupándolos bajo el nombre de "Master, Wardens, and Society of the Art and Mystery of the Apothecaries of the City of London" (79, p. 476), época en la que había en la ciudad y suburbios no más de 104 establecimientos (apothecaries shops) (80, Vol. II, p. 476). Confiere el monopolio de los establecimientos a los boticarios
1618	Se introduce por ley el nuevo "Dispensary Troy Weights" que conserva los "English Apothecaries Weights", de uso obligatorio para todos los miembros de la Sociedad. El laboratorio de química se convierte en Real en 1671 (81; 82, pp 11-12)
1666-1670	Se reconstruye el edificio de la Sociedad de Boticarios adquirido en 1632 (destruido por el incendio de 1666), que se amplía en 1876, y que todavía subsiste (75, pp 42-49; pp 79-83; pp 267-293) (83)
1703	Se le concede a la Sociedad de Boticarios la renovación del monopolio de suministro de drogas a la marina inglesa
1766	La Compañía Británica de las Indias Orientales decide la compra de drogas y medicinas a favor de la Sociedad de Boticarios (84)
1815	"Apothecaries Act" de 1815 (Parliament Act for better regulating the practice of apothecaries throughout England and Wales). Los químicos y drogueros conservan a través de una enmienda sus derechos tradicionales. Se perfilan los límites entre las profesiones médica y farmacéutica (85-86)
1841	Se crea la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (Pharmaceutical Society of Great Britain), para encontrar una

solución satisfactoria a los problemas existentes en el sector (87). Los miembros del cuerpo de examinadores de la Sociedad de los Boticarios declaran en el transcurso de sus negociaciones con el Colegio de Médicos “that one of the chief evils in the present position of the Apothecary is his name, which has Little reference to this actual duties, that he is in fact the Medical Attendant on the larger mass of the community, and should be designated the General Practitioner of Medicine”

1843 La Reina Victoria concede a la Sociedad la Carta Real de incorporación que le otorga el derecho a regular la educación y admisión de sus miembros. La pertenencia a la misma pasaría a ser obligatoria tras “The Pharmacy Act” of 1933, que protege los títulos de “pharmaceutical chemist”, “pharmaceutics”, “chemist and druggist”, or “druggist”. La Reina Isabel le concede el título de Real en 1988

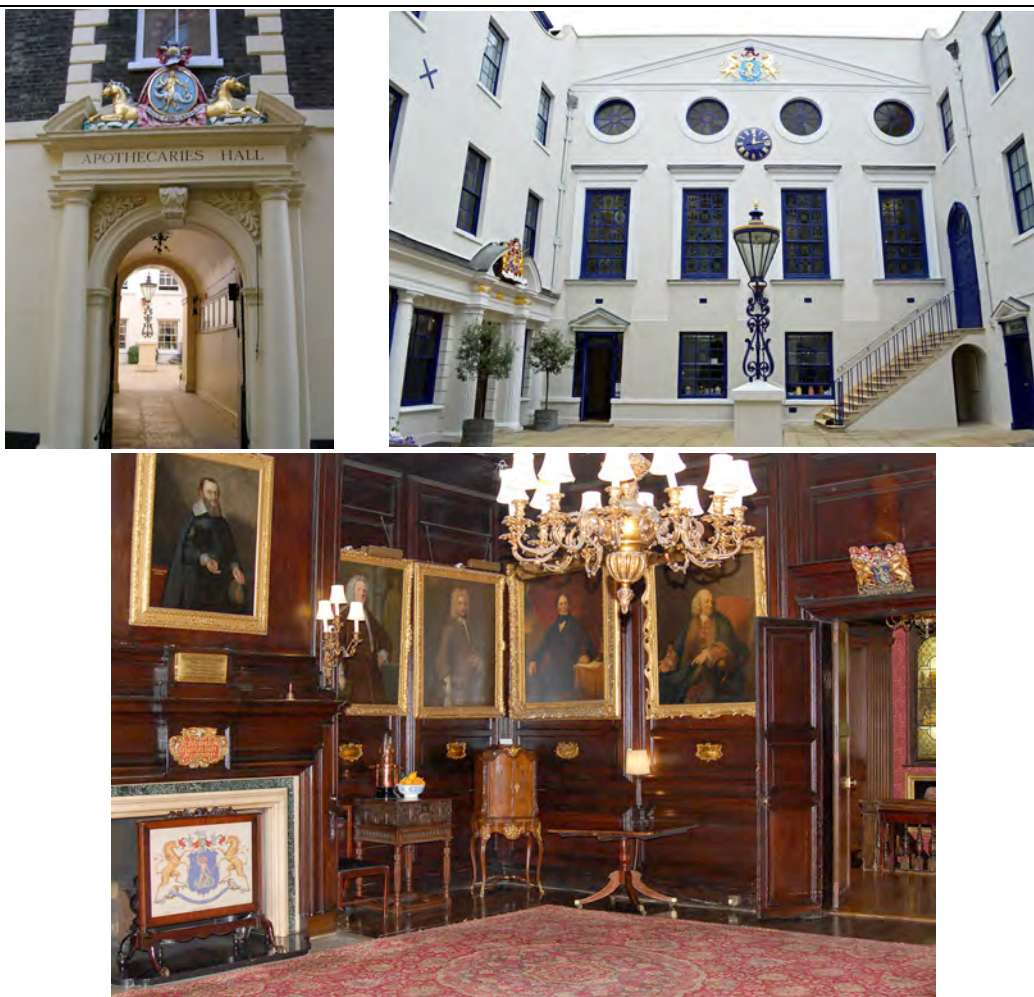


Figura 8. Edificio en Blackfriards de la “Society of Apothecaries” (83, 97, 98).

Sir Hans Sloane (1660-1753), médico y mecenas (101) de las ciencias y artes, uno de los fundadores del Museo Británico, cedió a los boticarios un jardín botánico en Chelsea, Figura 9 (102), con la condición (80) de que presentaran anualmente a la Royal Society 50 nuevas plantas, hasta llegar a las 2000 (y un arrendamiento de 5 £ por año). Dicha condición se cumplió puntualmente, y los especímenes se conservan (103) en la colección de la Royal Society. El jardín es mucho más que un símbolo histórico y contribuye todavía como sus fundadores pretendían al avance de la ciencia y de la medicina (104).

La historia de la farmacia en Inglaterra difiere de la de Escocia (69, 70, 105, 106), y de otras zonas culturales

europas (107-125) (Tabla 4, (126)). Creada la Sociedad se abren dos frentes: contra los médicos, en defensa de los derechos asumidos por los boticarios como “minor medical practitioners” y contra los drogueros y químicos, que a pesar del monopolio de los boticarios continuaban creciendo. La lucha (69-70) contra los médicos, difícil y lenta, concluyó finalmente en victoria, aunque la batalla en el otro frente no fue tan favorable

conferir doctorados honorarios a eminentes químicos ingleses, entre ellos al Profesor Redwood.

Tabla 4. Estado de la Farmacia en diferentes países europeos en el siglo XIX.

País	Ref.	País	Ref.	País	Ref.
Alemania	(107-108)	Finlandia	(113)	Noruega	(119)
Austria	(108-109)	Francia	(114)	Polonia	(120)
Dinamarca	(110)	Gran Bretaña	(115-116)	Portugal	(121-123)
España	(111)	Hungría	(117)	Rusia	(124)
E.E.U.U.	(112)	Irlanda	(118)	Suecia	(125)

Editor adjunto de la edición de 1867 de la “British Pharmacopeia”, y de la tercera edición de 1885, junto (39) con John Attfield (1835-1911) y Robert Bentley (1821-1895) (Figura 11). Redwood, farmacéutico, excelente comunicador, gozaba de una amplia estima nacional e internacional, y estaba bien relacionado con los químicos eminentes de su tiempo. En 1858 bajo el nombre de “Chemical Discussion Association of the Pharmaceutical Society” fue creada otra asociación de una constitución similar, pero teniendo como objeto el fomento del estudio de la química y sus ciencias accesorias (allied). El profesor Redwood fue Presidente de esta asociación que continuó en activo hasta 1866 (135, p. 239). Theophilus Redwood no fue nunca Presidente de la Pharmaceutical Society, pero fue Presidente de la “British Pharmaceutical Conferences” en Glasgow y Plymouth, 1876 y 77. La British Pharmaceutical Conference (136, 137) se crea en 1863 como

“an organization for the encouragement of pharmaceutical research, and the promotion of friendly intercourse and union among those engaged in Pharmacy”.

Destacados líderes de la Pharmaceutical Society fueron de entre los primeros presidentes electos de las conferencias. Fue también Presidente de la “International Pharmaceutical conference” celebrada en Londres en 1881. Fue también secretario de la “Cavendish Society” (1846–1872) y Vicepresidente de la “Chemical Society”.

La “Pharmaceutical Society of Great Britain” es fundada en 1841 con el propósito de

“to benefit the public and elevate the profession of Pharmacy by furnishing the mean of proper instruction” (135, p. 98).

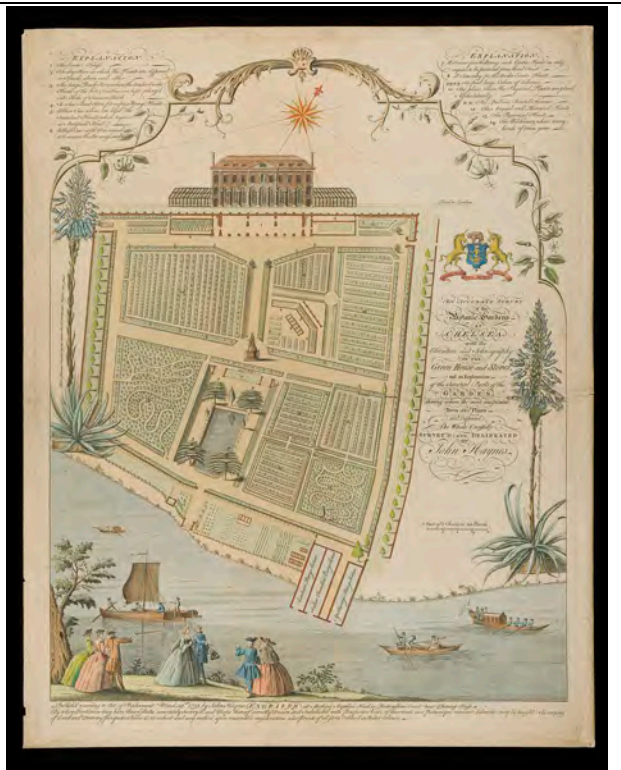


Figura 9. El Jardín Médico “The Physic Garden” (102), según un grabado de 1751.

“Naturally, the more the apothecaries become medical practitioners, the more their original tasks passed into other hands”.

La “Royal Pharmaceutical Society” (Figura 10, (127-129)) se crea (73, 87, 88, 130-134) en 1841, en una reunión celebrada en la “Crown and Anchor Tavern”, el 15 de abril, con William Allen (1770-1843), con Jacob Bell (1810-1859) y Redwood, entre otros, como fundadores. Allen, farmacéutico, químico, y luchador por la abolición de la esclavitud fue su primer presidente. Al año siguiente, la Sociedad (dotada de aulas, laboratorios, museos, biblioteca y medios de enseñanza) crea su propia Escuela de Farmacia, de la que Redwood es su primer Profesor. Primer Bibliotecario de la Sociedad hasta 1888 y a partir de 1844 Conservador del Museo, hasta 1855. En 1852 fue Secretario Adjunto de la “Chemical Society”, primero con Sir Benjamin Brodie (1783-1862), y más tarde con el “Professor William Odling” (1829-1921), pasando a Tesorero en el periodo de 1865 a 1870. En 1853 Justus Liebig (1803-1873), que había visitado con frecuencia a Redwood en Inglaterra, se desplaza desde la Universidad de Giessen, aprovechando la ocasión para



Figura 10. Parte Superior: Antiguo Edificio de la Pharmaceutical Society en 17 Bloomsbury Square (127); Parte Central: Museo de la Pharmaceutical Society (128); Parte inferior: Biblioteca de la Pharmaceutical Society (129).



Figura 11. Bentley (izquierda), Atfield (centro) y Redwood (derecha), editores de la 3ª edición de la British Pharmacopoeia (39).

Se nombró un comité de 40 miembros para redactar los estatutos. Tras la elección en Mayo de 1842 se constituyó una Junta de 21 miembros. A finales de 1841 la Sociedad

contaba con unos 800 miembros y asociados; un año después rondaban los 2000. La Farmacia en el presente indicaba Bell ese mismo año ha llegado a ser tan compleja y abarca tantas ciencias

“that a complete knowledge of the subject can only be acquired by those who devote their exclusive attention to the pursuit”.

En Enero de 1842 se instalan en el N° 17 de Bloomsbury Square. En la apertura de la Escuela de Farmacia ese mismo año, Bell anunciaba (138) que

“the foundation of education in our school is chemistry”.

Algunos de los antiguos miembros habían estudiado en el laboratorio de Liebig en Giessen y eran conscientes (139) de la importancia de la práctica en la enseñanza de la ciencia, y en 1844 se habilita un laboratorio en la Escuela de Farmacia para la enseñanza práctica de la química, uno de los primeros facilidades de este tipo en Inglaterra.

En 1843 recibe la carta Real de incorporación que le otorga el poder de regular la educación y admisión de sus miembros. Era pues el órgano regulador legal y profesional de todos los farmacéuticos y técnicos farmacéuticos en Inglaterra, Escocia y Gales. Los objetivos planteados eran:

- 1) Avance de la química y de la farmacia.
- 2) Promoción de un sistema de educación uniforme para los profesionales (“practitioners”).

3) Protección de los que llevan a cabo el negocio de los productos químicos y farmacéuticos (chemists and druggists).

4) Ayuda a las necesidades de los miembros, asociados y de las viudas y huérfanos.

El escudo de armas de la “Pharmaceutical Society of Great Britain”, Figura 12 (140) data de marzo de 1844. La elección de los asuntos refleja el punto de vista de los químicos y drogueros de la época (141) en lo que respecta a las raíces históricas e internacionales de la profesión, en parte extraído del diseño del Diploma de 1841 debido a H.P. Briggs, un íntimo amigo de Jacob Bell, uno de los fundadores de la Sociedad. Las referencias (65, 142, 143) pueden consultarse para conseguir detalles sobre la vida de Bell, Editor durante dieciocho años del *Pharmaceutical Journal*.

La leyenda “Habenda Ratio Valetudinis” procede de Cicerón (144). Se traduce de forma errónea (145, 146) como “debemos prestar atención a nuestra salud”. En el primer cuarto una paloma sustenta una rama de olivo, símbolo bíblico tradicional de la paz. En el segundo, una planta de aloe, representativa de las usadas en medicina. En el tercero se muestra el símbolo médico de una serpiente enroscada, y en el cuarto el alambique, un aparato antiguo que representa la destreza química del farmacéutico. En el centro de la cruz se sitúa una balanza y en la parte superior un ciervo. Sobre los brazos en la cresta, un mortero y pistón. A los lados, Avicena a la izquierda y Galeno a la derecha.

El nombre de Real se añade en 1988. En Septiembre de 2010 sus poderes reguladores se transfieren (147) al nuevamente formado “General Pharmaceutical Council” (GPhC), desapareciendo el término “Great Britain” de su nombre, convirtiéndose en la “Royal Pharmaceutical Society”, manteniendo su papel de liderazgo profesional. Está localizada en la “City”, a diez minutos andando de las estaciones de “Tower Hill” o “Aldgate”, y sus instalaciones son impresionantes, dotadas de tecnología punta.



Figura 12. Escudo de armas de la Royal Pharmaceutical Society (140).

7. COMENTARIOS FINALES

Los farmacéuticos han sido elementos activos en la constitución de importantes Sociedades científicas, y en su funcionamiento y gestión, perteneciendo en muchos casos a prestigiosas Academias, de ciencias y de medicina. El ejemplo de Teophilus Redwood, Profesor de Química Farmacéutica, es significativo. Fundador y primer Presidente de la “Society for Public Analysts” goza de un destacado prestigio científico tanto en la “Pharmaceutical Society” como en la “Chemical Society”, y entre sus colegas extranjeros, como Liebig.

Otros ejemplos vienen a colación. En el acta de constitución (23 de enero de 1903) de la Real Sociedad Española de Física y Química (148, 149), rubricada por José Echegaray, se dice: “...el Sr. Carracido expuso el objeto de la reunión que no era sino ponerse de acuerdo para constituir la Sociedad Española de Física y Química destinada a fomentar el estudio de estas ciencias y publicar los trabajos a ellas referentes por los que se adhirieron a la idea”. José Rodríguez Carracido era Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central. Echegaray fue el primer Presidente. Los farmacéuticos Gabriel de la Puerta (Vicepresidente); Juan Fages Virgili (tesorero) y Carracido (vocal), ocuparon cargos en la primera Junta Directiva.

En la segunda parte de esta contribución pasaremos revista al papel desempeñado por Redwood en la Farmacopea británica, al edificio Redwood, a la relación de Redwood con la farmacia práctica, y con la Chemical Society, y al 5º Congreso Internacional de Farmacia celebrado en Londres, una de las etapas en la creación de la Federación Internacional Farmacéutica (F.I.P.).

8. REFERENCIAS

1. Burns DT. Alexander Wynter Blyth (1844–1921). A pioneering and innovative Public Analyst. *J Assn Public Analysts* 2007; 35: 17-29.
2. Deelstra H, Burns DT, Walker MJ. The adulteration of food, lessons from the past, with reference to butter margarine and fraud. *Eur Food Res Technol* 2014; 239: 725-44.
3. Otter C. The vital city: public analysis, dairies and slaughterhouses in nineteenth-century Britain. *Cult Geogr* 2006; 13: 517-37.
4. Chirnside RC, Hamence JH. *The Practising Chemists: a History of the Society for Analytical Chemistry 1874-1974*. London: The Society for Analytical Chemistry 1974.
5. Clare P, Clare M. Alfred Henry Allen: an introduction. *Historical Group Newsletter and Summary of Papers* 2015; 68: 1-28.
6. Clare P, Clare M. The life and times of Alfred Henry Allen, Sheffield’s first public analyst. *J Assoc Public Anal* 2012; 40: 39-49.
7. Peden JD. PAs of the past. *Proceed Anal Div Chem Soc* 1977; 14(7): 168-71.
8. Burns DT. Analytical chemistry and the law: progress for half a millennium. *Fres J Anal Chem* 2000; 368: 544-7.

9. Canales Gil E, Carbajal Azcona A. La adulteración de alimentos en Gran Bretaña en los inicios de la Revolución Industrial. *Trienio* 2009; 54: 43-70.
10. Canales E, Carbajal A. Cuando alimentarse era peligroso para la salud: la adulteración en Gran Bretaña al mediar el siglo XIX. *Miscellània* 2012 *Rev HMic* 2012; 10: 88-137.
11. Coley N. The fight against adulteration. *Educ Chem* 2005.
12. Coley EJT. Food adulteration and food safety in Britain in the 19th and early 20th centuries. *Food Police* 1993; 1: 95-109.
13. Fisher JL. Tea and Food Adulteration. 1834-75. http://www.branchcollective.org/?ps_articles=judith-l-fisher-tea-and-food-adulteration-1834-75.
14. Cole RJ. Friedrich Accum (1769-1838). A biographical study. *Ann Sci* 1951; 7(2): 128-43.
15. Wisniak J. William Thomas Brande: químico precoz y entusiasta. *Ann Quim* 2014; 110(2): 144-51.
16. Brown CA. The life and chemical services of Friedrich Accum. *J Chem Educ* 1925a; 10(2): 829-51; 1925b; 11(2): 1008-24; 1925c; 12(2): 1140-9.
17. Browne CA. Recently acquired information concerning Fredrick Accum, 1769-1838. *Chimia* 1948; 1: 1-9.
18. Memoir of Frederic Accum, Esq. (with a portrait, engraved by J. Thomson, from an original painting by Drummond, Esq. A.R.A.). *Eur Mag London Rev* 1820; 77: 483-6.
19. Accum F. *Treatise on the Adulteration of Food and Culinary Poisons*. London: Longman 1820.
20. 2 Kings 4: 38-41; Reina Valera 1860; <https://www.bibliaenlinea.org/2-reyes-4> <http://biblescripture.net/2Kings.htmol>.
21. Mitchell J. *Treatise on the Falsifications of Food and the Chemical Means employed to detect them*. London: Hippolyte Bailliers, Publishers 1848.
22. Charnley B. Arguing over adulteration: the success of the Analytical Sanitary Commission. *Endeavour* 2008; 32(4): 129-33.
23. Charnley B, Gooday G. Arthur Hill Hassall, the Analytical Sanitary Commission and the Origin of Food Analysis: A re-examination of the 'food adulteration crisis' in the 1850. *HPSC* 5140 M 2005; 1: 1-54.
24. The Times, Editorial. 24th July 1855.
25. *Adulteration of Food, Drink and Drugs being the evidence taken for the Parliamentary Committee*. London: David Bryce S.A. 1865.
26. James GV. The historical development of the public analyst and his work in Great Britain. *Talanta* 1959; 2: 21-8.
27. Meeting of Public Analysts. *Pharm J* 1874-1875; 5: 121-32.
28. Anon. Society of Public Analyst. *Chem News* 1874; 30: 268-72.
29. Meeting of Public Analyst at Cannon-Street Hotel. *Lancet* 1874; 104(2659): 242.
30. Society of Public Analysts. *Chem News* 1874; 29: 268-72.
31. Hughes EB. The contribution of public analysts and other analytical chemists to public welfare. *Analyst* 1954; 79: 261-7.
32. Hamlin C. The city as a chemical system? The chemist as urban environmental professional en France and Britain, 1780-1880. *J Urban Hist* 2007; 33(5): 702-28.
33. Steere-Williams J. A conflict of analysis: analytical chemistry and milk adulteration in Victorian Britain. *Ambix* 2014; 61(2): 141-61.
34. Steere-Williams J. The Perfect Food and the Filth Disease: Milk, Rypthoid Fever, and the Science of State Medicine in Victorian Britain, 1850-1900. Minnesota: PhD Thesis, University of Minnesota 2001.
35. Shakespeare W. *As You Like It*. Crawford JR Ed. New Haven: Yale University Press 1919: Act II, Scene VII, p. 42, line 142.
36. Hodges JS. Theophilus Redwood (1806-1892) First Professor of Pharmacy of the Pharmaceutical Society School. <http://www.bbc.co.uk/arts/yourpaintings/paintings/theophilus-redwood-18061892-first-professor-of-pharmacy-at86879>.
37. Anon. Opening ceremony. *Proceed Soc Anal Chem* 1974; 11(9): 232-40.
38. Bett WR. Theophilus Redwood (1806-1892). *Pharm J* 1956; 177: 480.
39. Cartwright T. The British Pharmacopeia –happy 150th birthday to the "Chemist's Bible". *Pharm J* 2014; 292(7794): 80.
40. Higby GJ. *Practical Pharmacy by Mohr, Redwood and Procter: an international pharmacy textbook*. *Pharm Hist* 1984; 26(2): 97-102.
41. Ince J. "Obituary". *Pharm J Transact* 1891-1892; 22: 763-8.
42. Thomas PH. Professor Theophilus Redwood (1806-92). *Pharm Hist* 1983; 13(2): 9-12.
43. Taylor G. The Society of Public Analysts and other analytical chemists. *Food Drug Cosm Law* 1954; 9(3): 133.
44. Thomas JDR. *A History of the analytical division of the royal society of chemistry*. Cambridge: RSC 1999.
45. Dyer B, Mitchell CA. *The Society of Public Analysts and other analytical chemists: some reminiscences of its first five years and a review of its activities*. Cambridge: W. Heffer & Sons 1932.
46. Dunn JT. *Reviews. The Society of Public Analysts and other Analytical Chemist. Some Reminiscence of its First Fifty Years, by Bernard Dyer, and a Review of its Activities by C. Ainsworth Mitchell*. *Analyst* 1933; 58: 119-20.
47. Dunn JT. *The Society of Public Analysts and other*

- analytical chemists. *Nature* 1933; 131: 822-3.
48. Watson KD. Medical and Chemical Expertise in English trials for criminal poisoning, 1750-1914. *Med Hist* 2006; 50: 373-90.
 49. Hehner O. Obituary. Alfred Henry Allen. *Analyst* 1904; 29: 233-42.
 50. Myers RO. Famous forensic scientifics. 5. Sir Thomas Stevenson (1838-1908). *Med Sci Law* 1962; 2(2): 165-8; <https://doi.org/10.1177/002580246200212>.
 51. Coley NG. Forensic chemistry in 19th century Britain. *Endeavour* 1998; 22(4): 143-7.
 52. In Memoriam. *Analyst* November 1884.
 53. Hamlin C. Wigner, George William (1842-1884). *Oxford Dictionary of National Biography*. <https://doi.org/10.1093/ref:odnb/29376>.
 54. Wigner. George William (1884). Obituary. *J Chem Soc* 1884; 47: 344.
 55. Bell JC, Cassal CE, Colwell JK, Cribb CH, Stock WFK. The Society of Public Analysts. *Br Med J* 1902; 1(1248): 560.
 56. *Analyst*. <http://www.rsc.org/journals-books-databases/about-journals/analyst/>.
 57. Burns DT, Walker MJ. Letter to the Editor, Lessons from the past. *J Assoc Public Anal* 2015; 43: 027-8.
 58. Redwood T. On the determination of the melting points of butter and other facts. *Analyst* 1876; 1: 51-2.
 59. *Analyst* 1877; 1: 3.
 60. Laitinen H. Editorial. The SAC Centenary celebrations. *Anal Chem* 1974; 46(11): 1369.
 61. Murphy WJ. The Society for Analytical Chemistry. *Anal Chem* 1954; 26(2): 251.
 62. Sen DJ. Chemical Society of Great Britain: a leading organization of chemical science in the world form last 175 years. *World J Pharm Pharm Sci* 2014; 3(3): 2230-41.
 63. Belcher R. Awards in analytical chemistry. *Anal Proceed* 1981; 18(5): 182-3.
 64. Royal Society of Chemistry: Theophilus Redwood Award. <http://www.rsc.org/ScienceAndTechnology/Awards/TheophilusRedwoodAward/>.
 65. Hudson B, Boylan M. *The School of Pharmacy, University of London: Medicines, Science and Society 1842-2012*. Amsterdam: Elsevier 2013.
 66. *Pharm J* 1893; 23: 282.
 67. Siggia S. Fads and fashions in chemistry and particularly in analytical chemistry. *Proc Soc Anal Chem* 1972; 1: 238-42.
 68. Queen's scientists wins Royal Society of Chemistry Award. <https://darro.qub.ac.uk/rsc-redwood-award-2017---prof-chris-elliott>.
 69. Kremers E, Urdang G. *History of Pharmacy. A Guide and a Survey*. 2nd ed. Philadelphia, London, Montreal: J.B. Lippincott Company 1951.
 70. Kremers and Urdang' *History of Pharmacy*. 4th ed. (revised by G. Sonnedecker). Madison WI: American Institute of the History of Pharmacy 1976.
 71. Thompson CJS. *The Mystery and Art of the Apothecary*. London: John Lane 1929.
 72. Matthews LG. L'évolution de la pharmacie en Grande-Bretagne: La « Société des Apothicaires » 1841 à nos jours. *Rev Hist Pharm* 1940; 38(110): 297-302.
 73. Matthews LG. L'évolution de la pharmacie en Grande-Bretagne. II. La « Pharmaceutical Society » de Londres. *Rev Hist Pharm* 1941; 39(129): 145-50.
 74. Hunt J. The evolution of Pharmacy in Britain, People and Places, 37th International Congress for the History of Pharmacy, 22nd June-25th. Scotland: University of Edinburgh 2005: pp. 14-7.
 75. Barret CRB. *The History of the Society of Apothecaries of London*. London: Elliot Stock 1905.
 76. Kirby W. The supply of physic, an historical note. *Chem Drug* 1932; 117(2742): 234-5.
 77. Newman CE. Royal College of Physicians: 450 years. *Br Med J* 1968; 4(5623): 108-11.
 78. Copeman WSC. The Worshipful Society of Apothecaries of London 1617-1967. *Br Med J* 1967; 4(5578): 540-1; correction 1967; 4(5581): 756.
 79. Harrison W. *New and Universal History, description and survey of the cities of London and Westminster, the Borough of Southwark and their adjacent parts*. Book II, Chap. XVII. London: J. Cooke p. 476.
 80. Allen T. *The History and Antiquities of London, Westminster, Southwark and parts adjacent*. London: George Virtue 1839: p. 376.
 81. Brande WT. The origin, progress and present state of the various establishments for conducting chemical processes and other medicinal preparations of Apothecaries Hall. London: R. Gilbert 1823.
 82. Gray SI. *The Elements of Pharmacy and of the Chemical History of the Materia Medica*. London: Thomas and George Underwood 1823: pp. 11-2.
 83. Significant conservation of 17th Century Apothecaries Hall now complete. Wednesday, 18th October 2017. <https://www.ingletonwood.co.uk/news/173-significant-conservation-of-17th-century-apothecaries-hall-now-complete.php>.
 84. Anderson S. *The Drugging of the Empire: The relationship between the Society of Apothecaries and the British East India Company 1706 to 1858*. 38th International Congress for the History of Pharmacy, Sevilla, September 19-22-2007, 1-19, January 15th 2008.
 85. Holloway SWF. The apothecaries' Act, 1815: a reinterpretation. Part I: The origins of the act. *Med Hist* 1966; 10(2): 107-29.
 86. Holloway SWF. The apothecaries act, 1815: a reinterpretation. Part II: The consequences of the act. *Med Hist* 1966; 10(3): 221-36.
 87. Gifford. Report of the Committee appointed at a public meeting of chemists and druggists held at the Crown

- and Anchor Tavern, Strand, on the 15th of February last. *Chemist* 1841; 2: 147-8.
88. Gifford G, Farmar RA, Smith GW. Report of the Committee upon the laws of the Pharmaceutical Society of Great Britain. *Chemist* 1841; 2: 215-6.
89. Lambert B. The History and Survey of London and its Environs from the Earlier Period to the Present Time. Vol III. London: T. Hughes 1806: p. 253.
90. Hunting P. The Worshipful Society of Apothecaries of London. *Postgraduate Med J* 2004; 80(939): 41-4.
91. Cheymol J. L'honorable Société des Apothicaires de Londres. *Hist Sci Med* 1975-76; 9(2): 145-58
92. Dickinson TV. The armorial bearing of the Worshipful Society of Apothecaries. *Proc Roy Soc Med* 1929; 23: 11-4.
93. Ovidio Nason P. *Metamorfosis* (Antonio Ruiz de Elvira, Trad.). Vol I (Lib I-V). 5^a ed. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas 2002.
94. Harrison W. *New and Universal History, Description and Survey of the Cities of London and Westminster, The Borough of Southwark and Their Adjacent Parts*. London: J. Cooke 1776: p. 476.
95. Fisher JF. The building and treasures of the Society of Apothecaries Anniversary Address 1988. *Transact Ancient Monum Soc* 1989; 33: 1-21.
96. Cheymol J. L'honorable Société des Apothicaires de Londres. II. Le Hall des Apothicaires. *Hist Sci Med* 1975-76; 9(3-4): 203-12.
97. https://en.wikipedia.org/wiki/Apothecaries%27_Hall,_London.
98. <https://www.pinterest.co.uk/pin/480196379013120087/>.
99. Simmons A. Medicines, monopolies and mortars: the chemical laboratory and pharmaceutical trade at the Society of Apothecaries in the eighteenth century. *Ambix* 2006; 53(3): 221-36.
100. Simmons A. Stills, status, stocks and science: the laboratories at Apotecaries' Hall in the nineteenth century. *Ambix* 2014; 61(2): 141-61.
101. Copeman WSC. Sir Hans Sloane and the Apothecaries' Garden. *Med Hist* 1961; 5(2): 154-6.
102. <https://wellcomecollection.org/works/j6sjjamd>;
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Physic_Garden,_Chelsea;_a_plan_view._Engraving_by_John_Wellcome_L0047939.jpg.
103. Stungo R. The Royal Society specimens from the Chelsea Physic Garden 1722-1799. *Notes Records Royal Soc London* 1993; 47(2): 213-24.
104. File J. The Chelsea Physic Garden – London's and the World's. *Can Fam Phys* 1986; 32: 1559.
105. Worling PM. The Edinburgh Apothecaries, People and Places, 37th International Congress for the History of Pharmacy, 22nd June-25th. Scotland: University of Edinburgh 2005: pp. 18-20.
106. Dingwall H. The Royal College of Surgeons of Edinburgh 1505-2005, 37th International Congress for the History of Pharmacy, 22nd June-25th. Scotland: University of Edinburgh 2005: pp. 29-33.
107. Pharmacy in German. *Pharm J* 1841-2; 1: 443-78.
108. Greenish T. Pharmacy in North Germany and Austria. *Pharm J* 1871-72; 2: 363-6.
109. Greenish T. Pharmacy in Austria. *Pharm J* 1871-72; 2: 881-4; 893-4.
110. Wilder HM. Pharmacy in Denmark. *Pharm J* 1874-75; 5: 504-5.
111. Ullersperger TB. Historical outlines of pharmacy in Spain. *Pharm J* 1871-72; 2: 182-3; 202-4.
112. Fisher WR. Pharmacy in the United States of America. *Pharm J* 1841-2; 1, 295-301.
113. Hamberg NP. A short note of the Pharmacopea Fennica and Pharmacy in Finland. *Pharm J* 1851-52; 11: 354-6.
114. Pharmacy in France. *Pharm J* 1841-2; 1: 127-32.
115. Pharmacy in Great Britain. *Pharm J* 1841-2; 1: 507-10.
116. Wootton AC. *Chronicles of Pharmacy Vol I, Chap. VIII, Pharmacy in Great Britain*. London: Macmillan and Co 1910: pp 124-156.
117. Pharmacy in Hungary. *Pharm J* 1849-50; 9: 192-3.
118. Pharmacy in Ireland. *Pharm J* 1841-2; 1: 387-90.
119. Pharmacy in Norway. *Pharm J* 1841-2; 1: 239-42.
120. Sokolowski F. Pharmacy in Poland. *Pharm J* 1844-5; 4: 518-20.
121. Greenish T. Pharmacy in Portugal. *Pharm J* 1875-76; 6: 363-4; 376; 788.
122. Pharmacy in Portugal. *Pharm J* 1871-1872; 2: 82-3.
123. Andrade AA. A defense of Portuguese pharmacy. *Pharm J* 1875-76; 6: 784-6.
124. Pharmacy in Russia. *Pharm J* 1841-2; 1: 183-6.
125. Hamberg NP. Pharmacy in Sweden. *Pharm J* 1851-52; 11: 218-22.
126. Möller HJ. Some remarks upon modern pharmaceutical study. *Pharm J* 1881-82; 12: 160-4; 258-61; 397-9.
127. <https://www.geograph.org.uk/photo/2649615>.
128. <https://www.luxos.com/london/things-to-do/7742-museum-of-the-royal-pharmaceutical-society>.
129. <http://www.bdp.com/en/projects/p-z/royal-pharmaceutical-society/>.
130. A.S. Pharmaceutical Society of Great Britain I. Report of the Committee appointed at a public meeting of Chemists and Druggists, held at the Crown and Anchor Tavern, Strand, on the 15th of February last. II. Address of the Council of the Pharmaceutical Society to Chemists and Druggists of Great Britain. III. Constitution and Laws of the Pharmaceutical Society of Great Britain. IV. *Pharmaceutical Transactions*, Edited by Jacob Bell, Nos. 1 to 4, for July, August, September, and October, 1841, London. J. Churchill.

- Am J Pharm 1842; 7: 292-301.
131. Bell J. Historical Sketch of the Progress of Pharmacy in Great Britain (from the time from its partial separation of medicine until the establishment of The Pharmaceutical Society). Pharm J Transact 1841-1842; 1: iii-cviii.
132. Matthews LG. L'évolution de la pharmacie en Grande-Bretagne. II. La « Pharmaceutical Society » de Londres. Rev Hist Pharm 1941; 39(129): 145-50.
133. Bell J. Observations addressed to the chemists and druggists of Great Britain on the Pharmaceutical Society. London: C. Whiting 1841.
134. Bell J. On the constitution of the "Pharmaceutical Society" of Great Britain (paper read at the Introductory Pharmaceutical Meeting, May 11th, 1841). Pharm J Transact 1841-1842; 1: 4-13.
135. Bell J, Redwood T. Historical Sketch of the Progress of Pharmacy in Great Britain. London: Pharmaceutical Society of Great Britain 1880.
136. The Pharmaceutical Conference. Chem News 1863; 8: 130-2.
137. Rolfe HG. The British Pharmaceutical Conference 1863-1963. J Pharm Pharmacol 1963; 12(S1): 9T-42T.
138. The School of Pharmacy (report). Pharm J 1843; 2: 113-6.
139. Anderson S. Making Medicines: a Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals. London: Pharmaceutical Press 2005.
140. Museum of the Royal Pharmaceutical Society, The Society's Coat of Arms; http://www.ngw.nl/heraldrywiki/index.php?title=Pharmaceutical_Society_of_Great_Britain.
141. The Society's Coat of Arms; <http://studylib.net/doc/8913877/the-society-s-coat-of-arms---royal-pharmaceutical-society>.
142. Corkscrew C. Sketches of pharmaceutical savants. II. Mr. Jacob Bell. Chemist 1849-50; 1: 469-71.
143. Hanbury D. Sketch of the Life of Jacob Bell (Late President of the Pharmaceutical Society of Great Britain). En Science Papers chiefly Pharmacological and Botanical. London: Macmillan and Co 1876: pp. 457-71; Pharm J 1859; 1(3): 153-60.
144. Los Diálogos de Cicerón, de la Vejez, de la Amistad, las Paradoxas y el Sueño de Escipión (Blanco Valbuena, M, Trad.). Tomo II. Madrid: Joachin Ibarra 1777: p. 57.
145. Society's arm and motto explained in new information sheets from museum. Pharm J 2003; 271(7260): 161.
146. Bystander PJ. Paying attention to our health. Pharm J 2010.
147. https://en.wikipedia.org/wiki/Royal_Pharmaceutical_Society_of_Great_Britain.
148. Moreno González A. La Sociedad Española de Física y Química: una Institución para la regeneración patria. Ann Quim 1999; 95: 24.27; Rev Esp Fís 1998; 12(4): 14-7. <http://rseq.org/bienvenida/itemlist/category/44-rseq>.
149. Asuero AG. Carracido, Hombre de Ciencia. En Academia y Humanismo: las Academias Sevillanas en la Sociedad Actual. Sevilla: Instituto de Academias de Andalucía, Aula de Humanismo 2015: pp. 459-79.



Microbiota of the thermal water of the spa "Piscinas El Cachaco", Calacalí, Province of Pichincha, Ecuador

Title in Spanish: *Microbiota del agua termal del balneario "Piscinas El Cachaco", Calacalí, Provincia del Pichincha, Ecuador*

Félix Andueza^{1,3,*}, Alexis Jácome¹, Sandra Cortez², Gerardo Medina^{2,3}, Susana Arciniega¹, Yonthan Parra¹, Judith Araque^{1,3}

¹Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador. ²Escuela Superior Politécnica del Chimborazo. Riobamba. Ecuador. ³Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

ABSTRACT: The thermal waters are ecosystems with microorganisms adapted to these environments. It has been postulated that microbiota of each spa is characteristic. The objective was to determine the microbiota of the water "Piscinas El Cachaco" Spa, Province of Pichincha, Ecuador. Water samples were taken in three areas of the spa for two years. At each site, physicochemical tests were performed using a multiparameter equipment. The taking and transport of the samples for the microbiological study was carried out according Ecuadorian standard NTE-INEN. The microbiological analyzes were carried out by the methodology AOAC (2000). From the source of water, the average values of heterotrophic bacteria were 8,60 X 10³ CFU / mL, total coliform 5,70 X 10³ CFU / mL and molds and yeasts 9,00 CFU / mL. For the water in the tank, the average values were for heterotrophic bacteria of 5,20 X 10³ CFU / mL, total coliform bacteria 3,00 CFU / mL and no molds and yeasts cells were detected. In the thermal pool water, the average values obtained were: heterotrophic bacteria 1,60 X 10² CFU / mL, total coliforms 5,00 CFU / mL and molds and yeasts 5,00 CFU / mL. 50,94 % of the isolated bacteria were Gram negative, the genus *Aeromonas* prevailing, while 49,06 % were Gram positive, prevailing the genus *Staphylococcus*. It was possible to isolate 3 species of mold *Aspergillus spp.*, *Rhizopus spp.* and *Penicillium spp.* The results show a sparse and little diverse bacterial microbiota in the spa.

RESUMEN: Las aguas termales son ecosistemas con microorganismos adaptados a las condiciones de estos ambientes. Se ha postulado que la microbiota de cada balneario es característica. El objetivo del trabajo fue determinar la microbiota del agua del Balneario "Piscinas El Cachaco", Provincia de Pichincha, Ecuador. Se tomaron muestras de agua en tres zonas del balneario por un periodo de dos años, Se realizaron pruebas fisicoquímicas utilizando un equipo multiparámetro y los análisis microbiológicos según la metodología AOAC (2000). Para el punto de emergencia del agua del balneario, los valores promedios de bacterias heterótrofas fueron de 8,60 X 10³ UFC/mL, bacterias coliformes totales 5,70 X 10³ UFC/mL y mohos y levaduras 9,00 UFC/mL. Para el agua del tanque que alimenta la piscina termal los valores promedios fueron para bacterias heterótrofas de 5,20 X 10³ UFC/mL, bacterias coliformes totales 3,00 UFC/mL y no se detectaron células de mohos y levaduras. En el agua de la Piscina termal, los valores promedios fueron: bacterias heterótrofas 1,60 X 10² UFC/mL, coliformes 5,00 UFC/mL y mohos y levaduras 5,00 UFC/mL. El 50,94 % de las bacterias aisladas fueron Gram negativas, prevaleciendo el género *Aeromonas*, y un 49,06% fueron Gram positiva, prevaleciendo el género *Staphylococcus*. Se aislaron mohos de los géneros *Aspergillus*, *Rhizopus* y *Penicillium*. Los resultados muestran una microbiota bacteriana escasa y poco diversa en las áreas del balneario.

*Corresponding Author: fdandueza@uce.edu.ec

Received: November 28, 2018 Accepted: January 14, 2019

An Real Acad Farm Vol. 84, N° 4 (2018), pp. 375-383

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El Balneario "Piscinas El Cachaco" es un complejo turístico ubicado en la Parroquia de Calacalí, localizada en

la Provincia de Pichincha, Distrito Metropolitano de Quito, Ecuador, a una altitud de 2839 m.s.n.m. (1). Se ubica aproximadamente a 17 km al norte de Quito (Figura 1).

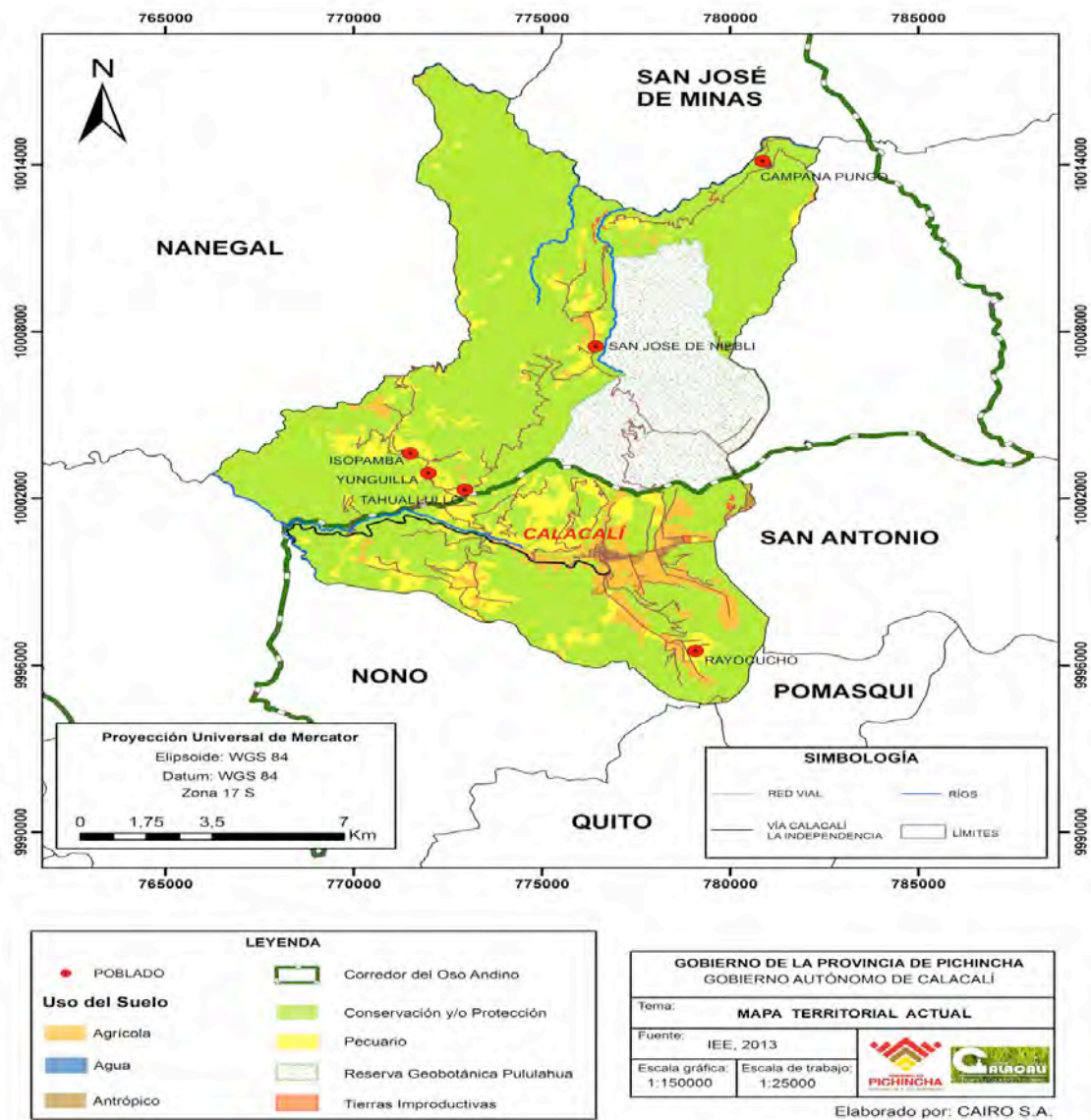


Figura 1. Mapa de la ubicación geográfica del Balneario “Piscinas El Cachaco”, Parroquia de Calacalí, Provincia de Pichincha, Quito, Ecuador (1).

Según la clasificación de Pourrut (1995), Calacalí se encuentra en una zona con un clima ecuatorial mesotérmico semi-húmedo, es decir, con una altura pluviométrica de 600 a 2000 mm/año y una temperatura media de 12 a 22 °C (2).

El balneario cuenta con una piscina de agua termal con una temperaturas de 25 °C a 27 °C. El agua termal llega a una cámara antes de llegar a la piscina. Las instalaciones se encuentran dentro de un sector rodeado por vegetación, y presentan un pequeño riachuelo en donde es descargada el agua de las piscinas sin previo tratamiento antes de su disposición, a esta fuente se drena sólidos, lodos y agua que ha sido almacenada en las piscinas durante 4 días de uso del complejo, debido a que el mantenimiento se realiza entre semana para no perjudicar la visita de los pobladores y visitantes (Figura 2).



Figura 2. Fotografía del Balneario “Piscinas El Cachaco”.

El agua de los manantiales termales no es estéril y posee una población microbiana escasa que depende básicamente de sus condiciones fisicoquímicas, ambientales y ecológicas. Las condiciones ecológicas son

similares a las de las aguas subterráneas e, incluso, a las del agua de mar, ya que todas ellas son aguas oligotróficas muy pobres en nutrientes. Pero en la microbiota de las aguas minerales influyen de manera importante sus características fisicoquímicas, principalmente la temperatura y la composición en sales, por lo que cada manantial tendrá una población microbiana típica y distinta (3, 4).

En Ecuador se conoce muy poco sobre la biodiversidad y características de los microorganismos que habitan en estos ecosistemas acuáticos, debido a que son escasos los estudios que identifiquen y caractericen la población microbiana presente en estos ambientes. La falta de investigación ha generado que muchos de los procesos metabólicos de los microorganismos presentes en las aguas termales no se conozcan, así como su posible utilidad en los campos de la biotecnología, ecología y la salud.

En los últimos tres años se han iniciado estudios microbiológicos para conocer la microbiota del agua de los principales manantiales termales que existen en el territorio nacional a fin de conocer, por un lado, la biodiversidad microbiana y, por el otro, determinar las características biológicas, biotecnológicas, ecológicas, farmacológicas y sanitarias de esta población.

Entre los estudios microbiológicos que se han llevado a cabo se pueden mencionar el realizado por Naranjo en el año 2015, en el manantial termal del Balneario "Termas La Merced", ubicado en la Parroquia La Merced perteneciente a la Provincia de Pichincha, Ecuador, en donde se menciona la presencia en estas aguas de una microbiota escasa con el predominio de las especies bacterianas Gram negativas tales como *Brevundimonas diminuta*, *Citrobacter amalonaticus*, *Aeromonas schubertii*, *Budvicia aquatica*, *Xenorhabdus beddingii*, *Acinetobacter haemolyticus* y *Pseudomonas stutzeri* (5).

Otro de los estudios es el realizado por Cruz en el año 2015 en las aguas termales de Guapante, ubicadas en la Parroquia de San Andrés perteneciente al Cantón Santiago de Píllaro de la Provincia de Tungurahua, en donde se encontró una microbiota también escasa pero diversa con predominio de las especies bacterianas Gram positivas

pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Staphylococcus*, aunque también se pudo detectar la presencia de cepas Gram negativas de los géneros *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Alcaligenes* y *Rahnella* (6).

De igual forma, Guilla en el año 2015 realiza un estudio microbiológico de los manantiales termales del balneario "Urauco", ubicado en la Parroquia Lloa perteneciente a la provincia de Pichincha, en donde encuentra una microbiota escasa con prevalencia de los géneros Gram negativos *Acidovorax*, *Aeromonas*, *Pasteurella*, *Citrobacter*, *Brevundimonas*, *Flavobacterium*, *Vibrio* y *Budvicia* (7).

En lo que respecta al agua termal del Balneario "Piscinas El Cachaco", objeto de este trabajo, se conoce un estudio fisicoquímico realizado por el Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología (INAMHI) en el año 2013, donde se señala que estas aguas se clasificarían, de acuerdo al estudio fisicoquímico, como hipotermales bicarbonatadas sódicas (8). Sin embargo, no indican ningún dato microbiológico de las mismas, razón por la cual se planteó el presente trabajo, cuyo objetivo fue conocer la microbiota bacteriana presente en este balneario termal.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

En primera instancia, se realizó una primera medición de la temperatura del ambiente y de la fuente de las aguas termales para la determinación y comprobación de la definición de aguas termales (diferencia de + 5 °C), así como de una visualización general para una primera apreciación de los factores que influyen dentro del establecimiento en donde se realizó el estudio.

Una vez comprobada la diferencia de la temperatura, se recurrió a un plan de muestreo que consistió en escoger tres zonas, donde se realizaron tomas de muestras en seis ocasiones diferentes a una razón de tres muestras por año, para un total de dieciocho muestras. Las muestras fueron: agua del punto de emergencia del manantial que alimenta al balneario, del tanque de almacenamiento que alimenta a la piscina termal y de la piscina termal (Figuras 3-5).



Figura 3. Punto de emergencia del agua termal que surte el Balneario "Piscinas El Cachaco".



Figura 4. Tanque de almacenamiento de agua termal que surte la piscina termal del Balneario “Piscinas El Cachaco”.



Figura 5. Piscina termal del Balneario “Piscinas El Cachaco”.

2.1. Ensayos fisicoquímicos “in situ”

Los análisis “in situ” del agua termal se llevaron a cabo en cada una de las zonas seleccionadas para el muestreo con la ayuda del equipo multiparámetro (HANNA), siguiendo el protocolo y la metodología de este. Se examinaron las muestras tomándose lectura de cada parámetro: pH, temperatura, conductividad, sólidos totales y oxígeno disuelto.

2.2. Toma de muestras para el análisis microbiológico

Las muestras de agua termal para realizar el análisis microbiológico, se tomaron según las normas ecuatorianas NTE INEN 2 169 y NTE INEN 2 176, sobre muestreo, manejo y conservación de muestras de agua (9, 10).

Todas las muestras fueron conservadas en refrigeración y en la oscuridad hasta su procesamiento en el laboratorio, antes de las 48 horas de su recolección.

2.3. Recuento del número de bacterias heterótrofas, coliformes/*E. coli*, mohos y levaduras

Para el recuento del número de bacterias heterótrofas, coliformes totales/ *E. coli* y mohos y levaduras se utilizaron las placas 3M Petrifilm™ de acuerdo con lo indicado por AOAC en el año 2000 (11). La incubación y la interpretación se realizaron según los manuales de interpretación proporcionados por la empresa 3M™ Petrifilm™ (12).

2.4. Identificación taxonómica de las cepas microbianas aisladas

Una vez contabilizadas las colonias bacterianas de los medios de cultivos utilizados, se hizo una purificación de cada colonia en placas de agar Soya Trypticase, las cuales se incubaron 72 horas a una temperatura de 30 °C.

Con las colonias purificadas se realizó la identificación macroscópica, tomando como referencia forma, superficie, borde y color de las mismas, obteniéndose un total de 53 cepas que presentaban diferentes características fenotípicas

(13).

Se realizó la coloración Gram de cada una de las colonias aisladas y se procedió a realizar las pruebas bioquímicas según Barrow y MacFaddin (13, 14), complementadas con las del kit comercial MICROGEN (Microgen, Bioproducts), para obtener la identificación taxonómica de cada colonia bacteriana.

Para los mohos y las levaduras se procedió a realizar observaciones macroscópicas de cada colonia en medio sólido y observaciones microscópicas, tiñendo cada colonia con azul de lactofenol, para identificar las principales características morfológicas de las hifas, esporangios y esporas, de acuerdo con Pitt y Hocking (15).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se recogen los datos promedios de seis mediciones correspondientes a las constantes fisicoquímicas tomadas “*in situ*”, realizadas en el agua de las tres zonas de muestreo ubicadas en el balneario “Piscinas El Cachaco”.

Tabla 1. Valores promedios del análisis fisicoquímico “*in situ*” de las aguas del Balneario “Piscinas El Cachaco

Parámetros	Punto de emergencia	Tanque de almacenamiento	Piscina termal	Media Aritmética
Temperatura ambiente (°C)	15	15	15	15
Temperatura del agua (°C)	24	25	25	24,60
pH	6,40	6,50	6,70	6,53
Conductividad (µS/cm)	3600	3630	3340	3520
Oxígeno disuelto (mg/L) (%)	4,64 (68)	4,64 (68)	4,64 (68)	4,64 (68)
Sólidos totales (mg/L)	3640	3400	3320	3450

Con respecto a la temperatura se puede observar que la temperatura ambiente de la zona del balneario tiene un promedio de 15 °C, estando la temperatura media del agua en las distintas zonas de muestreo en 25 °C, siendo la diferencia de temperatura entre el ambiente y la del agua de 10 °C, por lo que se cumple lo descrito por Burbano (8), quien afirma que para que un agua se considere termal, esta debe estar por encima de los 5 °C de la temperatura ambiente de la zona en que se encuentra.

En los análisis realizados por el INAMHI en el año 2013 (8), se indica una temperatura de 27 °C para el agua de este balneario, dato que concuerda con la temperatura que se registró en este estudio, razón por la que las aguas se consideran hipotermas según Burbano y colaboradores (8).

Estas aguas tienen un pH neutro con valores promedio de 6.53, es decir, son aguas neutras, valor semejante al realizado por el INAMHI (2013) en donde se obtuvo un pH de 6.49 para estas aguas (8).

Los valores de temperatura y pH son relevantes en este estudio ya que determinan cuales son las condiciones con

las que debe contar el agua termal para que las bacterias autóctonas crezcan y se reproduzcan satisfactoriamente.

De acuerdo con la normativa ecuatoriana sobre los criterios de calidad para aguas de contacto primario destinadas para fines recreativos del Ecuador, estas deben tener un pH entre 6,5-8,5; rango en el cual se encuentran los datos obtenidos en el presente estudio (16).

Los valores de conductividad eléctrica indicados en la Tabla 1 son mucho menores a los valores indicados por el INAMHI, con una conductividad eléctrica promedio de 4380 µS/cm en las aguas del balneario (8), y se asemejan más a las aguas de otros balnearios de aguas termales de Ecuador (18, 19).

De acuerdo con Rodier (1998), aguas con una conductividad eléctrica superior a 1000 µS/cm serían consideradas de mineralización excesiva y no aptas para consumo (17).

Según se observa en la Tabla 1, existe una cantidad promedio de oxígeno disuelto menor a 5.0 mg/L en las aguas termales del balneario “Piscinas El Cachaco” y, de acuerdo a lo estipulado en la normativa ecuatoriana sobre los criterios de calidad para aguas de contacto primario

destinadas para fines recreativos (16), el valor de este parámetro no debe ser menor a 6 mg/l. Sin embargo, existen trabajos en donde se han dado resultados iguales o menores de oxígeno disuelto como los expuestos (20). Las posibles razones por las cuales el oxígeno en el agua tiende a disminuir son porque el agua está muy caliente o existe gran cantidad de minerales, lo cual disminuye la solubilidad en el agua.

Con respecto a los sólidos totales disueltos promedio de estas aguas termales, se tiene un valor de 3400 mg/l, valor superior al obtenido por el INAMHI en el 2013 con un valor de 2803,07 mg/L (8), lo que indica que existe un aumento de sales minerales en las capas del suelo, lo que justifica la disminución del nivel de oxígeno disuelto en el agua. Este aumento de sales puede deberse a la desintegración y disolución de los minerales producto de los procesos naturales de lixiviación.

Los parámetros fisicoquímicos evaluados en la presente investigación exhiben valores bajos si se comparan con los estudios de otros autores en aguas termales ecuatorianas. Esto se puede deber a que la fuente del agua termal del Balneario “Piscina El Cachaco” se encuentra bajo tierra y, para su ascenso, necesita pasar por varias capas de roca, siendo un posible filtro natural (6, 21, 22).

3.1. Recuento microbiano

Los resultados promedios de seis muestras, obtenidos en el recuento de microorganismos presentes en los tres sitios de muestreo seleccionados en el balneario “Piscinas El Cachaco”, se resumen en la Tabla 2.

El agua del punto de emergencia del balneario presenta valores promedios de bacterias heterótrofas $8,6 \times 10$ UFC/mL, bacterias coliformes de $5,7 \times 10$ UFC/mL y mohos y levaduras 9 UFC/mL (Tabla 2).

Tabla 2. Valores promedios del recuento microbiano del agua del Balneario (UFC/mL)

Parámetro	Punto de emergencia	Tanque de almacenamiento	Piscina termal	Media aritmética
Bacterias heterótrofas	$8,60 \times 10$	$5,20 \times 10$	$1,60 \times 10^2$	$9,93 \times 10$
Bacterias coliformes totales	$5,70 \times 10$	3,00	5,00	$2,16 \times 10$
Mohos y levaduras	9,00	0,00	5,00	4,66

En el agua del tanque de almacenamiento que alimenta las piscinas termales los valores promedios obtenidos fueron para bacterias heterótrofas $5,2 \times 10$ UFC/mL, bacterias coliformes 3 UFC/mL y no se detectaron mohos y levaduras (Tabla 2).

En el agua de la piscina termal los valores promedios obtenidos fueron para bacterias heterótrofas $1,60 \times 10^2$ UFC/mL, bacterias coliformes 5 UFC/mL y de mohos y levadura 5 UFC/mL (Tabla 2).

En el estudio microbiológico de las aguas termales del Balneario Turístico Yanayacu realizado por Ramos en el año 2015, se obtuvo que la fuente de las aguas termales presentaba las siguientes concentraciones de microorganismos: $9,62 \times 10^2$ UFC/mL de bacterias heterótrofas, $7,8 \times 10^1$ UFC/ mL de coliformes, 1 UFC/mL de *Escherichia coli*, $2,74 \times 10^2$ UFC/ml de *Staphylococcus*, 7,5 UFC/ mL de levaduras y no hubo presencia de mohos (23). Asimismo, en la investigación microbiológica de las aguas termales de la piscina de Guayllabamba realizado por Veintimilla en el año 2015, se obtuvo un valor de 1×10^5 UFC/ mL de bacterias heterótrofas, 5 UFC/ mL de *Staphylococcus aureus* y 2 UFC/ mL de mohos (21).

Al comparar los valores obtenidos en estos estudios con los del presente trabajo, se puede observar que el menor número de microorganismos en el balneario “Piscinas el Cachaco” puede ser debido a que existe una filtración del agua en la vertiente, al atravesar mantos de roca, características propias de un filtro natural y que no hay una contaminación del agua que está siendo utilizada

para fines recreativos.

Ocaña en el año 2015, en un estudio microbiológico de las aguas termo medicinales del Parque Acuático Los Elenes, obtuvo recuentos de microorganismos en la piscina termal de 83 UFC/mL bacterias heterótrofas, 19 UFC/ mL de coliformes y coliformes fecales, 2 UFC/ mL de *Staphylococcus* y 1 UFC/ mL de mohos (24). Estos valores se mantienen en un margen casi similar a los nuestros, encontrándose una variación en la concentración de levaduras.

Se pudieron aislar las especies de bacterias coliformes, *Citrobacter freundii* y *Proteus vulgaris*, en los sitios de muestreos analizados. Cabe destacar que la mayoría de coliformes se obtuvo en el agua del punto de emergencia debido a que el mismo se encuentra en una zona donde puede estar en contacto con tierra del suelo.

La no existencia de *E. coli* en las aguas del Balneario representa un resultado positivo, ya que estos microorganismos son indicadores de contaminación fecal. Asimismo, los valores bajos de concentración de microorganismos llevan a concluir que el agua es de buena calidad sanitaria.

3.2. Identificación taxonómica de las colonias bacterianas aisladas

Los resultados obtenidos en la identificación taxonómica de las colonias microbianas aisladas y purificadas se muestran en la Tabla 3.

En el agua termal del balneario “El Cachaco” existe un escaso predominio de las bacterias Gram negativas (50,94

%) sobre las bacterias Gram positivas (49,05 %).

En estudios realizados en diversas partes del mundo sobre la población microbiana de las aguas termales, se ha encontrado que las bacterias Gram negativas representan un alto porcentaje dentro de la microbiota de estos ecosistemas (25-28), resultado que difiere un poco con lo obtenido en el presente trabajo, donde la población de bacterias Gram negativas es muy semejante al porcentaje de bacterias Gram positivas.

En el agua termal del Balneario "El Cachaco", debido a sus condiciones fisicoquímicas de temperatura y concentración de sales, se ha adaptado una microbiota bacteriana propia de este ecosistema. En esta microbiota bacteriana Gram negativa encontrada, el género aislado con mayor frecuencia fue *Aeromonas*, seguido de los géneros *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Alcaligenes*, *Campylobacter* y *Yersinia* (Tabla 3).

Tabla 3. Identificación taxonómica de las cepas bacterianas del agua termal del Balneario "Piscinas El Cachaco"

Tipo de bacteria	Lugar de aislamiento	Especie bacteriana	Numero de cepas	Porcentaje de aislamiento (%)
Bacterias Gram negativas		10	27	50,94
	N, T, P	<i>Aeromonas caviae</i>	9	16,98
	N, T, P	<i>Aeromonas hydrophila</i>	3	5,66
	N	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1,88
	P	<i>Campylobacter spp</i>	1	1,88
	N, T	<i>Citrobacter freundii</i>	3	5,66
	N, T	<i>Proteus vulgaris</i>	3	5,66
	N	<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1	1,88
	N, P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,77
	N, P	<i>Pseudomonas spp</i>	3	5,66
	P	<i>Yersinia mollaretii</i>	1	1,88
Bacterias Gram positivas		7	26	49,05
	N	<i>Corynebacterium aquatycus</i>	1	1,88
	N	<i>Enterococcus durans</i>	2	3,77
	N, T	<i>Enterococcus faecium</i>	7	13,20
	P	<i>Micrococcus luteus</i>	5	9,43
	P	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,88
	P	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	16,98
	P	<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	1	1,88

Nota: N: Naciente del agua. T: Tanque de almacenamiento. P: Piscina termal

Es por ello que los resultados obtenidos son diferentes, en relación con el número, tipos de géneros y especies encontradas por otros autores en aguas termales del Ecuador y otras partes del mundo (5, 7, 18, 19, 21-24, 26-29).

El género *Aeromonas* se ha aislado en el agua termal del balneario "El Cachaco" mayoritariamente. Varios autores en España han aislado esta bacteria del agua termal ya que puede vivir con bajas concentraciones de substratos (27, 30). También se han aislado especies del género *Aeromonas* en aguas termales de Ecuador (5, 7, 23).

En relación con las bacterias Gram positivas, las cepas de cocos aisladas correspondieron principalmente al género *Staphylococcus* detectado en el agua de la piscina (Tabla 3).

El agua termal posee, en general, un número bajo de cocos Gram positivos probablemente provenientes del suelo, aire o del hombre. Además, muchas especies pueden vivir en concentraciones más o menos elevadas de cloruro sódico, lo que hace posible que se encuentren en las aguas termales estudiadas que tienen altas concentraciones de minerales. La presencia de estos microorganismos en aguas termales ya ha sido indicada por otros autores en

muestras de aguas termales de diversas partes del mundo (27, 30), así como en aguas termales del Ecuador (5, 7, 21-23, 29).

Con relación a la diversidad microbiana presente en los diferentes sitios de muestreo del balneario, se han identificado once géneros y diecisiete especies diferentes de bacterias. Entre las especies identificadas destacan *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas alcaligenes* (Tabla 3).

Una de las razones que se han postulado para explicar la presencia de especies del género *Pseudomonas* en las aguas naturales está relacionada con la gran versatilidad enzimática que presentan estas bacterias, lo cual les permite sobrevivir y proliferar en ambientes oligotróficos (31). El género *Pseudomonas* se encuentra muy distribuido en la naturaleza y su aislamiento de fuentes naturales, tales como aguas minerales, aguas termales de manantiales, aguas mineromedicinales y aguas minerales envasadas, ha sido señalada por diversos investigadores en varias regiones del mundo (27, 31, 32) y también en Ecuador (5, 21, 27).

Otras de las especies bacterianas encontradas en las aguas del balneario “El Cachaco” han sido *Citrobacter freundii* y *Proteus vulgaris*, que pertenecen a la familia de Enterobacteriaceae. Estas especies son consideradas parte de la microbiota autóctona de las aguas termales, ya que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza (26, 27, 30).

También se identificaron tres géneros de mohos en el agua termal del balneario “El Cachaco”, los cuales corresponden a los géneros *Rhizopus spp*, *Penicillium spp* y *Aspergillus spp.*, que han sido aislados por otros autores en aguas mineromedicinales españolas (26, 27).

El estudio de la población fúngica en aguas termales es poco frecuente. En este trabajo se obtuvieron valores muy bajos que no sobrepasaron en promedio de 9 UFC por ml de agua (Tabla 2). Se ha postulado que la baja frecuencia de aislamiento de los hongos encontrados en las aguas minerales naturales se debe a la competencia que se presenta entre esta comunidad microbiana y la población bacteriana presente en la misma. Sin embargo, en una serie de experimentos realizados en Japón se ha logrado demostrar que las esporas de los hongos aislados frecuentemente en las aguas minerales naturales pueden germinar en este tipo de producto siempre y cuando la concentración de bacterias sea muy baja (33).

Los hongos son más frecuentes en las aguas dulces que en las saladas; en las aguas naturales poco contaminadas predominan los mohos y en las contaminadas las levaduras. Estos microorganismos pueden vivir de la descomposición de residuos vegetales y su presencia, en número alto, indica una contaminación del agua con microorganismos y restos vegetales procedentes del suelo (34).

4. CONCLUSIONES

De acuerdo con el recuento de microorganismos obtenidos en las aguas del balneario “El Cachaco”, el agua

termal presenta un escaso contenido de microorganismos por mililitro de agua, lo que implica un agua con una buena calidad sanitaria.

Se obtiene que el 50,94 % de las cepas aisladas son Gram negativas, con predominio del género *Aeromonas*, mientras que el 49,06 % restante son Gram positivas, donde prevalece el género *Staphylococcus*.

Se observa una baja diversidad microbiana, con una mayor presencia de cepas bacterianas que de cepas fúngicas, lo cual apunta a que esta biodiversidad es el reflejo de la composición fisicoquímica de estas aguas, así como de su dinámica biológica y ecológica.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias al financiamiento del proyecto 11, sobre Microbiología de las aguas Termales del Ecuador, financiado por el Instituto de Investigaciones y Posgrados de la Universidad Central del Ecuador.

6. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores dejan constancias que no existe ningún tipo de conflicto de intereses en la investigación realizada y los resultados expresados en el presente artículo.

7. REFERENCIAS

1. Gobierno de la Provincia de Pichincha. Gobierno Autonomo de Calacali Plan de Desarrollo y Ordenamiento Territorial Calacali. Quito. Ecuador 2015.
2. Pourrut P. El agua en el Ecuador: clima, precipitaciones, escurrimiento. RR Editores Asociados. Quito- Ecuador.1995.
3. Balkwill D, Boone D. Identity and diversity of microorganisms cultured from subsurface environments. In: PS Amy, and DL Haldeman (eds) The Microbiology of the Terrestrial Deep Subsurface. Boca Ratón: CRC Press 1997; pp. 105-118.
4. De la Rosa Jorge MC, Mosso Romeo MA. Diversidad microbiana de las aguas minerales termales. En: Panorama actual de las aguas minerales y mineromedicinales de España. Ed. A. López y JL. Pinuaga. Madrid: Instituto Tecnológico Geo minero de España 2000; pp. 153-8.
5. Naranjo CA. Estudio Microbiológico del manantial termal del Balneario “Termas La Merced” ubicado en la parroquia La Merced perteneciente a la provincia de Pichincha. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
6. Cruz V. Estudio microbiológico de las Aguas Termales de Guapante ubicado en la parroquia de San Andrés perteneciente al cantón Santiago de Píllaro-Tungurahua. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
7. Guaylla J. Estudio microbiológico de los manantiales termales del balneario “Urauco” ubicado en la parroquia Lloa perteneciente a la provincia de Pichincha. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.

8. Burbano N, Becerra S, Pasquel E. Aguas termonerales en el Ecuador. Quito: Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología (INAMHI) 2013.
9. INEN. "NTE INEN 2 169: Agua. Calidad del agua. Muestreo. Manejo y conservación de muestras". Quito: Instituto Ecuatoriano de Normalización 1998a; pp. 3-5.
10. INEN. "NTE INEN 2 176: Agua. Calidad del agua. Muestreo. Técnicas de muestreo". Quito: Instituto Ecuatoriano de Normalización 1998b; pp. 2-6.
11. Association of Official Agricultural Chemists (AOAC). The official Method of Analysis. 17th ed. Washington D.C. 2000.
12. 3MTM PetrifilmTM. Guía de interpretación placas 3MTM PetrifilmTM para análisis de aguas. 3M. Microbiología 2011. USA.
13. Barrow G, Feltham RKA. Cowan and Steel's. Manual for the identification of medical bacteria. Cambridge UK: Cambridge University Press 2003.
14. MacFaddin J. Pruebas Bioquímicas para la Identificación de Bacterias de Importancia Clínica. 3a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana 2003; pp. 334-96.
15. Pitt JL, Hocking AD. Fungi and food spoilage. London: Blackie Academic and Professional 1997.
16. Presidencia de la República del Ecuador. Norma de calidad ambiental y de descarga de efluentes: Recurso Agua. Libro VI. Anexo 1. Quito 2005.
17. Rodier J. Análisis de las aguas. Aguas naturales, aguas residuales, agua de mar. 3^a ed. Barcelona: Omega 1998.
18. Núñez S. Estudio microbiológico de las aguas termo mineromedicinales del balneario "El Salado" de Baños de Agua Santa-Tungurahua. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
19. Macas P. Estudio microbiológico de las aguas termo-minerales del Balneario "Santa Ana" de Baños de Agua Santa-Tungurahua. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
20. Torija Isasa M, Orzáez Villanueva M, García Mata M, Tenorio Sanz M, López Colón J. Análisis fisicoquímico de las aguas mineromedicinales del balneario de Puente Viesgo. An R Acad Nac Farm 2007; 73(28): 223-41.
21. Veintimilla A. Estudio microbiológico de las aguas termales de Guayllabamba o Aguallanchí situadas en el cantón Chambo, provincia de Chimborazo. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
22. Vinuesa R. Análisis microbiológico de las fuentes termales del balneario El TINGO ubicado en Sangolquí en la provincia de Pichincha. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
23. Ramos E. Estudio microbiológico de las aguas termales del Balneario Turístico Yanayacu ubicado en el Cantón La Troncal perteneciente a la provincia de Cañar. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
24. Ocaña B. Estudio microbiológico de las aguas termo medicinales del parque Acuático los Elenes, cantón Guano, provincia Chimborazo. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
25. Baker GC, Gaffar S, Cowan DA, Suharto AR. Bacterial community analysis of Indonesian hot springs. FEMS. Microbiol Lett 2001; 200: 103-9.
26. Mosso Romeo MA, Sánchez Beltrán MC, De la Rosa Jorge MC. Microbiología del agua mineromedicinal de los balnearios de Alhama de Granada. An R Acad Nac Farm 2002; 68: 381-405.
27. De la Rosa Jorge MC, Andueza Leal FD, Sánchez Beltrán MC, Rodríguez Fernández MC, Mosso Romeo MA. Microbiología de las aguas mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba. An R Acad Nac Farm 2004; 70: 521-42.
28. De la Rosa Jorge MC, Pintado García C, Rodríguez Fernández MC. Microbiología del agua mineromedicinal del Balneario de Villavieja. An R Acad Nac Farm 2016; 82 (5): 75-86.
29. Peñafiel A. Estudio microbiológico de las Termas de la Virgen ubicado en la parroquia Matriz perteneciente al cantón Baños De Agua Santa-Tungurahua. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo 2015.
30. Quevedo-Sarmiento J, Ramos-Cormenzana A, González-López J. Isolation and characterization of aerobic heterotrophic bacteria from natural spring waters in the Lanjarón (Spain). J Appl Bacteriol 1986; 61: 365-72.
31. Leclerc H, Moreau A. Microbiological safety of natural mineral water. FEMS Microbiol Rev 2002; 26: 207-22.
32. Chapelle F. Ground-water microbiology and geochemistry. New York: John Wiley and Sons 2000.
33. Fujikawa H, Aketagawa J, Nakazato M, Wauke T, Tamura H, Morozumi S, Itoh T. Growth of moulds inoculated into commercial mineral water. Lett Appl Microbiol 1999; 28: 211-5.
34. Atlas R, Bartha R. Ecología microbiana y Microbiología ambiental. 4^a ed. Madrid: Pearson Educación 2002.



Sesión científica celebrada el 29 de noviembre de 2018 para conmemorar los Premio Nobel 2018 en Fisiología o Medicina y en Química



Juan Ramón Lacadena Calero
Coordinador de la sesión
Sesión celebrada el 29 de noviembre de 2018
e-mail: jrlgbucm@bio.ucm.es

ORDEN DEL DÍA

Presentación:

“El Premio Nobel 2018 en Fisiología o Medicina”

“El Premio Nobel 2018 en Química. Evolución dirigida (mejora genética) de enzimas, péptidos y anticuerpos”

Excmo. Sr. D. Juan-Ramón Lacadena Calero

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Ponentes:

“Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018: interfiriendo la respuesta inmune para favorecer la inmunovigilancia frente a tumores”

Dr. Lisardo Boscá Gomar

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC-UAM. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

“Nobel de Química 2018: Evolución dirigida e ingeniería de proteínas”

Dr. César Nombela

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense e IRYCIS. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

El Premio Nobel 2018 en Fisiología o Medicina

Juan-Ramón Lacadena Calero

Un año más, la Real Academia Nacional de Farmacia celebra la sesión científica dedicada a los premios Nobel otorgados en Química y en Fisiología o Medicina y, otra vez más, han sido galardonadas investigaciones relacionadas con algunos campos de la Genética. En lo que va de siglo XXI –es decir, en dieciocho años– la ciencia genética ha sido premiada en diecinueve ocasiones.

La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska otorgó el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2018 conjuntamente a James P. Allison y Tasuku Honjo por “su descubrimiento de la terapia del cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa”. Hasta ahora, había varias formas de combatir el cáncer: la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, entre otras. Algunas de ellas fueron ocasión de premios Nobel, como el tratamiento del cáncer de próstata mediante hormonas (Charles Brenton Huggins, 1966) y la quimioterapia (Gertrude Eliot y George Hitchings, 1988) y el trasplante de médula para la leucemia (Donnalld Thomas, 1990).

Con las investigaciones de los galardonados, se dispone hoy de una nueva forma esperanzadora de luchar contra el cáncer: la inmunoterapia. Todo partió del conocimiento de cómo actúan dos proteínas: la CTLA-4 y la PD-1, investigadas por Allison y Honjo, respectivamente, que actúan como frenos del sistema inmune.

En la década de los noventa el Dr. James P. Allison y colaboradores demostraron que la proteína CTLA-4 de los linfocitos T actúa como freno de su actividad inmune y, además, habían obtenido un anticuerpo capaz de unirse a CTLA-4, bloqueando su función. De esta manera, a finales de 1974 y principios de 1975 hicieron un primer experimento crucial en el que ratones con cáncer fueron curados al inhibir el freno CTLA-4 y desbloquear la actividad antitumoral de las células T (1). Posteriormente, Allison y colaboradores iniciaron sus estudios en diversos tipos de cáncer humanos (2), siendo especialmente sorprendentes los resultados obtenidos en 2010 en pacientes con melanomas en estado avanzado en los que desapareció cualquier vestigio del cáncer.

Por su parte, el Dr. Tasuku Honjo y sus colaboradores, que habían descubierto en 1992 la proteína PD-1 (3), demostraron que actuaba también como un freno a la actividad inmune de los linfocitos T aunque con un mecanismo diferente al de la proteína CTLA-4 de Allison. En experimentos con animales demostraron que el bloqueo de la proteína PD-1 resulta efectivo en la lucha contra el cáncer. Más tarde, en 2012, realizaron un ensayo clínico con resultados positivos, incluso lograron la remisión del cáncer metastásico en varios pacientes.

En tratamientos de cáncer de pulmón, riñón, linfoma y melanoma, la denominada “terapia de punto de control inmune” de PD-1 ha resultado más eficaz que la de CTLA-

4. Se ha comprobado también que la terapia conjunta, inhibiendo simultáneamente la actividad de CTLA-4 y PD-1, ha resultado eficaz en pacientes con melanoma.

En definitiva, como señala la nota de prensa del Instituto Karolinska, “este año el premio constituye un hito en la lucha contra el cáncer. El descubrimiento realizado por los dos premiados aprovecha la capacidad del sistema inmune de atacar las células cancerosas”.

REFERENCIAS

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271:1734-6.
2. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, Burg MB, Allison JP. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Nat Acad Sci* 1997; 94:8099-8103.
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11:3887-95.

De todo ello nos hablará el Profesor Lisardo Boscá, Académico Correspondiente de esta Real Academia Nacional de Farmacia.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018: interfiriendo la respuesta inmune para favorecer la inmunovigilancia frente a tumores

Lisardo Boscá Gomar

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Centro Mixto CSIC-UAM. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: Neutralizing monoclonal antibody-based Immunotherapy has been a breakthrough in the treatment of various types of cancer. Their targets are molecules that effectively repress activity of information against tumors of lymphocytes T. The Nobel Prize in Physiology or medicine 2018 recognizes activity pioneer of two research groups that developed the concept of immunotherapy against two co-receptors in T-lymphocytes that prevent its function: CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) and PD-1 (programmed death-1). These antibodies have proved very effective in advanced tumors using both individually or combined. At the same time, open a new field in Oncology through the regulation of the activity of the immune system, with a great projection in the development of new therapeutic strategies based on these initial reagents.

RESUMEN: La inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales neutralizantes ha supuesto un gran avance en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Sus dianas son moléculas que reprimen eficazmente la actividad de inmunovigilancia frente a tumores de los linfocitos T. El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 reconoce la actividad pionera de dos grupos de investigación que desarrollaron el concepto de la inmunoterapia frente a dos co-receptores de los linfocitos T que impiden su función: CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*) y PD-1 (*programmed death-1*). Estos anticuerpos han demostrado una gran eficacia en tumores avanzados utilizándose tanto de forma individual o combinados. A su vez, abren un campo nuevo en la oncología a través de la regulación de la actividad del sistema inmune, con una gran proyección en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en estos reactivos iniciales.

Corresponding Author: lbosca@iib.uam.es

An Real Acad Farm Vol. 84, N° 4 (2018), pp. 386-394

EL PREMIO NOBEL DE FISIOLOGÍA Y MEDICINA 2018

La Fundación Nobel y la Academia Sueca han concedido *ex aequo* el Premio Nobel de esta área a James P. Allison y Tasuku Honjo por sus descubrimientos sobre la terapia frente al cáncer basada en el uso de la inmunoterapia para bloquear la regulación negativa de la función efectora de los linfocitos T. Las estrategias de ambos investigadores son diferentes, pero conceptualmente convergen en el uso de anticuerpos neutralizantes de dos vías que reprimen la función de inmunovigilancia frente a tumores de los linfocitos T. Si bien la estrategia pionera desarrollada por Allison se centra en el bloqueo de un receptor implicado en la supresión de la función efectora de los linfocitos T, la presentada por Honjo un lustro más tarde, hace uso del bloqueo de un receptor cuya activación suprime induce la muerte programada de los linfocitos T. Como ya se puede anticipar, estas señales desempeñan un papel fisiológico en la regulación de la respuesta inmune, este contexto es aprovechado por la célula tumoral para evitar su reconocimiento y eliminación por parte de los linfocitos T citotóxicos o CD8⁺. Ambas dianas pertenecen a una amplia familia de receptores del sistema inmune que se denominan colectivamente co-receptores. Aquellos co-receptores cuya función es especialmente relevante en la

actividad o viabilidad de la célula T son los que constituirán dianas importantes para el control de la función del sistema inmune. La Figura 1 resume estos mecanismos de acción. Por otro lado, y como era presumible, la actuación sobre estas vías represoras puede acarrear efectos indeseables en los pacientes tratados con los anticuerpos bloqueantes, incluyendo una exacerbación de la respuesta inmune y de las patologías asociadas al mismo (1-3). Estas dos vías, al igual que otras que se han caracterizado en los últimos años, se denominan ‘puntos de control’ o *check points*, y han planteado la posibilidad de modular su función, añadiendo nuevas herramientas terapéuticas –más allá del cáncer-, que seguro veremos trasladadas a la clínica en los próximos años.

BREVE TRAYECTORIA BIOGRÁFICA DE LOS GALARDONADOS

En la nota de prensa correspondiente a la concesión de este Premio Nobel, la academia sueca ha presentado un esquema (Figura 1) que describe visualmente el bloqueo ejercido por los dos frenos identificados por los galardonados: CT por parte del Allison y su grupo y PD-1 en el caso de Honjo. El progreso en la caracterización de ambas vías ha seguido caminos paralelos separados, casi de forma especular, por un quinquenio, desde la identificación de las dianas en 1980 y 1985 hasta la aprobación por parte de la FDA de su uso clínico (Figura

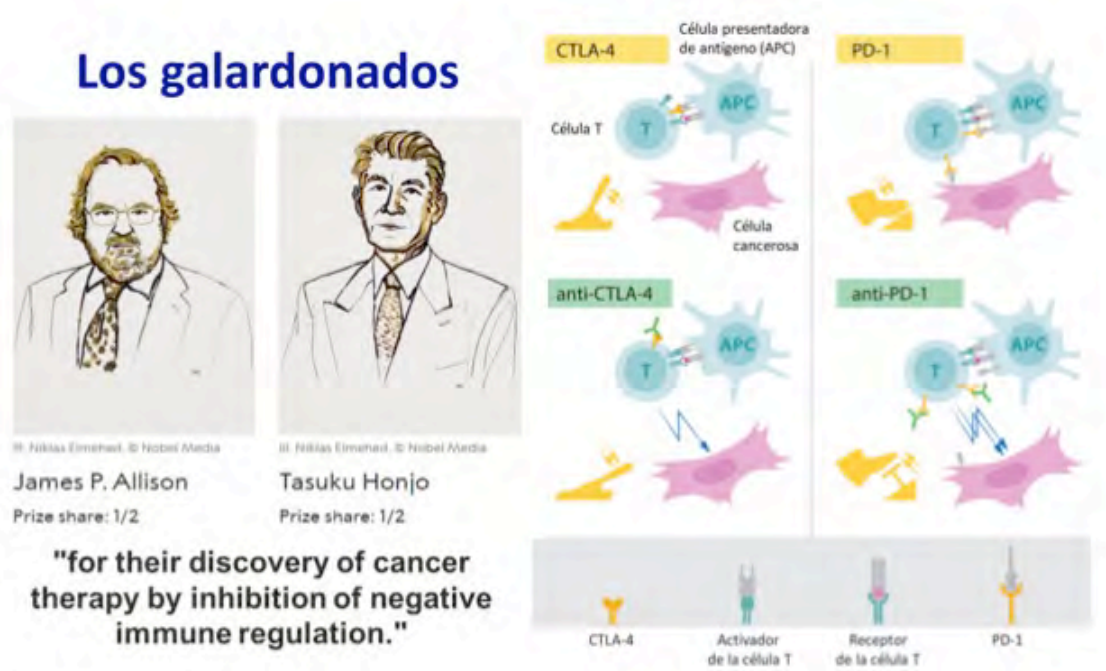


Figura 1. Anuncio de la comunicación del Premio Nobel y descripción gráfica de los mecanismos implicados en la inmunoterapia basada en la inhibición de los puntos de control. Los anticuerpos neutralizantes frente a CTLA-4 y PD-1 bloquean la regulación negativa que ejercen estos co-receptores de los linfocitos T sobre la activación dependiente del TCR.

James P. Allison nació en 1948 en Alice, Texas (USA), doctorándose en 1973 en la Universidad de Texas en Austin. Desde 1974 a 1977 realizó su formación postdoctoral en la Fundación Scripps de La Jolla, California, pasando a continuación a trabajar en el Centro del Cáncer en Smithville, perteneciente a la Universidad de Texas. Posteriormente, desde 1985 a 2004, trabajó en la Universidad de California, Berkeley y desde 2004 a 2012 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, en calidad de investigador Howard Hughes. A partir de 2012 regresó a la Universidad de Texas, trabajando en el MD Anderson Cancer Center de Houston, afiliado al Instituto Parker para el estudio de la inmunoterapia frente al cáncer. James P. Allison estudió el co-receptor CTLA-4 que funciona como un freno para el sistema inmunológico. Su punto de partida fue el diseño de reactivos capaces de bloquear este freno y, por lo tanto, permitir al sistema inmune profesional, el 'adquirido', atacar tumores. Su éxito se debe al desarrollo de esta idea para el tratamiento de pacientes mediante anticuerpos neutralizantes de CTLA-4.

Tasuku Honjo nació en 1942 en Kyoto, Japón. En 1966 obtuvo su graduación en medicina, y desde 1971 a 1974 fue investigador en Estados Unidos en la institución Carnegie de Washington, Baltimore, así como en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), Bethesda, Maryland. Recibió su grado de doctor en 1975, en la Universidad de Kyoto. Desde 1974 a 1979 fue miembro de la Universidad de Tokio y de 1979 a 1984 de Universidad de Osaka. Desde 1984 ha sido profesor en la Universidad de Kyoto, siendo decano de la facultad de medicina en los periodos 1996-2000 y de 2002 a 2004. Tasuku Honjo descubrió otro co-receptor en las células inmunes, PD-1, que también funciona como un freno, pero con un mecanismo de acción muy distinto a CTLA-4. Lo más destacado de estas estrategias terapéuticas fue comprobar que eran muy efectivas en la lucha contra diversos tipos de tumores experimentales y trasladables a la inmunoterapia frente a tumores en humanos. Los descubrimientos originales de los dos laureados constituyen un hito en la terapia contra el cáncer.

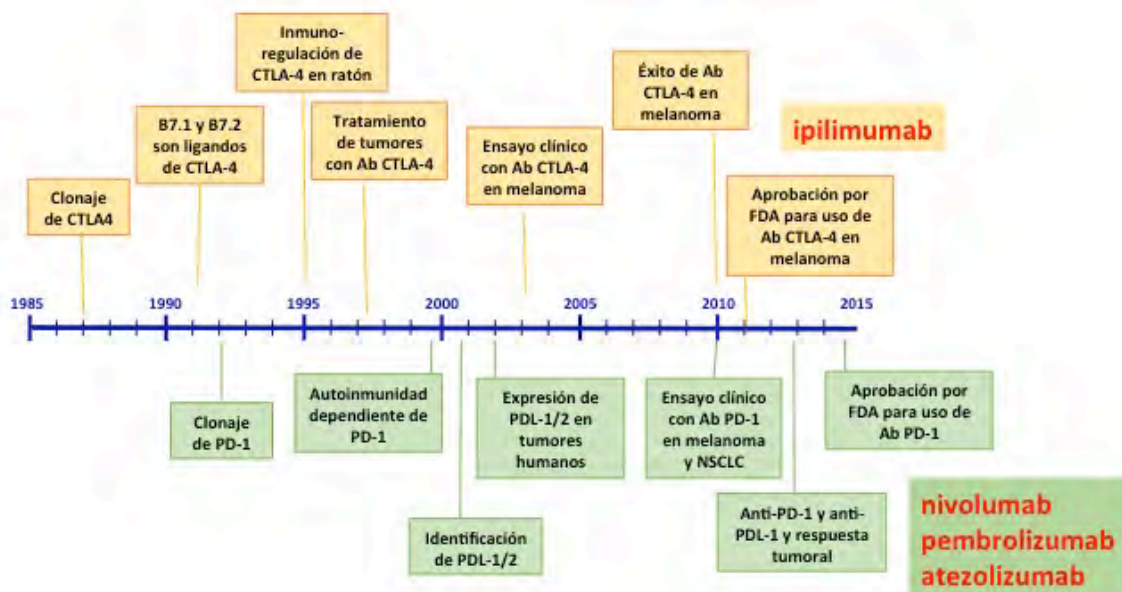


Figura 2. Progreso temporal en la identificación y caracterización funcional de CTLA-4 y PD-1 en el campo de la inmunoterapia. El desarrollo de las distintas fases de estudio, incluidos los ensayos clínicos, sobre la inmunoterapia frente a CTLA-4 y PD-1 tienen un perfil equivalente, pero separado por cinco años de diferencia entre ambos.

EL PROGRESO HACIA LA INMUNOTERAPIA FRENTE AL CÁNCER

Como es bien conocido, el cáncer comprende muchas enfermedades diferentes, todas caracterizadas por una proliferación descontrolada de células con diversas anomalías y con capacidad de diseminarse y metastatizar en órganos y tejidos sanos. Por ello, resulta lógico pensar en el desarrollo de una amplia batería de estrategias terapéuticas. Estas incluyen métodos basados en el tratamiento hormonal para el cáncer de próstata (4), quimioterapia más o menos específica basada en la identificación de dianas moleculares alteradas (5), y trasplante de médula ósea para la leucemia (6). Sin embargo, en estadios avanzados, el cáncer sigue siendo bastante difícil de tratar, quedando clara la necesidad de nuevas aproximaciones terapéuticas en el campo de la oncología. Ya a finales del siglo XIX y principios del XX surgió la idea de que la activación del sistema inmune podría ser una buena estrategia para atacar a la célula tumoral. Se hicieron intentos de infectar pacientes con bacterias para activar los mecanismos de defensa, tanto innatos como adquiridos. Estos esfuerzos solo tuvieron efectos modestos; sin embargo, una variante de esta estrategia se sigue utilizando en la actualidad con excelentes resultados en el tratamiento del cáncer de

vejiga. Muchos científicos dedicados a la investigación básica han identificado los mecanismos fundamentales que regulan la inmunidad y también cómo el sistema inmune puede reconocer las células cancerosas. A pesar del notable progreso científico alcanzado en este campo, los intentos de desarrollar nuevas estrategias generalizables contra el cáncer habían resultado poco exitosos hasta comienzos de la década de los 80.

La propiedad fundamental de nuestro sistema inmunológico es la capacidad de discriminar entre "*lo propio*" y "*lo no-propio*", para que bacterias, virus y otros agentes patogénicos puedan ser atacados y/o eliminados. Los linfocitos T, un tipo de glóbulo blanco, son los actores clave en esta defensa. Se demostró que las células T expresan receptores que se unen a estructuras reconocidas como *no-propias*, a través de la presentación antigénica llevada a cabo por las denominadas células presentadoras, y tales interacciones activan al sistema inmunológico como un mecanismo básico de defensa. A diferencia de lo que sucede en el reconocimiento clásico entre un ligando y su receptor, por ejemplo, en la regulación hormonal, en el sistema inmune existe un reconocimiento adicional mediante sistemas ligando-receptor, denominados co-receptores, que actúan como aceleradores o como frenos de la respuesta mediada por los linfocitos T, lo que permite una regulación muy precisa de ésta y el mantenimiento de

una correcta homeostasis inmune. Este complejo equilibrio entre aceleradores y frenos a través del sistema de co-receptores es esencial para un estricto control de la respuesta y la prevención de manifestaciones adversas como son las reacciones autoinmunes, evitándose el deterioro o destrucción de células y tejidos sanos. La Figura 3 presenta de forma esquemática algunos de estos co-receptores. Durante la década de 1990, J.P. Allison estudió el co-receptor de células T CTLA-4, contribuyendo a su caracterización como un atenuador de los linfocitos T, que veían comprometida su capacidad de respuesta frente a la estimulación antigénica. De hecho, otros grupos de investigación explotaron el uso de este mecanismo como diana en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La idea de J.P. Allison fue completamente diferente, al sospechar que su activación formaba parte de los mecanismos por los que algunos tumores progresaban. Para demostrar esta idea, partió del uso de un anticuerpo que podía unirse a CTLA-4 bloqueando su función (anticuerpo neutralizante). Mediante esta herramienta, investigó si el bloqueo CTLA-4 podría liberar su acción represora sobre los linfocitos T permitiendo al sistema

inmune atacar eficazmente las células cancerosas. Los primeros experimentos se realizaron a finales de 1994, obteniéndose unos resultados espectaculares. Ratones a los que se les había administrado líneas tumorales de rápido crecimiento, presentaron una excelente curación cuando se les trataba con anticuerpos que inhiben la acción de CTLA-4. Estos resultados no despertaron un claro interés por parte de la industria farmacéutica, más enfocada hacia la búsqueda de moléculas que bloqueasen las vías alteradas en la célula tumoral, conduciendo a la muerte celular. Pese a ello, el grupo de J.P. Allison continuó su esfuerzo para trasladar esta estrategia a una terapia válida para humanos. Pronto se obtuvieron resultados prometedores por parte de varios grupos trabajando en el campo de la inmunoterapia frente a CTLA-4, y en 2010 un importante estudio clínico mostró efectos sorprendentes de estos anticuerpos neutralizantes en pacientes con melanoma avanzado, un tipo de cáncer de difícil tratamiento. En varios de estos pacientes las células de melanoma desaparecieron por completo, observándose una remisión de este cáncer con una efectividad que nunca antes se había alcanzado.

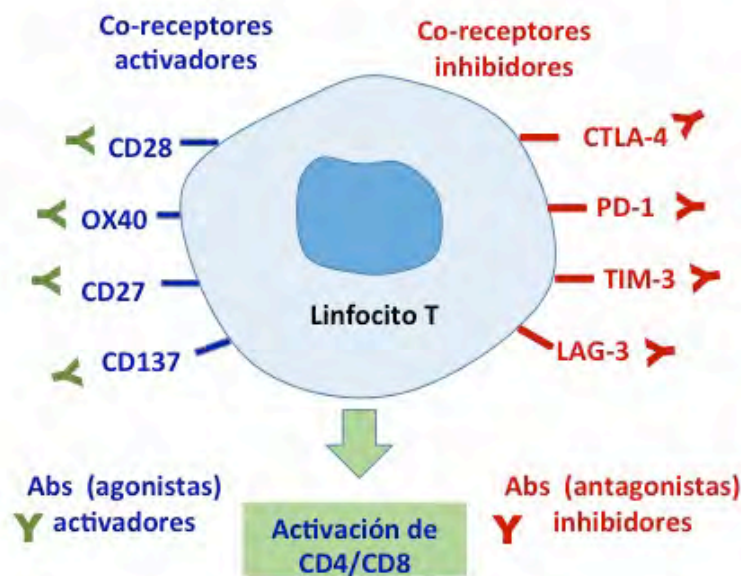


Figura 3. Co-receptores en los linfocitos T. Los linfocitos T expresan una amplia variedad de receptores en la superficie celular, denominados genéricamente co-receptores, que amplifican o reprimen la respuesta primaria mediada a través del TCR. De esta forma se consigue una regulación precisa de la función efectora de las células linfoides, evitando fenómenos adversos como los relacionados con la autoinmunidad.

Aunque resulte paradójico en su desarrollo, en 1992, unos años antes del descubrimiento de J.P. Allison, el grupo de T. Honjo descubrió PD-1, otro co-receptor expresado en la superficie de los linfocitos T. Estos investigadores realizaron una serie de elegantes experimentos demostrando que PD-1, similar al CTLA-4, bloquea la acción de los linfocitos T, pero a través de un mecanismo diferente, ya que induce la muerte de las estas células, tras el reconocimiento de sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en diversas células, incluidos algunos tumores. En experimentos con animales que

recibían células tumorales, el bloqueo de PD-1 permitió la acción del sistema inmune frente al tumor. Esto ayudó al desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a PD-1 para el tratamiento de algunos pacientes oncológicos. Los ensayos clínicos se produjeron en 2012, y un estudio clave demostró una clara eficacia en el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer, consiguiéndose a largo plazo la remisión y curación en varios pacientes con cáncer metastásico, una de las condiciones que previamente había sido considerada esencialmente intratable. Después de los estudios iniciales que muestran los efectos beneficiosos del bloqueo de CTLA-4 y PD-1, el

desarrollo clínico de la estrategia inmunoterapéutica ha sido espectacular. Ahora sabemos que la inmunoterapia basada en la interacción sobre los *puntos de control* ha cambiado de forma radical las expectativas en diversos grupos de pacientes con cáncer avanzado. No obstante, y al igual que en otras terapias contra el cáncer, se observan efectos secundarios adversos que pueden ser serios e incluso mortales (1,3,7-9). Estos efectos adversos son causados por una respuesta inmune hiperactiva que conduce a reacciones autoinmunes, pero que hoy en día hemos aprendido a manejar clínicamente, atenuando sus acciones indeseables. Por ello, la investigación en inmunoterapia continúa progresando y está centrada en dilucidar los mecanismos de acción, con el objetivo de mejorar las terapias y reducir los efectos secundarios. De las dos estrategias de tratamiento, la terapia de *puntos de control* frente a PD-1 ha demostrado ser más efectiva y está ofreciendo resultados positivos en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer renal, linfoma y melanoma avanzado, entre otros (2,10,11). Es

más, los estudios clínicos en curso sugieren que la terapia combinada de CTLA-4 y PD-1, junto con criterios de inclusión de pacientes basados en la presencia de determinados marcadores moleculares puede ser incluso más efectiva, como se ha demostrado en pacientes con melanoma. Por todos ello, los trabajos de estos dos investigadores han inspirado nuevas ideas para combinar diferentes estrategias destinadas a regular la función de inmunovigilancia frente a tumores por parte del sistema inmunitario, con el objetivo de eliminar de forma eficiente las células tumorales. Un gran número de ensayos basados en la terapia de punto de control están actualmente en curso contra la mayoría de tipos de tumores, a la vez que nuevas estrategias basadas en la regulación de la función de los co-receptores de las células T están en el portafolio de las empresas farmacéuticas. La Figura 4 da una idea de esta magnitud, al representar los ensayos clínicos representados en la plataforma *ClinicalTrials.gov*, donde los ensayos basados en *puntos de control* representan aproximadamente un 10% del total de ensayos registrados.

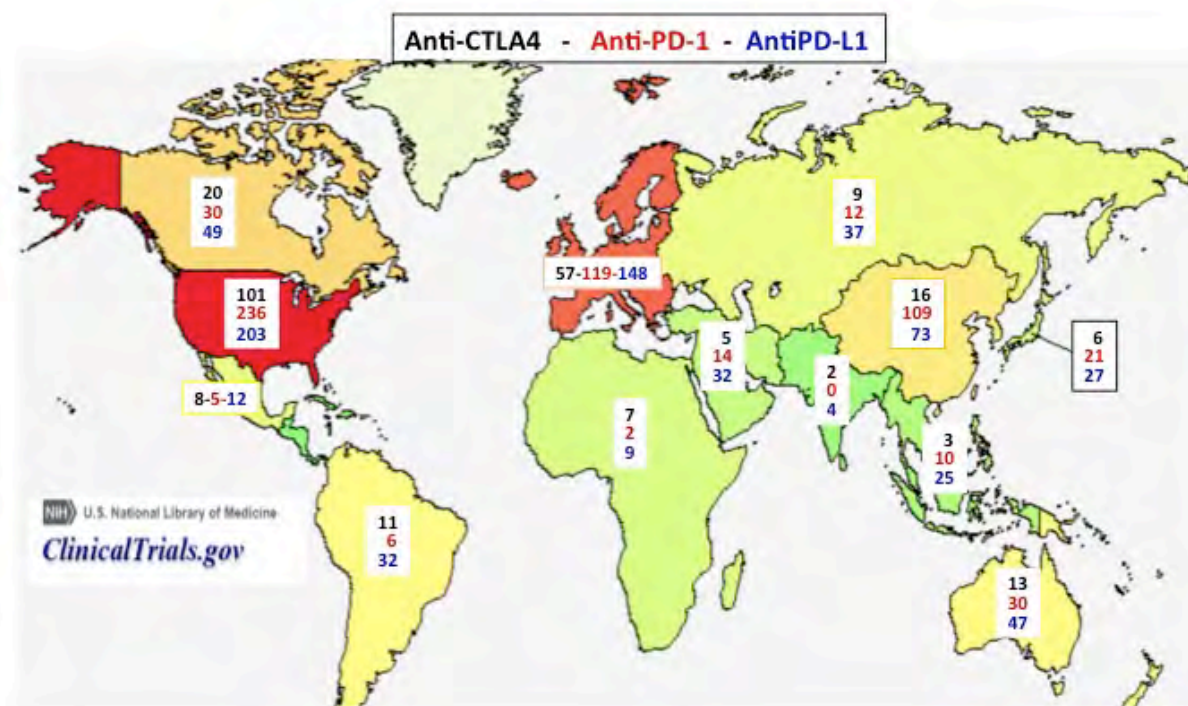


Figura 4. Ensayos clínicos sobre inmunoterapia de los puntos de control. Los datos corresponden a los ensayos en curso en la plataforma *ClinicalTrials.gov* en el mes de noviembre de 2018. De un total de unos 10.000 ensayos registrados, los relativos a la inmunoterapia basados CTLA-4, PD-1 y PD-L1 representan cerca de un 10%. La introducción de inmunoterapia combinada está ofreciendo mejoras significativas en la terapia de algunos tipos de cáncer. Los números corresponden a los ensayos en curso con cada uno de los co-receptores o ligandos.

LOS CO-RECEPTORES EN EL SISTEMA INMUNE

A diferencia de los mecanismos de regulación hormonal, donde la unión de la hormona a su receptor inicia todos los eventos de señalización, incluida la propia regulación de la respuesta, en el sistema inmune, la respuesta primaria de la célula T a través del TCR, viene regulada por otras interacciones en las que participan un conjunto de moléculas presentes en la célula T y que

denominamos globalmente co-receptores (Fig. 3). Estos co-receptores pueden intensificar o atenuar la respuesta a través del TCR, por ejemplo, mediante la interacción con una célula presentadora de antígeno (APC). Entre estos conjuntos de co-receptores CTLA-4 y PD-1 fueron identificados como moléculas importantes en la función del sistema inmune. La activación de CTLA-4 a través de su ligando B7.1 o B7.2 conduce a la anergia de la célula T, impidiendo su función. Es por tanto importante para

prevenir patologías relacionadas con la exacerbación de la autoinmunidad. Curiosamente, paralelo a CTLA-4 existe un co-receptor, CD28 que, reconociendo los mismos ligandos conduce al efecto contrario, promoviendo una sobreactuación a través del TCR. Sin embargo, la afinidad de CD28 por estos ligandos es mucho menor que la que presenta CTLA-4. Por tanto, el uso de anticuerpos neutralizantes frente a CTLA-4, no solo va a impedir su acción negativa sobre la respuesta dependiente del TCR, sino que va a facilitar que ésta aumente si los ligandos de la familia de B7 son capaces de activar a CD28. Con respecto a los ligandos de la familia de B7, estos se expresan de forma prominente en células presentadoras y en diversos linajes del sistema inmune. Esta es la base de la inmunoterapia frente a CTLA-4.

Como ya se ha mencionado, otro de los co-receptores importantes en la función de la célula T es PD-1 y su ligando puede ser PD-L1 o PD-L2 (12). El resultado de la interacción de PD-1 con su receptor es la inducción de una parada en la respuesta de la célula T y el inicio de la señalización que conduce a la muerte celular, privando por tanto al paciente de la capacidad de inmunovigilancia frente a tumores que ejercen los linfocitos T. A diferencia de lo que sucede con CTLA-4 y sus ligandos, los de PD-1, además de estar muy expresados en células del linaje linfóide y mielóide pueden estar presentes en otros tipos celulares, incluyendo algunos tumores. Por tanto, el bloqueo de PD-1 elimina la función inmunosupresora de sus ligandos y permite desarrollar una respuesta importante frente al tumor (10,11). Mención especial merecen las células del entorno tumoral, como son los macrófagos y los fibroblastos asociados al tumor (los *tumor associated macrophages* y *tumor associated fibroblasts*, TAMs y TAFs). Estas células son ‘educadas’ por la célula tumoral para expresar un alto contenido de PD-L1 y PD-L2, sobre todo los TAMs. Éste es un mecanismo muy eficiente de escape tumoral pues, además de proporcionarle un ambiente que favorece metabólicamente la proliferación del tumor, a través de la expresión de los ligandos de PD-1 se consigue suprimir la función de los linfocitos T, entre otros la actividad de los linfocitos CD8⁺ (13,14). Nuevamente, éste es un mecanismo de regulación de la función de la célula T que es importante en la prevención de diversas patologías relacionadas con su sobre-activación (1,15). De hecho, patologías autoinmunes semejantes al lupus se han relacionado con la represión de respuestas dependientes de PD-L1/PD-L2 (16,17). De igual manera a lo descrito para CTLA-4, la inmunoterapia basada en el uso de anticuerpos neutralizantes frente a PD-1 previene la pérdida de las células T implicadas en la respuesta frente a antígenos tumorales. Una de las alternativas que se han explorado en el sistema PD-1/PD-L1 es la actuación sobre el ligando, en vez de hacerlo sobre el receptor expresado en linfocitos T. Esta estrategia mantiene la capacidad de activación de la célula T, pero impide la señalización negativa que ejercen las células que presentan estos ligandos en su superficie, al menos en el caso de PD-L1. Esta pauta terapéutica está en

pleno desarrollo y permite combinaciones de anticuerpos que regulan *puntos de control* de forma muy amplia. Otro aspecto importante es el mecanismo por el que la célula tumoral promueve la sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 en las células de su entorno. Se sabe que uno de los factores implicados en la expresión de estos ligandos es el factor de transcripción inducible por hipoxia HIF-1 α . De esta manera, el desarrollo de mecanismos pro-angiogénicos asociados a la proliferación tumoral modula la expresión del ligando y por tanto previene que las células T efectoras actúen sobre el tumor. Además de HIF-1 α , la regulación de la expresión de PD-L1 y PD-L2 está mediada por otros factores de transcripción. De hecho, es muy posible que algunos fármacos con eficacia terapéutica actúen sobre la expresión de estos ligandos, bloqueando su expresión y por tanto favoreciendo la acción de las células T. Como ya se ha mencionado anteriormente, algunos tumores expresan PD-L1 y/o PD-L2, por lo que, independientemente de su acción sobre las células de apoyo, estos son capaces de ejercer una acción inmunosupresora directa sobre el sistema inmune.

¿CÓMO VEMOS EN LA ACTUALIDAD LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA?

Para poner en valor lo que supone la inmunoterapia basada en la actuación sobre los *puntos de control* hay que señalar que, casi en igualdad de condiciones, el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer implica el uso de procedimientos complementarios sin que se pueda determinar la eficacia de la pauta terapéutica a utilizar, pues ésta depende de la naturaleza del cáncer y de las condiciones del paciente, orientándose la terapia hacia lo que ha venido en denominarse medicina estratificada, un paso más allá de la medicina de precisión o personalizada, cuya aplicación puede resultar compleja. Al igual que la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia han permitido grandes avances en el tratamiento de los cánceres y constituyen los pilares terapéuticos frente a estas enfermedades (Figura 5). Como ejemplo de la relevancia de la cirugía, baste mencionar su enorme efectividad en la terapia frente al melanoma o el cáncer colorrectal, sobre todo en las fases iniciales de estos. Desde 2011, a estos pilares de acción, se ha incorporado con notable éxito la inmunoterapia basada en el control de los *puntos de control*. No se escapa que ésta es muy dependiente de la capacidad del sistema inmune para actuar sobre la célula tumoral, evitando su proliferación y diseminación. Por esta razón, tumores sobre los que las células del sistema inmune apenas actúan van a ser resistentes a la inmunoterapia dependiente de los *puntos de control*. No obstante, la combinación de terapias frente al cáncer está ofreciendo escenarios que antes eran imprevisibles. Así, el tratamiento mediante radioterapia es capaz de sensibilizar tumores que antes eran refractarios a la inmunoterapia, abriendo un campo nuevo con múltiples posibilidades; por otro lado, algunos fármacos interfieren con el tratamiento inmunoterapéutico, reforzando la necesidad de avanzar en el diseño de protocolos eficaces (15,18).

Las estrategias en terapias oncológicas



Figura 5. Principales procedimientos terapéuticos en oncología. El campo de la oncología combina una serie de estrategias terapéuticas cuya eficacia depende del tipo de cáncer, del grado de desarrollo del mismo y del paciente. Además de los cuatro pilares clásicos: cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, nuevas estrategias están apareciendo en el campo, como son la tecnología basada en la generación de quimeras del TCR (CAR-T) y la nanomedicina. Combinaciones de estas alternativas terapéuticas están demostrando una gran eficacia, como son la radioterapia junto con la inmunoterapia, observándose una significativa mejora en la acción de los agentes inmunoterapéuticos.

Aunque la inmunoterapia ha venido a posicionarse como un arma terapéutica de gran eficacia, su éxito depende en buena manera del conocimiento de las bases moleculares de la patología oncológica, como veremos más adelante. Este conocimiento del ‘*enfermosoma*’ como conjunto de datos genéticos, proteómicos, metabolómicos y del entorno del paciente está especialmente desarrollado en las patologías oncológicas. Hace ya casi una década, en una publicación pionera sobre la integración de la información de todo tipo que se dispone sobre distintas patologías humanas, quedó evidente de manera expresa que la ‘*molecularización*’ de los procesos oncológicos estaba en la base del enorme éxito de las investigaciones realizadas por diversos grupos de todo el mundo (19). Es más, frente a la definición de síndromes en otras patologías donde las bases moleculares tal vez resultan excesivamente complejas, la comunidad científica ha sido capaz de identificar en el caso del cáncer los eventos moleculares que lo caracterizan. A su vez, esto ha permitido el diseño de nuevas estrategias terapéuticas, tanto sobre la célula tumoral como sobre mecanismos de prevención a través de la estimulación del sistema inmune. Curiosamente, muchas de estas dianas moleculares se repiten con cierta frecuencia no solo en diversos tipos de cáncer, sino también en otras patologías, por lo que esta visión integrada del *enfermosoma* marca un camino hacia la prevención de muchas patologías. Baste señalar los avances en los inhibidores de la proliferación del virus de la hepatitis C (mediante el uso de antivirales de acción

directa o AADs) y su posterior complicación en el cáncer hepatocelular, con una tasa de éxito que ronda el 95%, o los inhibidores de BRAF que han supuesto un primer frente en el tratamiento de algunos tumores complejos, como es el melanoma. Se ha llegado incluso a diseñar inhibidores muy selectivos frente a algunas dianas moleculares, como es el caso de la isocitrato deshidrogenasa tipo I mutada y su papel en tumores tan complicados como son los gliomas y glioblastomas (20,21).

En resumen, este conocimiento del *enfermosoma* humano como un conjunto de datos que integran la situación real del paciente oncológico, está permitiendo una estratificación de estos y por tanto el diseño de protocolos terapéuticos seguros y eficaces, minimizando los efectos adversos del tratamiento de elección. Como campo que requiere un especial esfuerzo, aquí cabe mencionar la dificultad que está suponiendo la implantación de estas pautas en el paciente pediátrico o infantil.

CONSIDERACIONES FINALES

El impacto de la inmunoterapia en todos sus frentes, incluido el cáncer, tiene como contrapartida el elevado coste de estos tratamientos y su sostenibilidad por los sistemas de salud. Los costes estimados en 2020 rondan los 150.000 millones de euros, lo que supone un reto en la adecuada estratificación de los pacientes (7,22).

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a Marina Mojena y Adrián Povo-Retana por la revisión crítica del texto. La financiación de la Comunidad de Madrid (S2017/BMD-3686), Fundación Ramón Areces (CIVP18A3864) y RTC-2017-6283 y Fondos FEDER.

REFERENCIAS DESTACADAS

Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11(11): 3887-95.

Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-36.

Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, *et al.* Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8099-103.

Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11_ 141-51.

Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-34.

Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, *et al.* Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4712-17.

Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol* 2005; 17: 133-44.

REFERENCIAS

1. Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; **410**: 75-97. 10.1007/82_2017_67
2. Kaiser J, Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine. *Science* 2018; **362**: 13. 10.1126/science.362.6410.13
3. Yoshida T, Jiang F, Honjo T, Okazaki, T. PD-1 deficiency reveals various tissue-specific autoimmunity by H-2b and dose-dependent requirement of H-2g7 for diabetes in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 3533-8. 10.1073/pnas.0710951105
4. Mouraviev V, Gleave ME. A meaningful legacy: urologists as Nobel Prize laureates. *Can J Urol* 2003; **10**: 1737-42.
5. Elion EB, Callahan SW, Hitchings GH, Rundles RW, Laszlo J. Experimental, clinical, and metabolic studies

of thiopurines. *Cancer Chemother Rep* 1962; **16**: 197-202.

6. Beutler E, McMillan R. Bone marrow transplantation in acute leukemia. *Blood Cells* 1982; **8**: 485-500.
7. Nass SJ, Rothenberg ML, Pentz R, *et al.* Accelerating anticancer drug development - opportunities and trade-offs. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; **15**: 777-86. 10.1038/s41571-018-0102-3
8. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* 2018; **18**: 313-22. 10.1038/nrc.2018.6
9. Stanczak MA, Siddiqui SS, Trefny MP, *et al.* Self-associated molecular patterns mediate cancer immune evasion by engaging Siglecs on T cells. *J Clin Invest* 2018; **128**: 4912-23. 10.1172/jci120612
10. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; **27**: 195-201. 10.1016/j.it.2006.02.001
11. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; **19**: 813-24. 10.1093/intimm/dxm057
12. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, *et al.* PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; **2**: 261-8. 10.1038/85330
13. Blank C, Brown I, Peterson AC, *et al.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res* 2004; **64**: 1140-5.
14. Iwai Y, Terawaki S, Honjo, T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol* 2005; **17**: 133-44. 10.1093/intimm/dxh194
15. Chamoto K, Chowdhury PS, Kumar A, *et al.* Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; **114**: E761-e770. 10.1073/pnas.1620433114
16. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013; **14**: 1212-8. 10.1038/ni.2762
17. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; **11**: 141-51.
18. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, *et al.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med* 2018; **24**: 1845-51. 10.1038/s41591-018-0232-2
19. Goh KI, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 8685-90. 10.1073/pnas.0701361104

20. Abedalthagafi M, Barakeh D, Foshay KM. Immunogenetics of glioblastoma: the future of personalized patient management. *NPJ Precis Oncol* 2018; **2**: 27. 10.1038/s41698-018-0070-1
21. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell* 2018; **34**: 186-95. 10.1016/j.ccell.2018.04.011
22. Verma V. Economic sustainability of immune-checkpoint inhibitors: the looming threat. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; **15**: 721-2. 10.1038/s41571-018-0086-z

Premio Nobel en Química 2018. Evolución dirigida (mejora genética) de enzimas, péptidos y anticuerpos

Juan-Ramón Lacadena Calero

El Premio Nobel en Química 2018 fue otorgado por la Real Academia de Ciencias de Suecia en una mitad a la Dra. Frances H. Arnold “por la evolución dirigida de las enzimas” y en otra mitad conjuntamente a los Dres. George P. Smith y Sir Gregory P. Winter “por la presentación en fagos de péptidos y anticuerpos”.

El contenido formal de la Genética –definida como la “ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión”– consiste en responder a diversas preguntas relativas a los genes: ¿qué son? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian? y ¿cuál es su destino en el espacio y en el tiempo? Al analizar las historias paralelas de la Genética – que nació en 1900 con el redescubrimiento de las leyes de Mendel– y los Premios que empezó a otorgar la Fundación Nobel en el año 1901, se puede comprobar que las preguntas antes mencionadas fueron contestadas por científicos galardonados con el Premio Nobel. Todas, excepto la última pregunta que tiene que ver con la evolución. No hay duda que a lo largo de los años ha habido eminentes evolucionistas genetistas (Theodosius Dobzhansky, Francisco J. Ayala, por citar solamente algunos) que podían haber sido galardonados con el premio Nobel si el tema de la evolución fuera tenido en cuenta dentro de las áreas contempladas por la Fundación Nobel. Pero no ha sido el caso. No obstante, para ser más preciso, aquí tendría que mencionar como una excepción parcial al Dr. Jack W. Szostak que, siendo galardonado en el año 2009 con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina “por el descubrimiento de cómo los cromosomas son protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa”, sin embargo, posteriormente se dedicó a investigar la evolución prebiótica. En efecto, en 1991, Szostak y sus colaboradores dieron un giro de 180° en sus investigaciones centrando su trabajo en el estudio de la evolución en el tubo de ensayo de moléculas funcionales de ARN y otras moléculas. Para ello pusieron a punto la técnica de “selección *in vitro*” para estudiar la evolución de moléculas biológicas para funciones predeterminadas, como la capacidad de catalizar una reacción química específica o unirse a una molécula diana. De alguna manera, esa “selección *in vitro*” podría ser considerada como una anticipación del Premio Nobel en Química 2018 que ahora conmemoramos.

Por primera vez en la historia de los Premios Nobel, este año 2018 ha aparecido el término “evolución” entre los premios otorgados. Efectivamente, el Premio Nobel en Química 2018 ha sido otorgado por la Real Academia de Ciencias de Suecia a la Dra. Frances H. Arnold “por la evolución dirigida de las enzimas”. Aún más, la nota de prensa de la institución se titula “A (r)evolution in

chemistry” con la letra *r* entre paréntesis para que destaque el término *evolution*. Algunos autores utilizan el término “evolución *in vitro*”.

Como señala el informe, “el Premio Nobel en Química se ha inspirado en el poder de la evolución y ha utilizado los mismos principios –el cambio genético y la selección– para desarrollar proteínas que resuelvan problemas químicos a la humanidad”. Es interesante señalar que las tres *Nobel lectures* pronunciadas por los galardonados incluyen la palabra *evolution* en sus respectivos títulos (ver 5, 6, 7).

El material hereditario –el ADN– tiene cuatro propiedades genéticas fundamentales: la replicación (ser capaz de conservarse a sí mismo), la mutación (fundamento de la variabilidad genética necesaria para que exista la evolución), la recombinación (que potencia la variabilidad genética) y ser portador de información capaz de ser expresada. La mutación y la selección natural son la base de la evolución. Si existiera una vida extraterrestre, su material hereditario no tendría por qué ser necesariamente el ácido desoxirribonucleico, pero sí tener sus mismas propiedades genéticas antes mencionadas.

Las reflexiones anteriores vienen a cuento porque en la investigación de la Dra. Frances H. Arnold –la “evolución dirigida de enzimas”– utilizó las mutaciones inducidas en los genes que codifican para la enzima subtilisina, que degrada la caseína en medio acuoso, “mejorándola” mediante selección artificial hasta hacerla capaz de trabajar en un medio con disolvente orgánico (la dimetilformamida). Es decir, se trata de un proceso de “mejora genética de enzimas”, lo mismo que existe la mejora genética de plantas o la mejora genética de animales. Podría decirse que este es el segundo premio Nobel que se concede dentro del campo de la Mejora Genética. El primero fue el ingeniero agrónomo Norman E. Borlaug que recibió el Premio Nobel de la Paz en 1970 “por su contribución a la revolución verde”.

El método de mejora de la enzima utilizado por la Dra. Arnold en 1993, basado en los procesos de mutación y selección (1,2), fue completado por la técnica desarrollada después por Willem Stemmer (1994) de “apareamiento” (entre comillas) de enzimas en el tubo de ensayo, consistente realmente en la “barajadura del ADN”, cortando y uniendo fragmentos de ADN como equivalente al proceso genético de recombinación. Quizás, Stemmer hubiera compartido el premio Nobel con Arnold si no hubiera fallecido en el año 2013.

Las investigaciones de Arnold le han permitido obtener enzimas capaces de catalizar reacciones químicas hasta ahora inexistentes en la naturaleza que permiten obtener nuevos fármacos, así como aumentar la velocidad de

reacción, disminuir los subproductos innecesarios y excluir los metales pesados necesarios en la química tradicional, reduciendo el impacto ambiental.

A estos trabajos hay que añadir la posibilidad de obtener energía renovable, por ejemplo, desarrollando enzimas capaces de transformar azúcares en isobutanol que puede ser utilizado tanto para la producción de biocombustibles como plásticos “ecológicos” (“greener”).

La otra mitad del premio Nobel de Química de este año, otorgado a los Dres. George P. Smith y Sir Gregory P. Winter, premia las investigaciones sobre la utilización de fagos para identificar los genes desconocidos de proteínas conocidas, de manera que el fago actúa como un enlace entre el fenotipo (la secuencia proteica) y el genotipo (la secuencia del ADN del gen que la codifica).

En 1985 el Dr. George P. Smith puso a punto la técnica de “presentación de péptidos en fagos” (*phage display*), desarrollando bibliotecas de fagos para presentación de péptidos (3). Para ello se siguen las siguientes etapas: 1) inserción del ADN de interés en el gen que codifica para una proteína externa de la cápside del fago, 2) expresión del péptido en cuestión en la superficie del fago, 3) selección del fago por unión del péptido con la diana (ligando) de interés, 4) amplificación por infección de bacterias, y 5) desarrollo de la biblioteca de fagos para presentación de péptidos.

En 1990, el otro galardonado Sir Gregory P. Winter, utilizando la técnica de Smith, consiguió la presentación en fagos de un fragmento de anticuerpo plegado y totalmente funcional (4). La evolución dirigida de proteínas de unión se ha convertido en un protocolo altamente eficaz para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos. El primer anticuerpo terapéutico totalmente humano obtenido mediante presentación en fagos fue el Adalimumab (aprobado en el año 2002), que se une con una muy alta afinidad a la proteína TNF- α , que es una

proteína pro-inflamatoria. El Adalimumab se usa en tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis y la inflamación intestinal. Como señala el informe de la Institución Nobel, una amplia gamma de anticuerpos humanos han sido y serán identificados utilizando la técnica de presentación en fagos (*phage display*) para ser usados en la clínica en la lucha contra las enfermedades inflamatorias y contra el cáncer.

REFERENCIAS

1. Chen K, Arnold FH. Tuning the activity of an enzyme for unusual environments: sequential random mutagenesis of subtilisin E for catalysis in dimethylformamide. *Proc Nat Acad Sci* 1993; 90:5618-22.
2. Arnold FH. Engineering proteins for unusual environments. *FASEB J* 1993; 7:744-9.
3. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 1985; 228:1315-17.
4. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 1990; 348:552-4.
5. Arnold FH. Innovation by evolution: Bringing new chemistry to life. Nobel lecture 2018.
6. Smith GP. Phage display: Simple evolution in a Petri dish. Nobel lecture 2018.
7. Winter, G. Harnessing evolution to make medicines. Nobel lecture 2018.

De todas estas investigaciones –que la Institución Nobel denomina abreviadamente como la “revolución de la evolución dirigida”– nos hablará el Profesor César Nombela, Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia.

Premio Nobel de Química 2018: evolución dirigida e ingeniería de proteínas

César Nombela

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense e IRYCIS Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: The 2018 Nobel Prize of Chemistry has acknowledged the value of research directed to evolve natural enzymes in order to improve its catalytic capacities such as stability, specificity. The laureate Frances Arnold used procedures based on mutation and selection to generate modified enzymes that even perform abiological activities not known to have taken place in living cells. On the other hand, the award also goes to George P. Smith and Gregory Winter whose efforts to generate, select and improve antibodies using the technique of phage “display” made it possible to produce antibodies without animal immunization in simple systems. The work of the awardees has already generated many applications for the synthesis of drugs, biofuel, detergents and many other products, as well as it leads to emergence of a new Immunotherapy addressed to deal with many human diseases such as cancer or autoimmune processes.

RESUMEN: El Premio Nobel de Química 2018 ha reconocido en primer lugar el valor de investigaciones destinadas a mejorar las capacidades de enzimas naturales, en su vertiente catalítica, de estabilidad o de especificidad de la reacción. Utilizando diversos procedimientos de mutación y selección, la premiada Frances Arnold ha logrado generar enzimas que incluso catalizan reacciones abiológicas que hasta ahora no tenían lugar en los seres vivos. Por otro lado, con este galardón se reconoce a los investigadores George P. Smith y Gregory Winter cuyos esfuerzos para generar, seleccionar y mejorar anticuerpos mediante la técnica de “despliegue en fagos” conducen a la producción de anticuerpos sin inmunización de animales, en sistemas sencillos. El trabajo de los galardonados tiene ya numerosas aplicaciones en síntesis de fármacos, combustibles, detergentes y otros muchos productos, así como en el auge de la Inmunoterapia de enfermedades humanas como el cáncer y patologías autoinmunitarias.

Corresponding Author: cnombela@farm.ucm.es *An Real Acad Farm* Vol. 84, Nº 4 (2018), pp. 397-402

En la edición de 2018, la Academia Sueca de Ciencias concedía el Premio Nobel de Química a tres distinguidos científicos: la doctora Frances Arnold (Instituto Tecnológico de California), recibía la mitad de la dotación por su trabajo pionero en evolución forzada de proteínas en condiciones controladas de laboratorio, para modificar y mejorar las capacidades catalíticas de diversas enzimas; por otro lado, la otra mitad de la dotación se otorgaba a los doctores George P. Smith (Universidad de Missouri-Columbia) y Gregory Winter (Universidad de Cambridge) por sus trabajos que han permitido seleccionar y producir anticuerpos por procedimientos tan novedosos que no requieren inmunización de animales, sino que se basan en la clonación de genes de inmunoglobulinas en sistemas basados en bacteriófagos.

El referido organismo justificaba la concesión con estas palabras

El poder de la evolución se refleja en la diversidad de la vida. Los galardonados con el Nobel de Química 2018 han tomado control de la evolución utilizándolo para propósitos que acarrearán grandes beneficios a la condición humana. Enzimas generadas mediante evolución dirigida se emplean para fabricar biofuel o productos farmacéuticos. Los anticuerpos que se han generado mediante el procedimiento denominado “despliegue en

fagos” se pueden usar para combatir enfermedades autoinmunitarias, incluso para curar el cáncer metastásico en algunos casos.

Los laureados con el Nobel de Química de este año se inspiraron en el poder de evolución utilizando los mismos principios –cambio genético y selección– para resolver problemas químicos que tienen los humanos.

Cabe añadir que el Doctor Sir Gregory Winter ya había visto reconocido su trabajo con un galardón de gran relevancia internacional, que se concede en España, el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012, galardón que entonces compartió con el norteamericano Doctor Richard A. Lerner.

EVOLUCIÓN FORZADA DE PROTEÍNAS EN EL LABORATORIO

La primera aportación del laboratorio de Frances Arnold sobre la evolución de proteínas en el laboratorio se publicó (1) en 1991. Suponía la prueba de concepto y el germen de lo que habría de desarrollar con posterioridad. La metodología disponible permitía ya entonces inducir mutaciones en determinados genes, identificar por secuenciación los cambios genéticos inducidos y correlacionar dichos cambios con el fenotipo mutante, así como las características de interés que los cambios genéticos aportan.

Como la actividad de las proteínas enzimáticas naturales funciona en ambientes acuosos, una pregunta fundamental es si cabe modificar la proteína para lograr que su actividad catalítica sea funcional en solventes orgánicos polares. Ampliar esa capacidad catalítica del medio acuoso al medio orgánico podría aportar numerosas ventajas, entre otras la catálisis en un medio en el que la contaminación microbiana se puede evitar fácilmente. El éxito de estos primeros trabajos se logró con el gen de la subtilisina E de la bacteria *Bacillus subtilis*. La subtilisina es una endopeptidasa que reconoce enlaces peptídicos con serina y que puede actuar de forma reversible, por lo que tiene aplicaciones en la síntesis de péptidos.

Por mutagénesis del gen de subtilisina E (serin-endopeptidasa) de *B. subtilis*, empleando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para construir una mini-genoteca de 300 clones del fragmento del gen de subtilisina, y tras dos rondas de mutación y selección en placas con caseína, se lograron diversos mutantes de este

gen con actividad en medio orgánico. Un mutante triple mostraba una actividad notable incrementada en dimetilformamida (85%). La secuenciación del mismo mostró que las mutaciones se situaban en las proximidades de la región de fijación del sustrato y en el centro activo de la subtilisina E (1).

La figura 1 representa un esquema de cómo se puede plantear la evolución de proteínas enzimáticas en el laboratorio. Son muchos los procedimientos para provocar mutagénesis al azar de manera que cabe pensar en cubrir todos los genes y todas las posiciones de su secuencia. Naturalmente, sabemos que muchas de estas mutaciones pueden provocar la pérdida de la proteína correspondiente en la célula o conducir a polipéptidos totalmente carentes de actividad, estabilidad u otras propiedades. Pero, las experiencias relatadas anteriormente con el gen de la subtilisina E demuestran que caben numerosos cambios mutacionales que determinen una proteína con nuevas propiedades.

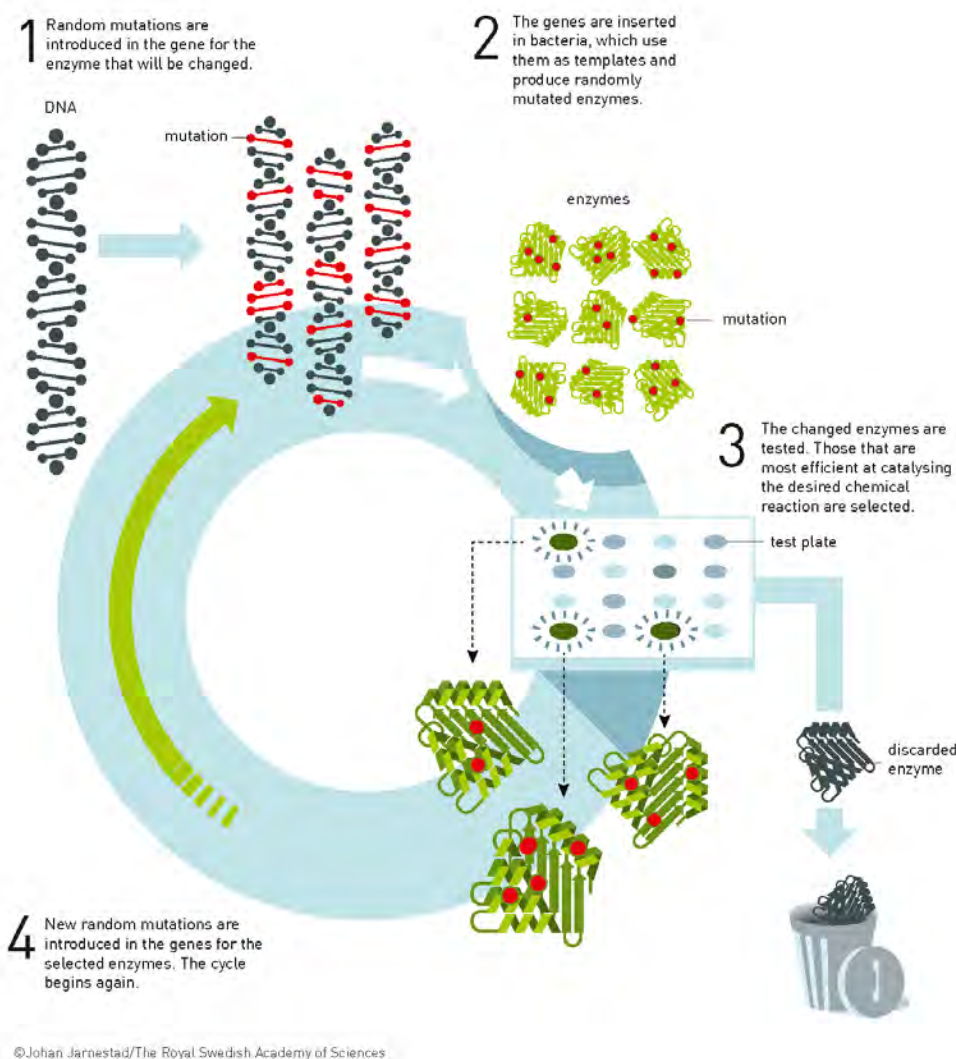


Figura 1. Esquema del proceso de modificación genética de proteínas, mediante mutación, acompañado de la selección de los mutantes con propiedades mejoradas. Tras una elección inicial, los mutantes pueden ser sometidos a sucesivas rondas de mutación y selección, de las cuales pueden derivarse proteínas con propiedades nuevas y actividad incluso abiológica. Reproducida con permiso de la Royal Swedish Academy of Sciences.

Como se esquematiza en esta figura el proceso desarrollado por la galardonada con el Premio Nobel, la Dra. Arnold, y por muchos otros laboratorios, supone incluir varias rondas más de mutación y selección, siempre que existan procedimientos experimentales para seleccionar genes mutantes que den lugar a proteínas convenientemente modificadas. Un gen mutado que muestra capacidad de codificar una proteína con nuevas propiedades enzimáticas puede ser susceptible de nuevas rondas de mutación que amplíe las mejoras aportadas. La pregunta entonces es si serán factibles muchos cambios, incluso algunos que lleven a catalizar reacciones que no sean propias de los seres vivos, precisamente por parte de proteínas que de ellos derivan.

NUEVA QUÍMICA, LA QUÍMICA QUE SOBREPASA LOS LÍMITES BIOLÓGICOS ESTABLECIDOS

La evolución forzada de proteínas en condiciones de laboratorio ha permitido logros fundamentales con aplicaciones prácticas que ya están en el mercado (2). De alguna forma esta tecnología mimetiza fenómenos que ya se han dado en la naturaleza. Por ejemplo, sabemos que las bacterias han evolucionado para hacerse resistentes a los antibióticos generando actividades enzimáticas que inactivan a los antimicrobianos (3) y que antes no existían. Igualmente, se ha producido la evolución de proteínas enzimáticas con capacidades de degradar nuevos sustratos químicos que antes no aparecían en el medio natural. En el análisis de los fundamentos de la ingeniería de proteínas que nos ocupa también cabe pensar en el diseño, una vez que el conocimiento de las secuencias de genes puede permitir predecir estructuras polipeptídicas que pudieran tener actividades biológicas determinadas, lo que llevaría a su síntesis biológica por expresión de los correspondientes genes diseñados y sintetizados en el laboratorio. Sin embargo, no cabe duda de que plantear en el laboratorio las condiciones que utiliza la naturaleza para la evolución (mutación y selección) ha resultado mucho más productivo (2).

La ingeniería del Citocromo P450 y otras hemoproteínas, que en distintas modalidades existen en la naturaleza en muchos organismos, incluidas las bacterias, ha resultado de gran utilidad en manos de la galardonada Frances Arnold. Las actividades de Citocromo P450 para catalizar reacciones de hidroxilación, epoxidación, oxidación heteroatómica, nitración, etc. se han podido adaptar por evolución dirigida con diversos propósitos (2) que, entre otros, incluyen (i) Actividad en ambientes no habituales (solventes orgánicos); (ii) modificación de la actividad para actuar sobre sustratos diferentes; (iii) incremento de la termo-estabilidad; (iv) cambio en la enantio-selectividad de la reacción catalizada.

Ejemplos recogidos en la referencia 2 se refieren a la producción de estereoisómeros con alta selectividad mediante ciclopropanación, catalizada por una variante de globina de *B. subtilis*, que ha resultado de utilidad en la producción del antitrombótico ticagrelor. Una variante

mutada de citocromo C de *Rhodothermus marinus* permitió lograr un enzima con actividad catalítica abiológica capaz de estimular la formación de enlaces C-Si y C-B. Compuestos con estos enlaces encuentran aplicaciones en la producción de contrastes, elastómeros, etc. Finalmente, tras diez rondas de mutación y selección de citocromo P450 de *Labrenzia aggregata* se obtuvieron variantes de esta proteína, que acumulaban hasta doce cambios de aminoácidos, algunos en posiciones alejadas de centro activo de la proteína. Esta proteína ejerce nuevas actividades catalíticas enzimáticas, desconocidas en los seres vivos y en la química de síntesis, como puede ser la epoxidación o la funcionalización de alquenos (2).

El repertorio de posibilidades de aplicación de la ingeniería de proteínas, basada en la evolución forzada en el laboratorio, se ha seguido ampliando. La plasticidad de las enzimas para adaptarse a nuevos desempeños, en función de cambios mutacionales en su estructura, ha continuado ampliándose de forma notable. Algunos ejemplos incluyen, la modificación de las capacidades de plegamiento de las proteínas, con su consiguiente aplicación para su estudio en las células o su empleo en Biotecnología (4); la generación de nanoestructuras proteicas covalentemente enlazadas (5); la formación de consorcios celulares estructurados sintéticos (6); la alquilación selectiva de enlaces C-H mediante catálisis basada en el Fe (7).

PRODUCIR ANTICUERPOS SIN INMUNIZACIÓN

Uno de los capítulos más fascinantes de la Inmunología, escrito en el pasado siglo, consistió en desvelar las bases bioquímicas y genéticas de la inmunidad humoral. Conocida la estructura de los anticuerpos (Edelman y Porter), integrados por cadenas proteicas pesadas y ligeras, que se ensamblan entre sí, con regiones de secuencias constantes o variables, quedaba por establecer los fundamentos genéticos de la capacidad de los metazoos de producir una “aparentemente ilimitada” variedad de anticuerpos, es decir de inmunoglobulinas.

El reconocimiento de todo tipo de antígenos, produciendo una respuesta específica, demandaba el que la codificación genética de las proteínas inmunoglobulinas pudiera acomodarse en unos pocos genes con capacidad de combinar sus secuencias. Se trata de una capacidad muy amplia para dar lugar a millones de combinaciones posibles. Por inmunización de un animal con un antígeno cabe obtener suero de su sangre, que será portador de una notable variedad de anticuerpos, muchos de ellos inmunoglobulinas diferentes capaces de reconocer a dicho antígeno y reaccionar con él. Son las preparaciones de anticuerpos policlonales.

El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, en el inicio de los ochenta (Köhler y Milstein) fue posible gracias a la posibilidad de inmortalizar clones de células productoras de anticuerpos (células B) capaces de segregar ahora ya una sola inmunoglobulina. La utilidad de sueros de anticuerpos policlonales, tenía ya una larga tradición en Medicina, de hecho uno de los objetivos de la Farmacia

fue producir sueros medicinales desde el comienzo del siglo XX. Los anticuerpos monoclonales se revelaban entonces con enormes posibilidades, pero era necesario perfeccionar los procedimientos para su producción y su potencial aplicación en tratamientos. Es más, el manejo de anticuerpos de diversos animales, ratón en especial, debía dar paso a la utilización de anticuerpos humanos, para el tratamiento en la clínica humana. Ese era el desiderátum que estaba a punto de abrirse y que comenzó a llegar cuando el galardonado con este premio nobel de Química 2018, George P. Smith, publicó el primer trabajo de los que abrieron el desarrollo de la técnica denominada “despliegue en fagos” (8) (*phage display*).

Mediante esta metodología se pudo producir anticuerpos sin inmunizar un animal o un ser humano, clonando genes de inmunoglobulinas en el DNA de bacteriófagos de los más sencillos que se conocen. Se trata de fagos filamentosos, cuyo material genético es DNA

monocatenario, en el cual se pueden insertar genes de inmunoglobulinas y lograr su expresión eficiente al tiempo que plantear la selección de clones capaces de producir la inmunoglobulina de interés. Es la bacteria infectada por el fago recombinante la que dará lugar a la proteína inmunoglobulina seleccionada.

Como se ilustra en la Figura 2, Smith desarrolló este vector fágico en principio para clonar cualquier gen, no solo de inmunoglobulinas. El bacteriófago recombinante, que ha incorporado el fragmento génico puede expresar la proteína como parte de la proteína de su cápsida (virión) y ser reconocida por algún reactivo que sea capaz de interactuar con ella, en este caso un anticuerpo también. En este trabajo (8) y en otro posterior (9) se ponía de manifiesto la enorme potencialidad de este método para generar una gran variedad de clones y seleccionar algunos portadores de péptidos específicos con un poder de discriminar entre uno por cada 10^6 - 10^8 .

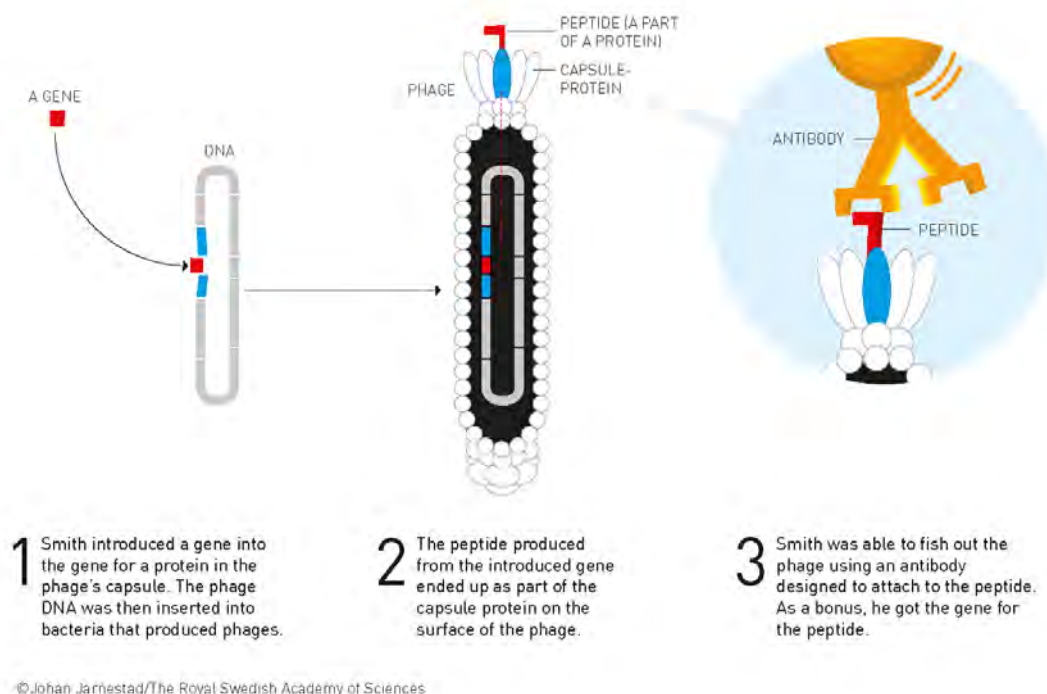


Figura 2. La introducción de las secuencias de un determinado gen da lugar al DNA de un fago filamentosos recombinante. El trabajo de Smith puso de manifiesto que la multiplicación de dicho fago en la bacteria a la que afecta conduce a la expresión de proteína recombinante, que expresa el gen clonado. Con anticuerpos frente a esa proteína cabe seleccionar clones del fago recombinante de interés con alta eficacia. Es el origen de la técnica de “despliegue en fagos”. Reproducida con permiso de la Royal Swedish Academy of Sciences.

La potencialidad de este sistema para generar y seleccionar polipéptidos representativos de las inmunoglobulinas llegó pronto de la mano de otro galardonado, Greg Winter, que lo utilizó para seleccionar clones del fago con fragmentos de inmunoglobulina. De ellos se pueden seleccionar aquellos que interactúan con un antígeno determinado, todo ello en función del poder de selección de la técnica, al que hemos aludido. La prueba de concepto del potencial de este sistema se formula en el trabajo publicado por Winter y sus colaboradores ya en 1990 (10). En dicha publicación documentan cómo

podieron seleccionar fragmentos de anticuerpos frente a lisozima de gallina, cuya especificidad era tan alta que no reaccionaban frente a la lisozima de pavo. El trabajo ponía de manifiesto la alta resolución del sistema así como la posibilidad de abrir el camino para la producción de anticuerpos humanizados y humanos. Los primeros responden a una estructura híbrida, murino-humano, y los segundos constituyen inmunoglobulinas con las estructura completa propia de la de los humanos, de indudable interés para la terapia.

La Figura 3 ilustra el procedimiento de Winter de despliegue en fagos. La incorporación de fragmentos de genes de inmunoglobulinas al DNA del bacteriófago permite su expresión en el virión como parte de las proteínas de la cápsida. Todo ello posibilita la selección de aquellos clones que son portadores del fragmento del anticuerpo de interés. Sucesivas rondas de mutación de estos genes y selección basada en el reconocimiento del antígeno permiten ampliar la especificidad. De nuevo, mediante mutación y selección se puede provocar la

evolución de genes de inmunoglobulinas en condiciones de laboratorio, sin que sea preciso inmunizar a un animal ni crear un hibridoma a partir del animal inmunizado.

El sistema se ha revelado como muy versátil hasta el punto de propiciar la inserción del fragmento génico del anticuerpo en las más variadas regiones del gen de la proteína del fago (11), lo que permite su expresión en los más diversos lugares del virión de acuerdo con los propósitos experimentales que se persigan.

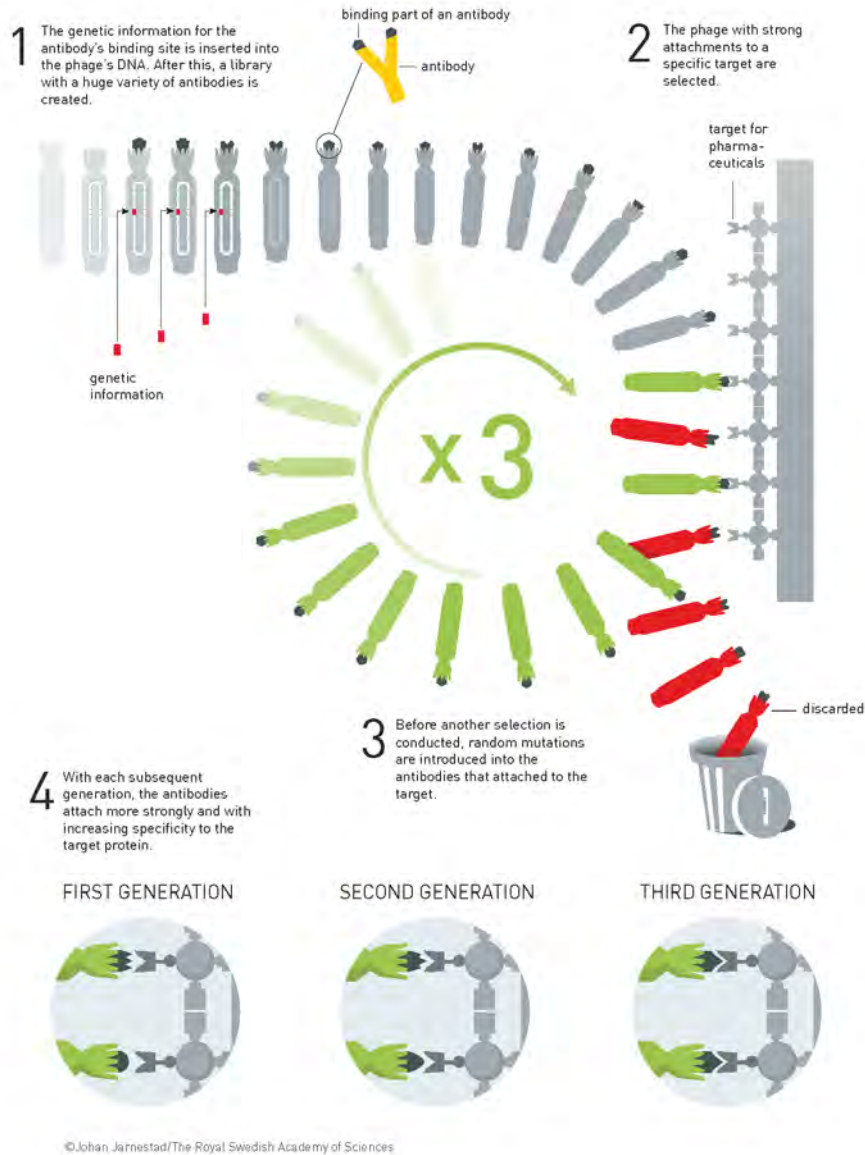


Figura 3. El procedimiento de Winter para generar fagos recombinantes, portadores de secuencias de inmunoglobulinas, implica clonar en el DNA del fago la información genética propia de las regiones de la inmunoglobulina que determinan el reconocimiento de antígenos a través de sus epítomos. El sistema permite clonar fagos recombinantes, que expresan los fragmentos de reconocimiento de los antígenos, así como someter a esos clones a rondas de mutación y selección para generar las formas más adecuadas del anticuerpo.

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES, UNA PARTE DE NUEVO PARADIGMA DE LA INMUNOTERAPIA

La posibilidad de diseñar y producir con precisión anticuerpos monoclonales ha puesto a estos materiales en el centro de la Inmunoterapia, la que surgiera hace más de un siglo con la introducción de las vacunas y los sueros medicinales. Hoy la Inmunoterapia plantea la modulación farmacológica de multitud de dianas moleculares, mediante proteínas humanas (anticuerpos) capaces de interactuar con diversas regiones de las mismas (epítomos).

Los primeros anticuerpos monoclonales en terapéutica aparecieron en la mitad de los ochenta, basados en la tecnología de hibridomas. La tecnología de despliegue en fagos ha resultado decisiva para desarrollar anticuerpos monoclonales totalmente humanos. El denominado Adalimumab (Humira), una inmunoglobulina (IgG1κ) dirigida frente al Factor Necrótico Tumoral (TNF en la terminología inglesa) fue introducido en 2002 para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se trata del primer anticuerpo totalmente humano introducido y desarrollado en aplicación de la tecnología de despliegue en fagos que pusiera a punto Winter. Sus ventas en el momento actual alcanzan cifras que superan la docena de miles de millones de dólares.

El paso gradual de anticuerpos murinos a aquellos que incorporaban de manera creciente las características de los humanos ha tenido lugar en apenas dos décadas, pero los logros convierten a este grupo de fármacos en el de mayor crecimiento y valor en Terapéutica. Actualmente están en uso y se comercializan unos 60 anticuerpos monoclonales para diversas indicaciones, tales como procesos autoinmunitarios, infecciosos y especialmente cáncer. La inmunoterapia del cáncer, para interferir con los procesos de bloqueo que la célula tumoral ejerce frente al sistema inmunitario que podría destruirla, avanza día a día con nuevos tratamientos que cubren una cantidad creciente de tumores. No sorprende que de camino estén casi un millar de nuevos productos, muchos de los cuales naturalmente no tendrán éxito, pero que aseguran la introducción de novedades importantes en los años venideros. La versatilidad de los sistemas de diseño, producción y selección permiten plantear todo un conjunto de variables entre otras, (i) anticuerpos modificados por ejemplo como gluco-conjugados, (ii) anticuerpos conjugados con fármacos para vectorizar a estos hacia la diana correspondiente, (iii) anticuerpos bi-específicos que reconocen dos epítomos diferentes; (iv) fragmentos de anticuerpos de diversa índole; o mezclas de anticuerpos.

UN NOBEL QUE IMPACTA EN LA INDUSTRIA

Como señala en un reciente editorial la revista Nature Biotechnology (12) no es común el que la concesión del Premio Nobel suponga no sólo el reconocimiento de avances en el conocimiento fundamental, sino que en poco tiempo se haya trasladado tanto el trabajo académico a aplicaciones industriales y sanitarias de notable interés para la calidad de vida.

La evolución de proteínas en el laboratorio ha facilitado la emergencia de nuevas enzimas con aplicaciones inmediatas para producción de fármacos, de combustibles de detergentes, de contrastes y de otros muchos productos. El empleo de fagos como vectores ha disparado las enormes posibilidades de los anticuerpos en la terapia de muchas enfermedades sin tratamiento. La conclusión sigue siendo que el potencial de los hallazgos aquí comentados está aún en buena medida por explotar.

REFERENCIAS

1. Chen K, Arnold FH. Enzyme engineering for non-aqueous solvents: random mutagenesis to enhance activity of subtilisin E in polar organic media. *Biotechnology* 1991; 8:1773-1777.
2. Arnold FH. Directed evolution: bringing new chemistry to life. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018; 57:4143 – 4148.
3. Baker S, Thomson N, Weill FX, Holt KE. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Science* 2017; 360:733-738.
4. Sachsenhauser V, Bardwell JCA. Directed evolution to improve protein folding in vivo. *Current Opinion in Structural Biology* 2018; 48:117–123.
5. Banerjee A, Howarth M. Nanoteamwork: covalent protein assembly beyond duets towards protein ensembles and orchestras. *Current Opinion in Biotechnology* 2018; 51:16–23.
6. Basu S, Gerchman Y, Collins CH, Arnold FH, Weiss R. A synthetic multicellular system for programmed pattern formation. *Nature* 2005; 434:1130-1134.
7. Zhang R, Chen K, Huang X, Wohlschlagel L, Renata H, Arnold FH. Enzymatic assembly of carbon-carbon bonds via iron-catalysed *sp3* C-H functionalization. *Nature* 2019; 565:67-72.
8. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 1982; 228:1315-1317.
9. Parmley SF, Smith GP. Antibody-selectable filamentous fd phage vectors: affinity purification of target genes. *Gene* 1988; 73:305-318.
10. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 1990; 348:552-554.
11. Phage display. Smith GP, Petrenko V. *Chem. Rev.* 1997; 97:391-410.
12. Comentario Editorial. Nobel work that galvanized an industry. *Nat. Biotech.* 2018; 36:1023.



XVII Curso Internacional Inmunonutrición en la Salud y el Bienestar

Organizado por la International Society for Immunonutrition (ISIN)

Colaboran: Universidad Complutense de Madrid (UCM), Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPP) y Real Academia Nacional De Farmacia (RANF)

Directora: Ascensión Marcos

Profesora de Investigación del CSIC, Presidenta de ISIN. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid.

Codirector: Francisco José Sánchez Muniz

Catedrático de Nutrición, Vicesecretario de la RANF, Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.

Coordinación: Sonia Gómez Martínez.

Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.

Fechas: 28 Enero-1 Febrero. **Sede:** Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). C/ José Antonio Novais, 10. Madrid 28040.

LUNES DÍA 28 ENERO

MÓDULO I NUTRICIÓN E INMUNOLOGÍA BÁSICAS

9.00-9.35. Generalidades de la nutrición como asignatura transversal. Deficiencias frecuentes en la población.

Ponente: Rosa Ortega. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. rortega@ucm.es

La valoración nutricional de individuos / colectivos es importante en cualquier sociedad que desea mejorar la salud y calidad de vida de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala la mejora nutricional como una prioridad para prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles, obesidad y otras formas de malnutrición que son las principales causas de muerte en sociedades desarrolladas como la nuestra y suponen un elevado coste sanitario y social. En la respuesta inmunitaria están implicados diversos nutrientes, y cualquier aporte insuficiente puede suponer un perjuicio y un mayor riesgo de padecer diversas patologías, altamente prevalentes, en las que la capacidad inmunitaria juega un importante papel. Diversos estudios realizados en muestras representativas de la población española ponen de relieve la existencia de aportes de nutrientes inferiores a los recomendados en un elevado porcentaje de individuos. En

el estudio ENALIA (Encuesta Nacional de Alimentación en población Infantil y Adolescente) (2012-14) se comprobó que la ingesta de vitamina D fue insuficiente en la práctica totalidad de los individuos, e insuficiente la ingesta de vitamina E, folatos y calcio (especialmente en niños de 9 años de edad) y la de iodo y magnesio, especialmente en individuos de 14 años. En el estudio ANIBES (Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España) (2013), realizado en 2009 individuos de 7-95 años, se ha determinado que un 95 % de la población tiene ingestas menores del 80 % de las recomendadas para la vitamina D y para folatos. Más del 70 % de los estudiados tienen aportes insuficientes de calcio, magnesio y hierro (en mujeres). Hay un elevado porcentaje de individuos que no cubren las ingestas recomendadas para el zinc (83 %), vitaminas A (60 %), E (80 %) y C (36 %) así como para el selenio (25 %). Entre un 20-30 % tienen aportes insuficientes de vitaminas B1, B2 o B6. Las investigaciones que consideran parámetros bioquímicos ponen de relieve la existencia de deficiencias subclínicas en vitamina D, folatos y hierro en un elevado porcentaje de individuos, y deficiencias en otros nutrientes (zinc, vitaminas A y E) en un porcentaje apreciable de personas.

También se constata una peor situación nutricional, con mayor riesgo de deficiencias en mujeres, fumadores, personas de menor nivel socioeconómico, individuos sedentarios, con sobrepeso/obesidad y con adiposidad

central.

Los estudios mencionados ponen de manifiesto que la ingesta de vitaminas y minerales debe ser mejorada y que es necesaria alguna intervención para lograr un beneficio nutricional con repercusión inmunitaria y en la protección frente a diversas enfermedades.

9.35-10.10. La relevancia de los sabores para fomentar la ingesta de dietas saludables: el gusto umami como herramienta

Ponente: Ana San Gabriel. Departamento de Comunicaciones Públicas. Grupo de Ciencia. Ajinomoto Corporation. Tokio. Japón. ana_sangabriel@ajinomoto.com

El sabor de un alimento es un factor decisivo para fomentar su ingesta. Se sabe que la pérdida de gusto y/o olfato contribuyen a la pérdida de peso y a un estado nutricional pobre e incluso a la anorexia. Con el descubrimiento de los receptores para el gusto amargo, dulce y umami a principios de este siglo, fisiólogos del gusto han determinado que existen 5 gustos principales: dulce, salado, ácido, amargo y umami. En estudios con especies de animales diferentes, desde el orangután hasta los roedores, llegando a los humanos, se ha reafirmado la noción de que nacemos con la respuesta innata de aceptación hacia el dulce, salado y umami y de rechazo ante el amargo y el ácido. Se piensa que cada uno de estos gustos transmite una información fisiológica distinta que nuestro cerebro interpreta bien como beneficiosa o como nociva, mientras que la atracción o el rechazo por ciertos aromas (sabores) es una reacción aprendida desde el útero y la leche materna, la información que le enseña al feto o al recién nacido el tipo de sabores que muy probablemente encontrará después del destete. Esta es nuestra primera exposición a los sabores de los alimentos que con el tiempo serán familiares para el niño y que luego se sumarán otras experiencias acumuladas a lo largo de la vida. El caso del umami, el gusto de la forma iónica del glutamato y la de los ribonucleótidos inosinato y guanilato, es especial porque aumenta la palatabilidad de numerosos alimentos. Científicamente, todavía no se entienden muy bien muchas de las funciones que el glutamato juega en los alimentos, pero el conjunto de esas características como la salivación, el equilibrio de sabores, la interacción con otros gustos, etc., hacen del umami una herramienta que podría fomentar la ingesta de alimentos nutritivos y saludables como las verduras o las proteínas de origen vegetal. Japón ha explotado al máximo estas propiedades del umami debido a que durante muchos años, por constricciones religiosas, su dieta ha sido puramente vegetariana e incluso vegana para ciertos monjes budistas. En esta presentación se resumen los estudios psicofísicos y fisiológicos que desde 1970 han mostrado el rol del gusto umami en la percepción, la salivación, la digestión y la satisfacción que acompaña a los platos succulentos, propiedades todas ellas que permitirían usar el umami estratégicamente con el fin de reducir el consumo de sodio o hacer las verduras más atractivas.

10.10-11.20. Sistema inmunitario innato y adquirido

Ponente: José Manuel Martín Villa. Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. jmmvilla@ucm.es

En las dos presentaciones se va a realizar un repaso de los componentes esenciales del sistema inmunitario y de cómo interaccionan unos con otros para orquestrar una respuesta eficaz frente a patógenos, objetivo principal del sistema inmunitario.

En la presentación del sistema inmunitario innato, se explican: 1) las características específicas de este tipo de respuesta (herencia de genes en línea germinal, rapidez de la respuesta, ausencia de especificidad y memoria, correcta discriminación entre propio y extraño, etc.), 2) los elementos que forman parte de la misma (macrófagos, células dendríticas, células NK, defensinas, interferones, etc.), y 3) los mecanismos de detección de los patógenos (receptores de transmisión de señales y activación, de fagocitosis, TLRs, etc.). En la presentación del sistema inmunitario adquirido, se explican 1) las características específicas de este tipo de respuesta (especificidad y memoria), 2) los elementos que la constituyen: linfocitos (T, B, anticuerpos), cómo se sintetizan los receptores específicos de antígeno (reordenamiento de genes del TCR y de las inmunoglobulinas), cómo se producen los anticuerpos (versión soluble y de membrana de las inmunoglobulinas, cambio de isotipo, etc.), y 3) los mecanismos de activación de esta respuesta adquirida, recalando especialmente la colaboración necesaria entre todos los elementos del sistema inmunitario (innato y adquirido) para conseguir el objetivo primordial de la respuesta inmune: defendernos de agresiones extrañas, salvaguardando lo propio.

11.50-12.25. Hábitos de vida y sistema inmune

Ponente: Sonia Gómez Martínez. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. sgomez@ictan.csic.es

La dieta como conjunto de alimentos tanto líquidos como sólidos, no es la única responsable de la modulación del sistema inmune, sino que es necesario tener en cuenta otros factores que determinan el estilo de vida como son el estrés, horas de sueño, la actividad física, el sedentarismo y el tabaco, como determinantes sobre la salud. De hecho, hoy en día podemos encontrar fácilmente recomendaciones concretas en referencia a la salud y el bienestar para muchos de estos factores, por ejemplo, la abstinencia total del consumo de tabaco para todos los individuos independientemente de su género y edad, y la realización de pautas determinadas de actividad física adaptadas a la edad del individuo. El estrés, generado en las sociedades actuales está colaborando en el aumento de la incidencia de enfermedades asociadas a un estado de inflamación crónica, con su correspondiente efecto sobre la funcionalidad del sistema inmune. De hecho, el estrés provoca un estado de activación en el sistema inmune que

pasa a ser negativo cuando es de tipo crónico. Se ha demostrado también que la disminución de horas de sueño, algo habitual en la sociedad actual, se relaciona tanto con el aumento de infecciones como de enfermedades no infecciosas. Según algunos autores, la falta de sueño genera alteraciones del sistema inmune debido a la activación del eje de estrés y la liberación de cortisol, regulador bien conocido de la actividad inmune, aunque no se puede descartar que exista una relación directa entre el sueño y el sistema inmune, con los conocimientos actuales. Se cree que el sueño estimula la respuesta inmune específica (adaptativa), mientras que la vigilia parece favorecer las respuestas no específicas (inmunidad innata) mediada principalmente por los neutrófilos, monocitos y células asesinas naturales (NK). Por otra parte, la expresión y producción de moléculas como las citoquinas también parecen seguir un patrón circadiano que se puede sincronizar con el sueño y la vigilia. También se ha observado que el ejercicio físico induce cambios en el sistema inmune, tanto en sus componentes como en su funcionalidad. El efecto producido depende no solo del estado inicial del individuo sino del tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia y la duración del mismo. De hecho, la actividad física realizada de manera regular tiene un efecto estimulador de las defensas del organismo, siendo el ejercicio intenso un inmunosupresor. Hay que tener en cuenta, además, que un estilo de vida sedentario también se asocia a un estado inflamatorio alterado, generalmente relacionado con un aumento del contenido graso del individuo y una depresión del sistema inmune. Asimismo, el consumo de tabaco, ya sea de forma activa o pasiva, parece disminuir las defensas del individuo. Como conclusión, podemos decir que el mantenimiento de unos buenos hábitos de vida, como son el dormir las horas adecuadas, hacer actividad física de manera regular, además de ingerir una dieta equilibrada y suficiente, evitando un estilo de vida sedentario y el tabaco en nuestro día a día, colaboran a conseguir una mejor calidad de vida a corto, medio y largo plazo.

12.25-13.00. Evaluación de marcadores inmunológicos

Ponente: Ligia Esperanza Díaz. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. ldiaz@ictan.csic.es

La velocidad en el avance de las nuevas tecnologías hace que exista una imperiosa necesidad de conocer y ampliar los conocimientos sobre los nuevos métodos y técnicas que se aplican al estudio tanto de diferentes grupos celulares, como de diversos marcadores biológicos solubles que son parte de la respuesta inmunológica. En esta parte del curso se abordan diferentes metodologías aplicadas al estudio de la inmunonutrición para conocer su fundamento y aplicabilidad, destacando la importancia del uso de protocolos normalizados de trabajo, las normas de calidad, de seguridad y de protección. Las diversas técnicas actuales de laboratorio permiten el análisis de numerosos biomarcadores, con una mayor sensibilidad y especificidad, lo que permite la búsqueda de objetivos de

seguimiento con una alta eficacia, con un menor tiempo de análisis, en un mínimo volumen de muestra. Desde la cuantificación y detección de anticuerpos o antígenos específicos mediante interacciones antígeno-anticuerpo, la detección, identificación y cuantificación de células inmunocompetentes, la evaluación de la capacidad fagocítica y microbicida de los fagocitos, pruebas de estimulación linfocítica a mitógenos y a antígenos específicos, así como la cuantificación de la concentración de componentes individuales como parte de la valoración del estado nutricional, hasta la valoración nutricional a través de la dieta, así como el análisis de la composición corporal y el estudio de la actividad física, son todos compartimentos aislados de un todo que es el estudio de la Inmunonutrición. Finalmente, la elección de las diversas metodologías que serán parte de nuestra investigación en esta área, tendrán gran importancia para unos resultados fiables y de alta reproducibilidad. Sin embargo, la incorporación de algunas de estas técnicas resulta de un alto coste, no sólo desde el punto de vista de adquisición de los reactivos, sino también del mantenimiento e infraestructura.

MÓDULO II INMUNONUTRICIÓN

15.00-15.45. Nutrigenética. Bases y aplicaciones

Ponente: Alfredo Martínez. Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Universidad de Navarra. Pamplona. jalfmtz@unav.es

La obesidad es la principal causa de morbi-mortalidad en todo el mundo. El estado de salud es el resultado de la interacción entre factores ambientales y las características genéticas del sujeto. La nutrición personalizada se basa en el concepto de que los nutrientes pueden regular de manera diferente las funciones genéticas que varían entre individuos. Así, la nutrición personalizada depende tanto de las características genéticas y fenotípicas de cada persona como de sus gustos, aversiones o reacciones adversas a la comida, como intolerancias o alergias. El perfil genético tiene impacto sobre las funciones del organismo al influir en los procesos de absorción, metabolismo, excreción y lugares de acción.

La disponibilidad de los modernos enfoques «ómicos» y la descripción de nuevos biomarcadores basados en datos genómicos, además del conocimiento de la información genotípica, están promoviendo el desarrollo de aplicaciones nutrigenéticas. La genómica nutricional engloba la nutrición personalizada, mediante la detección de biomarcadores adecuados o en relación con los resultados dietéticos, o bien, caracterizar las necesidades de cada individuo. La aparición de variantes genéticas o SNPs, las cuales consisten en el reemplazo de una única base nitrogenada de un nucleótido del ADN, pueden afectar a la expresión genética alterando las necesidades nutricionales y el metabolismo de los nutrientes. Los SNPs de genes candidatos pueden interactuar con los micronutrientes y macronutrientes aportados por la ingesta dietética. Sin embargo, las diferencias interindividuales en la predisposición a la enfermedad y la utilización de

nutrientes dependen no solo de la secuencia del ADN (por ejemplo SNPs), sino también de factores epigenéticos que influyen en la expresión de los genes, como son la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas, el doblamiento de la cromatina y las acciones regulatorias del miARN. Al menos se han relacionado 100 genes con la obesidad y el metabolismo energético.

Las aplicaciones de la nutrigenética, basadas en la mayor o menor susceptibilidad de los pacientes para desarrollar obesidad o sufrir características del síndrome metabólico, constituyen un potencial instrumento terapéutico que puede facilitar al asesoramiento dietético en la atención primaria y en la prevención de la enfermedad de la población general. Se debe mejorar la interpretación de los análisis genéticos y la asecuribilidad de los gastos del consejo personalizado para aumentar el uso de las herramientas nutrigenéticas en la nutrición de precisión, siempre teniendo en cuenta el historial médico.

15.45-16.30. Interacción entre la nutrición y el sistema inmunitario

Ponente: Ascensión Marcos. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amarcos@ictan.csic.es

La Inmunonutrición o la interacción entre la nutrición y la inmunidad, es un área de conocimiento relativamente novedosa, además de ser una materia emergente y transversal que ayuda en la evaluación de cambios metabólicos y en la prevención de diversas patologías y sus consecuencias, por lo que en la actualidad existe un gran interés por estudiarla y desgranar su papel en campos como la preservación de la salud, mediación en la inflamación y en patologías como la oncología. Con el fin de mantener un buen estado de salud, el cuerpo humano desarrolla una serie de sistemas de defensa naturales pero muy complejos para protegerse de patógenos y factores ambientales nocivos que intentan invadir el organismo. Se ha denominado Inmunonutrición como las 4 “fes” por su interacción con la inmunidad, la infección, la inflamación y los procesos de daño tisular (en inglés, *injury*). Así es de todos conocidos, que existe multitud de agentes extraños que pueden atacar el organismo, como son microorganismos (bacterias, virus, parásitos) que podrían producir una infección; los alérgenos, por su parte, que se encuentran en los alimentos y determinadas sustancias del medio ambiente, pueden dar lugar a alergias de mayor o menor entidad, aunque en algunos casos, incluso pueden aumentar los índices de morbi-mortalidad. Por otro lado, somos conscientes de que cualquier situación de malnutrición, bien por defecto o por exceso, puede ocasionar una alteración importante del sistema inmunitario, como tiene lugar en el caso de las patologías relacionadas con los trastornos alimentarios o directamente con la obesidad. En este último aspecto, partiendo del conocimiento de que la obesidad viene definida como una inflamación de bajo grado, existe evidencia científica sobre el desarrollo de otros procesos inflamatorios, íntimamente relacionados con el sobrepeso y la obesidad,

como son las enfermedades cardiovasculares, alteraciones autoinmunes, y trastornos neurológicos, además de determinados tumores. Además, otros factores como la actividad física, el balance neuroendocrino, y en particular, las situaciones de estrés pueden ocasionar daño tisular (*injury*) que afectan la interacción nutrición-inmunidad en diversas patologías.

Asimismo, un papel importante en todo ello es el que adquiere la genética, y hasta qué punto el estilo de vida puede llevar a cambios en el metabolismo, solapando en ciertos aspectos lo que podría estar programado por los propios genes del individuo. Por último y no menos importante, sino en un contexto más novedoso aún, empieza a haber una gran expectativa sobre el papel que la microbiota puede jugar interaccionando con la genética, la nutrición y el sistema inmunitario, algo que hace dos décadas no se preveía su impacto en la salud y en la actualidad está generando una gran profusión de estudios de investigación. Vemos cómo diversas materias pueden aunarse y confluir en el estudio de la Inmunonutrición para desarrollar un mayor conocimiento y beneficiarnos así de posibles nuevas intervenciones y terapias que promuevan un mejor estado de salud.

16.30-17.15. Probióticos y sistema inmunitario. Mecanismos de actuación

Ponente: Gabriela Perdígón. Universidad de Tucumán. CONICET-Cerela. Tucumán. Argentina. gabrielaperdigon@yahoo.com.ar

El tracto gastrointestinal es un ecosistema microbiológicamente activo, donde la microbiota intestinal tiene funciones que son claves para promover la maduración del sistema inmunitario, que está en continuo diálogo con las células del sistema inmune mucoso manteniendo mecanismos de activación/regulación. Hay bacterias que ingresan por vía oral y pueden formar parte de los alimentos (yogur, leches cultivadas, quesos, y otros alimentos no lácteos), que actúan de manera beneficiosa sobre el huésped. Estos microorganismos se denominan probióticos, con gran relevancia en los últimos tiempos, lo que ha llevado a analizar su efecto en el huésped sano y en grupos de riesgo. Los microorganismos probióticos, que ingresan al organismo, pueden influenciar el comportamiento del Sistema Inmune Mucoso y Sistémico por medio de señales que comienzan desde la célula epitelial intestinal (CEI), activando las células inmunes asociadas al intestino. La naturaleza del diálogo entre las células inmunes para generar una respuesta sistémica no es totalmente conocida, pero es irrefutable el hecho de que las bacterias probióticas, administradas oralmente, modulan la actividad inmune de la mucosa intestinal y la inmunidad sistémica mediante la red de señales mediadas por citoquinas que son los mensajeros biológicos de la inmunidad. En estudios empleando al ratón como modelo experimental demostramos, por microscopía electrónica de transmisión, que los lactobacilos probióticos pueden interactuar con la célula epitelial intestinal (CEI). La interacción de probióticos con CEI activa la respuesta produciendo citoquinas (IL-6, IL-10 y TGF- β) en niveles

superiores a los inducidos por la microbiota comensal. Las bacterias probióticas o leches fermentadas con estos microorganismos aumentan el número de células caliciformes y células de Paneth con producción de mucus y sustancias antimicrobianas, respectivamente. En la lámina propia del intestino se incrementan el número de células IgA+ y la población T CD4+ y CD8+, con la consecuente producción de citoquinas, la expresión de receptores de superficie como los receptores TLR, la actividad microbicida en células distantes de intestino como macrófagos peritoneales y esplénicos. Todo ello da lugar a la protección frente a patógenos y la inducción de un aumento del ciclo de células secretoras de IgA a nivel de bronquios y glándula mamaria. También influyen la celularidad del timo, siendo su principal mecanismo de acción favorecer la liberación de proteínas reguladoras modulando los factores transcripcionales de activación y manteniendo la homeostasis intestinal. Esta evidencia ha llevado a la búsqueda de adyuvantes orales que favorezcan la respuesta inmune sistémica y de mucosas, poniendo énfasis en los probióticos. Si bien se ha avanzado mucho en el conocimiento de cómo estas bacterias estimulan el sistema inmune, su empleo en la prevención de enfermedades está limitado sólo a aquellos casos en los que se ha probado su efecto en personas en estudios aleatorizados y doble ciego. La actividad inmunomoduladora de estos microorganismos es todavía motivo de controversia, sobre todo en desnutrición, donde existe un gran deterioro de la barrera intestinal y donde la administración de bacterias viables podría constituir un factor de riesgo para la translocación bacteriana. De ahí que, en el momento actual se siga validando el empleo de paredes celulares de microorganismos probióticos como adyuvante oral para grupos de riesgo. Los estudios sobre mecanismos de acción constituyen el soporte científico de su inocuidad, para su validación en clínica y el empleo de probióticos en humanos.

17.15-18.00. Prebióticos: estructura y funcionalidad

Ponente: Alfonso Clemente. Estación Experimental del Zaidín (EEZ). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Granada.
alfonso.clemente@eez.csic.es

La disponibilidad de nutrientes ejerce un papel regulador fundamental sobre la composición y metabolismo bacteriano del tracto gastrointestinal. En este sentido, existe un interés creciente por parte de la comunidad científica en la identificación de ingredientes funcionales resistentes al proceso digestivo con capacidad de modular la microbiota intestinal. Un mecanismo clave por el cual se considera que los prebióticos ejercen beneficios para la salud humana es la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), tales como acetato, propionato y butirato, consecuencia del proceso fermentativo de la microbiota intestinal, el cual ocurre principalmente en el colon y bajo condiciones anaeróbicas. Estos SCFA presentan actividad antimicrobiana, reducen el pH intestinal y excluyen a bacterias potencialmente patógenas, ejerciendo un papel modulador en numerosas

actividades metabólicas e inmunológicas del organismo. Los prebióticos más estudiados son los oligosacáridos presentes en la leche materna (HMO), los fructanos, los galacto-oligosacáridos (GOS) y la lactulosa, avalándose sus propiedades beneficiosas mediante estudios de intervención en humanos. En general, los prebióticos constituyen mezclas complejas de carbohidratos que difieren en la identidad de sus unidades monoméricas, el grado de polimerización y tipo de enlace. En estudios preclínicos y clínicos llevados a cabo con carbohidratos prebióticos se ha demostrado su papel en la mejora de la función intestinal, favoreciendo la resistencia a la colonización por patógenos, mejorando la integridad de la mucosa epitelial y la absorción mineral; incluso recientemente, se ha demostrado que pueden presentar propiedades anticancerígenas y moduladoras del sistema inmune.

MARTES DÍA 29 ENERO

MÓDULO III INMUNONUTRICIÓN Y PATOLOGÍAS

9.00-9.45. Desnutrición y acción del timo

Ponente: Wilson Savino. Instituto Oswaldo Cruz. Miembro titular de la Academia Brasileña de Ciencias. Brasil. savino.w@gmail.com

El timo, glándula donde se desarrollan los linfocitos T, es una diana de la malnutrición secundaria a la deficiencia proteico-calórica. Se desencadena una atrofia tímica grave, como resultado de una apoptosis masiva de timocitos (que afecta especialmente a la subpoblación de células CD4+CD8+ inmaduras) y una disminución de la proliferación celular. El microambiente del timo (el compartimento no linfóide que dirige el desarrollo de células T dentro del timo) también se ve afectado por la malnutrición: se han observado cambios morfológicos en las células epiteliales del timo, junto con un descenso de la producción de hormonas tímicas y un aumento del contenido intraglandular de proteínas extracelulares. También se pueden observar cambios profundos en el timo en casos de deficiencias de vitaminas y elementos traza. El timo también experimenta cambios en el transcurso de enfermedades infecciosas agudas, incluyendo atrofia grave, principalmente debida a la depleción de células CD4+CD8+, menor proliferación de timocitos, densificación de la red epitelial y aumento de los contenidos de la matriz extracelular, con las consiguientes alteraciones en la migración y exportación de los timocitos. Es importante destacar que, en individuos desnutridos que sufren una infección aguda, los cambios en el timo son aún más graves. En conclusión, el timo es diana de varias condiciones de malnutrición así como de infecciones agudas. Estos cambios están relacionados con una respuesta inmune periférica afectada, observada tanto en individuos malnutridos como con infecciones. Por ello, las estrategias que inducen el reabastecimiento del timo deberían ser consideradas como adyuvantes terapéuticos para mejorar la inmunidad en casos de malnutrición y/o enfermedades infecciosas agudas.

9.45-10.30. Un ejemplo claro de la malnutrición en el mundo: Trastornos alimentarios

Ponente: Esther Nova. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. enova@ictan.csic.es

Es un hecho conocido que el sistema inmune, al igual que todos los sistemas y órganos corporales de las pacientes con anorexia nerviosa sufre adaptaciones a sus bajas ingestas. La leucopenia es un hallazgo frecuente en anorexia nerviosa restrictiva y más aún la linfocitosis relativa, un aumento del porcentaje de linfocitos sin alteración del número total de linfocitos respecto a los valores normales. Los resultados descritos en diversos estudios muestran valores normales de linfocitos B y no son del todo coincidentes para los linfocitos T que o bien son normales o más bajos que en controles sanas. En el estudio de seguimiento de pacientes con anorexia nerviosa ANABEL, llevado a cabo en el hospital Niño Jesús de Madrid, han participado 40 pacientes con AN restrictiva (ANR), 9 pacientes con AN purgo-bulímica (ANP) y 17 pacientes con diagnóstico de TCANE, todas en su primer episodio. La población de estudio, de forma global, muestra linfocitosis relativa, y aunque por grupos es significativa solamente en el grupo ANR, se asocia en modelos de regresión con el grado de malnutrición de las pacientes independientemente del subtipo diagnóstico.

Respecto al análisis de la distribución y recuento de linfocitos, se encontró de forma global un aumento del porcentaje de CD4+ respecto a controles sanas, que afecta en particular al porcentaje de CD4+ naïve, y un descenso del porcentaje de CD8+, que afecta en particular a los CD8+ memoria. El comportamiento es similar entre los distintos grupos diagnósticos. En cuanto a los valores absolutos de linfocitos circulantes, destaca de forma global un descenso del número de linfocitos CD8+, que afecta exclusivamente a los CD8+memoria, y también un descenso muy significativo de células NK. Hay que destacar por tanto normalidad en todos los grupos en el número de linfocitos T CD4+ y linfocitos B. Los análisis de regresión realizados pusieron de manifiesto que la pérdida de peso (Z-score IMC), independientemente del subtipo diagnóstico, es el factor más relacionado con la linfocitosis relativa y con la prioridad de mantener el número de linfocitos T CD4, a través de una producción aumentada de linfocitos T naïve. La leptina en plasma tiene un papel clave como mediador de este efecto, ya que la asociación negativa con el porcentaje de linfocitos es muy significativa. Los niveles de citoquinas y adipoquinas en plasma en pacientes con TCA se han encontrado alterados en casi todos los estudios publicados. Las alteraciones descritas, de diversa índole, comprenden: 1) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en plasma de pacientes con AN, 2) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en cultivos no estimulados, 3) disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias en la respuesta in vitro frente a mitógenos, 3) disminución de los niveles de leptina en

plasma, 4) aumento de los niveles de adiponectina, 5) alteración en el acoplamiento temporal de producción de cortisol y leptina. La explicación que se acepta sobre estos hallazgos es que las células inmunológicas tienen una estimulación aumentada en situación basal y no son capaces de responder adecuadamente a un estímulo adicional, como el que supone un mitógeno o en su caso una infección por patógeno. La alteración en los mecanismos de retroregulación de cortisol sobre citoquinas impedirían la respuesta normal de fase aguda y explicaría la dificultad de las pacientes para desarrollar las respuestas de infección con sus síntomas típicos, como la fiebre. Leptina y adiponectina son moléculas secretadas mayoritariamente en tejido adiposo. La primera está implicada en control de peso y balance energético, entre otras funciones, y la segunda en control de peso y sensibilidad a la insulina. La leptina aumenta de forma aguda en respuesta a infección por patógeno y es capaz de potenciar la respuesta inflamatoria, mientras la adiponectina ejerce una regulación negativa de funciones inmunes. Para ambas adipoquinas se ha sugerido un papel como mediadoras de la alteración en la producción de citoquinas proinflamatorias en AN. En nuestro estudio, el análisis global de las adipoquinas sin distinguir entre grupos diagnósticos, mostró valores iniciales de leptina disminuidos frente a controles y valores de adiponectina elevados, que se elevan aún más al mes de tratamiento, coincidiendo con resultados observados anteriormente en otros trabajos publicados. La realimentación tiende posteriormente a normalizar los valores de adipoquinas, aunque sin llegar a los valores controles. No hay grandes cambios en subpoblaciones linfocitarias a los 6 y 12 meses de tratamiento en comparación con los valores de las pacientes cuando ya han estado un mes en realimentación y tratamiento. También hemos analizado los valores de parámetros inmunológicos en pacientes con AN que al año de seguimiento siguen en remisión y aquellas que están en recaída, juzgándolo tanto por recuperación antropométrica como por puntuación de test psicológicos, uso de medicación y recuperación de los ciclos menstruales. Obtuvimos que diversos biomarcadores como leptina, cortisol, linfocitos CD4+ (%), entre otros, muestran un patrón de evolución distinto en pacientes que tienen buena y pobre respuesta al tratamiento, respectivamente, y por tanto podrían constituir biomarcadores de elección para ayudar a discriminar pacientes que necesitan adaptaciones del protocolo de intervención. Los estudios que hemos llevado a cabo en pacientes con anorexia y bulimia nerviosa han puesto de manifiesto que el periodo que transcurre desde el comienzo de la enfermedad hasta su diagnóstico, así como hasta la puesta en marcha de un tratamiento adecuado, son determinantes del nivel de comorbilidad psiquiátrica y la evolución. Con posterioridad al análisis de los datos obtenido en nuestro estudio, trataremos de indagar en las conexiones que relacionan neurotransmisores y hormonas del control del apetito y el balance energético con la situación inmunológica y por otro lado, con la evolución de los indicadores de estado psicológico a lo largo del

tratamiento en este grupo de pacientes que comparten el hecho de estar en su primer episodio. Agradecimientos: Este proyecto, dirigido por la Dra. Montserrat Graell, Jefe de Psiquiatría Infantil del Hospital Niño Jesús de Madrid, se ha llevado a cabo con la ayuda del Ministerio de Sanidad (FIS PI08/1832) y la Fundación Alicia Koplowitz.

10.30-11.15. Obesidad e inflamación

Ponente: Sonia Gómez-Martínez. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. sgomez@ictan.csic.es

El estilo de vida de las sociedades actuales, en el que se ha disminuido la actividad física y se ha aumentado el tiempo de actividades sedentarias, junto al consumo de dietas desequilibradas en las cuales se ingiere gran cantidad de alimentos de gran densidad energética, ha influido en el aumento de la incidencia de obesidad en todo el mundo y en todas las etapas etarias. Esta situación ha provocado un aumento en el riesgo a sufrir determinadas patologías asociadas a la obesidad como son la diabetes, el cáncer y las alteraciones cardiovasculares. Es aceptado por todos, que el exceso de tejido adiposo incide negativamente en el metabolismo del individuo, ya que promueve una liberación hormonal alterada, lo que incide negativamente sobre distintos sistemas como son el inmunitario e incluso el nervioso. Por otra parte, se ha observado además que la obesidad se asocia por sí misma a un mayor riesgo a padecer infecciones, reacciones alérgicas y a una respuesta disminuida a las vacunas, a la vez que se relaciona con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que se ve reflejado en el aumento de algunos biomarcadores, como la proteína C-reactiva, los factores de complemento C3 y C4 y la concentración de citoquinas pro-inflamatorias (ejem: TNF- α , IL-1 β e IL-6). En las últimas décadas incluso se ha comprobado que existe una disbiosis que marca el desequilibrio de las bacterias que conforman la microbiota en la obesidad y que esta puede interactuar con los biomarcadores inmunológicos, endocrinos y neurológicos más clásicos utilizados para detectar situaciones de malnutrición, como es el caso de la obesidad, que en muchas ocasiones viene acompañada de un déficit generalizado de micronutrientes. Para terminar nos gustaría indicar que en la actualidad se está valorando cómo los estilos de vida pueden llegar a contrarrestar la predisposición genética a la obesidad, a pesar de ser esta un factor muy importante a tener en cuenta en el desarrollo de la misma.

11.30-12.15 Dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable

Ponente: Francesc Casellas. Unidad de Atención Crohn-Colitis (UACC). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. fcasellas@vhebron.net

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo caracterizado por dolor abdominal relacionado con un cambio en la frecuencia o la consistencia de las deposiciones. Su importancia radica en su elevada prevalencia, su impacto en la calidad de vida de

los pacientes y la inexistencia de un tratamiento curativo. La etiopatogenia del SII no está bien establecida, pero se han implicado diferentes factores como la microbiota intestinal, la motilidad intestinal, la sensibilidad visceral, los neurotransmisores reguladores del sistema nervioso entérico, las intolerancias alimentarias, etc. La mayoría de pacientes consideran que sus síntomas de SII son provocados por algún alimento, lo que motiva que muchos de ellos asocien la ingestión de algunos alimentos con la aparición de síntomas como la distensión o el dolor abdominales. Como consecuencia de ello más de la mitad de los pacientes con SII restringen el consumo de algunos tipos de alimentos. Cada vez es más extendida la práctica de exclusiones alimentarias, algunas muy drásticas, puesto que afectan incluso alimentos básicos. La exclusión de oligosacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, lo que se denomina FODMAP (por sus siglas en inglés), está muy extendida entre los pacientes con SII puesto que los FODMAP en la luz del colon son hidrolizados produciendo gas. Parece que una dieta baja en FODMAP se relaciona con una mejoría significativa del dolor, la distensión y la frecuencia de la defecación. Hasta casi un 5 % de pacientes con SII pueden tener una enfermedad celíaca de base, por lo que en los pacientes con SII y diarrea se recomienda excluir la enfermedad celíaca y valorar la exclusión controlada del gluten. La malabsorción de lactosa no es más frecuente en el SII que en la población general, pero muchos de estos pacientes atribuyen sus síntomas al consumo de lácteos. En este caso se recomienda su exclusión y su posterior reintroducción hasta los niveles que no produzcan síntomas.

12.15-13.00. Dieta sin gluten en pacientes celíacos

Ponente: Isabel Polanco Allué. Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. ipolanco@telefonica.net

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad, con afectación de múltiples órganos y sistemas, y a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la enfermedad difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en población pediátrica diagnosticada dentro de los primeros años de vida. En fases más avanzadas, el desarrollo de la enfermedad en la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. La presentación clínica de la EC en el adulto es heterogénea y depende, entre otros factores, de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas. La presencia de anticuerpos circulantes específicos, cuando el paciente esté consumiendo gluten, y su desaparición tras suprimirlo de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero

no un criterio diagnóstico suficiente per se. Salvo en pacientes pediátricos muy concretos, el diagnóstico requiere una biopsia duodenal que muestre los hallazgos clásicamente descritos para la EC: aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, así como una respuesta clínica y humoral favorable a la retirada del gluten de la dieta. Una dieta estricta, basada en alimentos frescos, lo menos procesados posible, que en su origen no contienen gluten, como son: carnes, pescados, huevos, leche y derivados, frutas, verduras y hortalizas, legumbres y los cereales que no tienen gluten (maíz, arroz, mijo y sorgo), combinándolos entre sí de forma variada y equilibrada, conduce a la desaparición de los síntomas, normalización de las pruebas serológicas y resolución de las lesiones histológicas en la gran mayoría de los pacientes. Además, esta dieta por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbi-mortalidad a largo plazo. Si la dieta es variada y equilibrada, no tienen por qué conllevar carencias nutricionales. Sin embargo, al eliminar el gluten de la dieta, se dejan de consumir algunos productos que son ricos en fibra. Por este motivo la dieta sin gluten es normalmente baja en fibra vegetal o residuos y con frecuencia comporta una alteración del ritmo intestinal con tendencia al estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta. Subsancarlo es sencillo con un mayor consumo de legumbres, hortalizas y frutas. Los productos manufacturados como salsas, caldos preparados, helados, embutidos, golosinas, postres, etc., aunque en origen partan de ingredientes sin gluten, siempre tienen riesgo, ya que en su proceso de fabricación se puede producir una contaminación accidental con otros ingredientes que contienen gluten, al compartir las líneas de producción, de embalaje, etc. Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con el objetivo de vigilar y valorar su evolución de los síntomas y cumplimiento de la dieta y controlar el crecimiento en los niños. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de autoanticuerpos y/o tienen lesión duodenal persistente.

15.00-15.45. Inflamación en las enfermedades crónicas degenerativas: cuidados de enfermería en pacientes con soporte de nutrición parenteral domiciliaria (NPD)

Ponente: Rosa Ana Asbaugh. Servicio de Enfermería. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. rashbaughe@gmail.com

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) es una modalidad de soporte nutricional que permite la administración de las soluciones de nutrición parenteral en el propio domicilio del paciente. Desde su aparición, este tratamiento ha permitido mantener con vida a pacientes con fallo intestinal, sin el cual habrían fallecido. La NPD fue desarrollada en EEUU a finales de los años 60, siendo difundida a Europa a finales de los 70. En España, aunque

la NPD se viene utilizando desde 1985, los primeros datos generales de esta actividad surgen tras la creación del grupo NADYA de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) en el año 1992. Desde entonces y gracias a la desinteresada colaboración de los miembros de las Unidades Clínicas responsables de estos enfermos, se han podido publicar datos anuales de la frecuencia de uso, indicaciones, complicaciones y otros aspectos de la NPD

Ideas claves:

- La nutrición parenteral es una forma de soporte nutricional que consiste en la administración intravenosa de nutrientes.

- Está indicada, sobre todo, cuando el tracto digestivo no es funcional o cuando éste no es suficiente para cumplir requerimientos metabólicos del paciente.

- Pese a ser beneficiosa en la mayoría de las ocasiones, en algunos pacientes aporta más riesgos que beneficios, por lo que estaría contraindicada.

- Es muy importante seleccionar adecuadamente en la práctica clínica los sujetos que pueden beneficiarse de esta modalidad de apoyo nutricional.

- Puede ser central, si se infunde a través de un acceso venoso central, o periférica, si se infunde a través de un acceso venoso periférico.

- La administración por una vía venosa central es la forma preferida para la nutrición parenteral, ya que permite osmolaridades elevadas, sin riesgo de flebitis del acceso.

- Presenta numerosas aplicaciones en diversas situaciones patológicas.

- Los pacientes con nutrición parenteral requieren un seguimiento estrecho para ajustar la composición y volumen de la misma en función de la evolución de la enfermedad subyacente y descartar complicaciones asociadas.

- En los casos en los que el tracto gastrointestinal no sea suficiente para abarcar las necesidades calórico-proteicas del paciente, se podría utilizar una nutrición parenteral complementaria.

15.45-16.30. Papel de los flavanoles del cacao en la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas

Ponente: M. Ángeles Martín. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amartina@ictan.csic.es

En las últimas décadas, la prevalencia global de la diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas convirtiéndose en un problema sanitario de gran envergadura, debido fundamentalmente a la gran importancia de sus complicaciones asociadas. El aumento patológico de los niveles de glucosa en sangre que caracteriza a esta enfermedad provoca un grave daño oxidativo en numerosos órganos y tejidos, destacando su impacto altamente negativo sobre el sistema vascular. De hecho, desde hace unos años, la diabetes aparece en la lista

de las 10 principales causas de muerte como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares que la acompañan.

En este sentido, la intervención nutricional sigue siendo la aproximación más eficaz para prevenir o frenar el progreso de la diabetes y sus complicaciones al menor coste. En particular, determinados antioxidantes naturales de la dieta, como los polifenoles, han demostrado numerosos efectos beneficiosos frente a diversos factores de riesgo cardiovascular ligados a la obesidad y al síndrome metabólico que acompañan frecuentemente a esta patología. Este es el caso de los flavanoles del cacao que por sus reconocidos efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti diabéticos son capaces de retardar la progresión del daño por estrés oxidativo en la diabetes. Igualmente, los resultados más recientes parecen sugerir que estos compuestos bioactivos de la dieta pueden ayudar a prevenir las alteraciones vasculares que ocurren en la situación pre-diabética y diabética y por tanto retrasar la aparición de las importantes complicaciones asociadas a esta enfermedad.

16.30-17.15. Polifenoles y sistema inmunitario

Ponente: Francisco José Pérez-Cano. Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. franciscoperez@ub.edu

Los flavonoides son productos del metabolismo secundario de las plantas que se ingieren con una dieta rica en frutas, verduras, té, cacao y vino. Además de los conocidos efectos antioxidantes y antiinflamatorios, los flavonoides poseen una importante acción inmunoreguladora. Actúan tanto en la respuesta inmunitaria innata, modulando la acción de NK, macrófagos y mastocitos, como en la respuesta inmunitaria adquirida, desde la presentación antigénica hasta la formación de los linfocitos efectoros y la secreción de citoquinas y anticuerpos. Además, los flavonoides también interactúan con la microbiota intestinal. Existen numerosas evidencias de sus efectos y mecanismos de acción obtenidos de estudios in vitro y preclínicos. Sin embargo, las evidencias de los efectos inmunomoduladores de los flavonoides en humanos son escasas y por ello, se necesitan más estudios observacionales en poblaciones de riesgo, así como estudios de intervención nutricional.

17.15-18.00. Vitamina D y diabetes tipo 2

Ponente: Roxana Valdés-Ramos. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. México. roxana_valdes_ramos@hotmail.com

La pre-vitamina D es sintetizada en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por exposición a la luz UV, siendo transportada por su proteína fijadora y convertida en 25-hidroxivitamina D, principalmente en el hígado, aunque tanto el intestino y los riñones también la pueden convertir. Durante muchos años, se pensaba que la exposición al sol, en los países con cantidades adecuadas de luz solar, era suficiente para garantizar la conversión de la vitamina D. Sin embargo, actualmente se sabe que hay muchas

personas, tanto en países con luz solar como en los que no la tienen en grandes cantidades, cursan con deficiencias subclínicas de vitamina D, que pueden estar causando efectos en sistemas distintos al óseo. Se sabe que la vitamina D regula la homeostasis de calcio y fósforo; actúa en la diferenciación y proliferación celular, además de la función de la glándula paratiroides. Prácticamente todas las células del organismo presentan receptores de vitamina D, aunque su función más conocida es en relación a la salud ósea, interviniendo en la mineralización. En el sistema inmunitario, la vitamina D promueve la activación de las células Th1 para la inmunidad innata y las células Th2 para la producción de citoquinas antiinflamatorias y la supresión de linfocitos B. La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ha sido considerada la pandemia del siglo XXI, ya que según la OMS, en 2016 había más de 422 millones de personas con diabetes tipo 2 en el mundo. Un número importante de pacientes con DMT2 no controlan adecuadamente sus concentraciones de glucosa, por lo que tienen la posibilidad de desarrollar complicaciones, las cuales están relacionadas tanto con el proceso inflamatorio como con la generación de estrés oxidantes, que ocasionan daños a nivel del endotelio vascular. La vitamina D está involucrada en la homeostasis del metabolismo de la glucosa, tanto a nivel de la producción de insulina, como en la expresión de los receptores de la misma y por ende en la utilización de la glucosa.

Se ha observado que la suplementación con vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 modifica la producción de adipocinas y citoquinas proinflamatorias, mejorando el metabolismo de la glucosa.

MIÉRCOLES DÍA 30 ENERO

9.00-9.45. Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación

Ponente: Javier Fontecha. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. j.fontecha@csic.es

Entre los alimentos disponibles en una dieta mediterránea, es conocido que los lácteos incorporan un excelente balance entre los constituyentes mayoritarios (proteínas, grasa, carbohidratos, minerales, vitaminas, etc.) y el contenido en calorías. Por ello, en general, hay consenso entre la comunidad científica en cuanto a la importancia de los lácteos en la nutrición, en el marco de una dieta variada y equilibrada. No obstante, este consenso no se mantiene al considerar la grasa láctea, por su elevado contenido en ácidos grasos saturados. Sin embargo, aunque la ingesta de lácteos completos (con toda la grasa) se ha asociado negativamente con niveles más elevados de LDL colesterol, igualmente se asocia de forma positiva con aumentos en los niveles de HDL colesterol. Por ello, estudios recientes de meta-análisis de ensayos clínicos, no han confirmado que el consumo de productos lácteos enteros aumente el riesgo cardiovascular, en adolescentes o adultos sanos.

9.45-10.30. Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

Ponente: Philip Calder. Unidad Académica de Desarrollo Humano y Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Southampton. Reino Unido. P.C.Calder@soton.ac.uk

La inflamación es una condición que contribuye al desarrollo de enfermedades en el ser humano. Implica multitudes de diversos tipos de células, mediadores químicos e interacciones. Los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos omega-3 (n-3) que se encuentran en el pescado graso y en suplementos de aceite de pescado. Estos ácidos grasos son capaces de inhibir parcialmente un gran número de aspectos de la inflamación, incluyendo la quimiotaxis leucocitaria, la expresión de moléculas de adhesión y las interacciones de adhesión endotelial de los leucocitos, la producción de eicosanoides como las prostaglandinas y los leucotrienos procedentes de los ácidos grasos omega 6 (ácido araquidónico) y la producción de citoquinas de inflamación. Además, los EPA dan lugar a un aumento de eicosanoides que a menudo tienen una menor potencia biológica que los producidos a partir del ácido araquidónico. Los EPA y DHA aumentan el sistema antiinflamatorio, mediante mediadores que resuelven la inflamación, denominados resolvinas, protectinas y maresinas. Los mecanismos mediante los cuales se producen acciones antiinflamatorias de los ácidos grasos n-3 de origen marino incluyen la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas celulares alteradas, la interrupción de las balsas lipídicas, la inhibición de la activación proinflamatoria del factor de transcripción nuclear kappa B, reduciendo así la expresión de los genes inflamatorios, la activación del receptor activado proliferador de peroxisomas del factor de transcripción antiinflamatorio y la unión al receptor GPR120 ligado a la proteína G. Estos mecanismos están interrelacionados, aunque todavía no se conocen en toda su extensión y necesitan más investigación. Los experimentos en animales demuestran beneficios de los ácidos grasos omega 3 marinos en un gran número de modelos animales en condiciones inflamatorias. Los ensayos en humanos demuestran también beneficios de los ácidos grasos omega 3 por vía oral en algunas patologías inflamatorias. Actualmente hay un gran interés en conocer si estos efectos de los ácidos grasos omega 3 de origen marino pueden ser de utilidad para controlar la inflamación crónica de bajo grado.

10.30-11.15. Ácidos grasos poliinsaturados omega 6

Ponente: Laurence Harbige. Universidad Metropolitana de Londres. Reino Unido. laurenceharbige1@sky.com

Debido principalmente al papel clásico de los eicosanoides en la inflamación temprana, el paradigma de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (PUFAs) sean proinflamatorios no deja de ser paradójico, a pesar de su papel protector como antioxidante o debido a una ingesta excesiva. No existe evidencia científica *in vivo* que

permita afirmar de forma general que los PUFAs omega-6 sean proinflamatorios. Se han demostrado en estudios realizados en modelos animales de autoinmunidad e inflamación crónica con artritis reumatoide (AR) y esclerosis múltiple (EM), efectos protectores de los PUFAs omega-6, particularmente el γ -ácido linolénico (GLA, 18:3 n-6). En análisis repetidos de ensayos clínicos con suplementación de ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) en EM se ha observado una menor gravedad en la recaída y en pacientes levemente afectados, una reducción en la progresión de la enfermedad. Además, otros ensayos clínicos recientes en EM usando GLA, solo o en combinación con otros ácidos grasos, han demostrado efectos clínicos beneficiosos. Del mismo modo, se ha visto un efecto similar en ensayos clínicos suplementando con GLA en AR. En estudios experimentales con roedores y primates no humanos se ha demostrado una reducción en las lesiones ateroscleróticas y la protección cardiovascular por parte de los PUFAs omega-6. Asimismo, varios metaanálisis y los hallazgos del estudio EPIC-Norfolk muestran que los PUFAs omega-6 reducen el riesgo de padecer enfermedades coronarias, aunque algunos estudios no han observado asociaciones. Los mecanismos de acción propuestos sobre la actividad de los PUFAs omega-6 incluyen la reducción de la expresión de las siguientes moléculas proinflamatorias, como TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 α e ICAM-1, así como la regulación positiva antiinflamatoria de TGF- β . Estos efectos parecen estar mediados por la unión de factores de transcripción nucleares como PPAR y/o a través de la vía metabólica de eicosanoides como PGJ2, LXA4, PGE1, PGE2 y PGI2, los cuales pueden mediar la regulación inmunitaria, antiinflamatoria y los efectos tipo resolución. En conclusión, se requiere un cambio de paradigma para apreciar completamente el complejo papel de los PUFAs omega-6 en la inflamación, la autoinmunidad y la enfermedad.

Conflicto de interés: el autor es inventor de patentes para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

11.30-12.15. Lactancia materna e inmunología

Ponente: Cristina Campoy. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. ccampoy@ugr.es

La leche materna humana (LMH) es la nutrición preferida para los bebés durante los primeros meses de vida. Los beneficios incluyen aspectos nutricionales, psicológicos, económicos, ecológicos e inmunológicos, así como comodidad y prontitud a la hora de dar de comer al bebé. La LMH es un biofluido extremadamente complejo y altamente dinámico, que se reconoce como la única alimentación capaz de satisfacer las necesidades del bebé mediante el aporte de macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas), así como numerosos componentes bioactivos y elementos interactivos (factores de crecimiento, hormonas, citoquinas, quimioquinas y compuestos antimicrobianos). La composición de la LMH varía dependiendo de la genética, la edad de la madre, la etnicidad, el IMC materno, la ganancia ponderal durante la

gestación, el tipo de parto, el peso del neonato, los factores de exposición (ej., dieta, medioambiente, y estilo de vida), la edad del bebé, la etapa de lactancia, la duración de la lactancia, el tiempo desde la última toma de leche materna en un determinado día, la variación dentro del día.

La presencia de estos factores bioactivos en la LMH juega un papel preponderante en el desarrollo del sistema inmune temprano del bebé, la microbiota intestinal, y otras muchas consecuencias que tienen lugar después en la edad adulta. Estos factores son capaces de inhibir la inflamación, mejorando la producción de anticuerpos específicos, incluyendo compuestos como el factor de activación plaquetar (PAF)-acetilhidrolasa, antioxidantes, interleuquinas (IL)-1, 6, 8 y 10, el factor de transformación del crecimiento (TFG), inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI) y defensina 1.

La leche materna también contiene factores con el potencial de mediar la diferenciación y el crecimiento de las células B, incluyendo concentraciones altas de la molécula de adhesión intracelular 1 y la molécula de adhesión vascular 1, y las concentraciones más bajas de S-selectina soluble, L-selectina y CD14. Además, la LMH tiene receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores Toll-like (TLR-2 y TLR-4), proporcionando el reconocimiento microbiano eficiente, y trabajando en la sinergia con el co-receptor CD14 y el CD14 soluble, que son factores cruciales en el reconocimiento de microorganismos en el tracto respiratorio y el intestino del neonato. La respuesta reducida de TLR-2 al nacimiento facilita el establecimiento normal de microbiota beneficiosa como las Bifidobacterias.

La LMH también contiene muchas proteínas bioactivas que tienen alguna resistencia ante la proteólisis completa durante la digestión, reteniendo una estructura intacta capaz de ejercer bioactividades en el tracto gastrointestinal del neonato; entre ellos la IgA secretora (IgAs), lactoferrina, y la lisozima están presentes en cantidades significativas en las heces de los bebés amamantados. Otras proteínas bioactivas como la α -lactoalbúmina, osteopontina, la lipasa dependiente de la sal biliar (BSDL), haptocorrina, α 1-antitripsina, β -caseína, κ -caseína o glóbulos de grasa de leche (MFG), tienen importantes funciones. Otros componentes bioactivos presentes en la LMH incluyen las bacterias probióticas y los oligosacáridos prebióticos que originan el desarrollo de la microbiota infantil, lo que contribuye al metabolismo del huésped, la inmunidad y la salud a lo largo de la vida.

Los oligosacáridos de la leche humana son carbohidratos complejos que son muy abundantes en la leche humana. Otros componentes bioactivos son de nitrógeno no proteicos (urea, creatinina, carnitina, aminoácidos libres, nucleótidos, poliaminas) y lípidos (triglicéridos, glicerosfolípidos, esfingomiélin, colesterol o gangliósidos). Algunos componentes de la leche materna han sido utilizados como posibles dianas para posterior investigación incluyendo el factor de transformación del crecimiento (TGF)- β , IL-10, eritropoyetina, lactoferrina, ciertos ácidos grasos y

hormonas relacionadas con la inflamación como la leptina.

Las dificultades para evaluar con exactitud la composición de la leche materna (ej., el tiempo de recogida de la muestra), dificulta esfuerzos para aclarar el verdadero valor de estos efectos. Además, la estructura de la leche materna humana y la función biológica de sus componentes no está bien estudiada. El desarrollo de las ciencias ómicas (metabólica, lipídica, proteómica) establece el progreso para identificar nuevos componentes de la LMH en concentraciones extremadamente bajas. Por ello, los análisis integrales de los compuestos capaces de identificar el rendimiento de los metabolitos de LMH, garantizan la investigación sobre las funciones biológicas.

12.15-13.00. Leches infantiles: Innovaciones y evidencias en sus implicaciones con el sistema inmune

Ponente: Montserrat Rivero. Grupo Ordesa. Barcelona. mrivero001@cofb.net

En este curso se lleva a cabo una revisión exhaustiva del papel de la Inmunonutrición en la salud y el bienestar, desde muchos de los factores tanto nutricionales como inmunológicos, la microbiota y sus interacciones. Esta ponencia es eminentemente científico-práctica y de ahí su interés, ya que vemos la constante innovación en la composición de las leches infantiles y sus últimos grandes avances basados en las evidencias científicas. Los objetivos de las leches infantiles son: Lograr el crecimiento y desarrollo óptimos del recién nacido, la tolerancia digestiva, la protección inmunológica frente a las infecciones víricas especialmente por rotavirus y patógenos bacterianos, la prevención de los cólicos y las alergias, así como la contribución al desarrollo cognitivo y visual óptimo del recién nacido. Iniciamos la exposición viendo la evolución de las leches infantiles en los últimos años y los nuevos ingredientes de los que hoy se dispone para las nuevas formulaciones. Vemos cómo se han ido reduciendo las cantidades de proteína en base a los estudios que indicaban su relación con la obesidad infantil, pero mejorando a la vez la calidad de estas, ajustando los perfiles de aminoácidos y proteínas bioactivas a los de la leche materna.

Estudiaremos las proteínas séricas ricas en factores bioactivos y como se consigue reducir la carga proteica garantizando por supuesto un crecimiento adecuado del niño.

Hemos seleccionado detallar, en esta conferencia varias moléculas: 1) la alfa-lactoalbúmina con un contenido significativo en ácido siálico y en gangliósidos por sus implicaciones en el sistema inmunológico y cognitivo, 2) la lactoferrina con propiedades antibacterianas y bactericidas y 3) la osteopontina por su papel en el sistema inmune. Estudiamos cómo se han mejorado también la estructura y composición de las fracciones lipídicas en la alimentación infantil, sus perfiles en las fórmulas con nuevos ácidos grasos y triglicéridos acercándolos a la leche materna. Hacemos especial incidencia en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA-LC). Sabemos la importancia de estos ácidos grasos para el

recién nacido en lo referente al desarrollo del SNC y la función visual y que la leche materna los contiene. También hay que destacar que su producción es insuficiente durante los primeros meses de vida para cubrir las necesidades del lactante. Además, tienen una gran relevancia el β -palmitato y los lípidos complejos de la membrana del glóbulo graso (MFGM) que contiene fosfolípidos, esfingolípidos y gangliósidos. Con el fin de trabajar las cantidades óptimas y sus ratios, hay que tener en cuenta los resultados de los estudios actuales. Dada la importancia de la microbiota en el ser humano y en el recién nacido, cada día con más evidencias, se puede llegar a conocer cuáles son los probióticos más beneficiosos para el niño y cuáles para el adulto y cómo la disbiosis favorece la aparición de enfermedades. Los lactantes con lactancia materna presentan mayor número de Bifidobacterias con menor riesgo de sufrir infecciones gastrointestinales que los alimentados con fórmula. En esta conferencia se trata también la elaboración de bibliotecas de cepas de Bifidobacterias y Lactobacillus y en base a qué características se seleccionan las mejores para su utilización en las leches infantiles, así como el modo de añadir los probióticos y cuáles son las características científicas que deben cumplir las mismas para demostrar su seguridad y eficacia, basándose en el cumplimiento de las guías que EFSA recomienda para validar a los probióticos. Es importante también no olvidar cómo se lleva a cabo la protección intelectual y patentabilidad con casos prácticos. Sabemos que en los bebés alimentados con lactancia materna los prebióticos son responsables de promover el predominio de una microbiota bifidogénica a modo de mecanismo de acción frente a infecciones gastrointestinales y alergias frecuentes en el lactante. En esta conferencia se estudian los prebióticos que tenemos a nuestro alcance actualmente y cuáles son los elegidos como ingredientes de las formulas avanzadas como los Galacto-oligosacáridos (GOS).

Se exponen también la evidencia científica en este área de conocimiento, con varios ensayos clínicos, algunos propios fruto de nuestras investigaciones más avanzadas, realizadas por nuestro equipo científico, mediante proyectos nacionales y europeos en colaboración con distintos hospitales y centros de investigación. Finalmente, será la industria la encargada de hacer llegar a la sociedad nuevas leches infantiles con los últimos avances científicos y tecnológicos para beneficio de los niños que las consumen. Por último, se reflexiona sobre hacia donde deben continuar las nuevas investigaciones y la importancia de la incorporación de jóvenes investigadores en el campo de la alimentación infantil.

15.00-15.20. Consumo moderado de cerveza, su implicación en los niveles de colesterol, peso y sistema inmune

Ponente: Ligia Esperanza Díaz. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. ldiaz@ictan.csic.es

La ingesta de bebidas alcohólicas, enmarcada bajo el

concepto de bebedor social, conlleva conceptos añadidos como ingesta responsable, sin riesgos, evitando embriaguez y dependencia de alcohol. Los datos experimentales y clínicos demuestran que el alcohol es un potente inmunomodulador que depende de la dosis, el tiempo y el tipo de bebida. Se ha puesto de manifiesto mediante los estudios epidemiológicos que existe una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la mortalidad total, aunque pueden existir diferencias en la intensidad de esta relación entre las principales categorías de bebidas alcohólicas: cerveza, vino y licores destilados. Mientras que habitualmente se considera que el vino tinto confiere la máxima protección contra la mortalidad total, los licores destilados confieren protección más débil. Existen recientes pruebas relativas a las pautas del consumo de alcohol (beber con las comidas o presentar abstinencia, seguido por un consumo excesivo de alcohol), así como el tipo de bebidas alcohólicas, que pueden influir en el impacto del consumo de alcohol en general sobre la inmunidad, la morbilidad y la mortalidad. Además, se ha sugerido en varios artículos científicos que los componentes de las bebidas alcohólicas ricas en polifenoles podrían contribuir al efecto protector observado para un consumo moderado de alcohol, sobre las enfermedades cardiovasculares y el riesgo de infección, y proporcionar una clave para entender el efecto sinérgico del alcohol en sí mismo junto con estos componentes.

Un efecto antiinflamatorio podría ser en parte un resultado que explicara los efectos protectores del consumo moderado de bebidas alcohólicas ricas en polifenoles sobre las ECV y el sistema inmunitario. A pesar de que las altas dosis de alcohol inducen una respuesta inapropiada del sistema inmunitario, los investigadores y las organizaciones destacan la importancia de examinar todas las dimensiones del consumo de alcohol (cantidad, tipo de bebida, frecuencia y variabilidad del consumo), a fin de estimar los riesgos y posibles beneficios globales.

15.20-15.35 Efectos del consumo de alcohol en la microbiota intestinal de adultos sanos.

Ponente: Noemi Redondo. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. noemi_redondo@ictan.csic.es

Los efectos del consumo de alcohol sobre la composición de la microbiota intestinal se han evaluado principalmente en situaciones de consumo crónico o alcoholismo, en los cuales se ha evidenciado disbiosis de grupos bacterianos así como aumento de la inflamación intestinal. Sin embargo, los estudios en adultos sanos son escasos y por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la relación de tanto la cantidad de alcohol procedente de bebidas fermentadas y destiladas como del patrón de consumo sobre la composición de la microbiota intestinal de 261 adultos sanos, analizada mediante secuenciación del gen 16s RNA. La estimación de tanto la cantidad como el patrón de consumo de alcohol se realizó mediante encuestas específicas, considerándose los

siguientes grupos: 1) Según la cantidad de alcohol: a) Bajo (N=75): <5g alcohol/día; b) Moderado: ≥ 5 g/d y ≤ 20 g/d (hombres) o ≤ 12 g/d (mujeres) (N=99); c) Alto: > 20 g/d (hombres) o > 12 g/d (mujeres) (N=38); 2) Según cantidad de alcohol y patrón de consumo, se dividieron en 3 grupos: a) Bajo (n=66): <5g alcohol/día; b) Moderado-regular (n=98): ≥ 5 g/d y ≤ 20 g/d (hombres) o ≤ 12 g/d (mujeres) y con un consumo no excesivo durante el fin de semana o que al menos 3 días/semana el consumo de alcohol fuera <5 g/d; c) Consumo excesivo de fin de semana (n=21): ≥ 50 g/día del fin de semana para hombres y ≥ 30 g/día del fin de semana para mujeres, junto con un patrón de consumo de alcohol diferente el fin de semana en comparación con días de diario. Los resultados principales mostraron que no hubo diferencias en los grupos bacterianos mayoritarios en cuanto a cantidad y patrón de consumo de alcohol. Sin embargo, sí se observaron niveles más elevados del filo minoritario Spirochaetes, así como de los géneros minoritarios Borrelia, Caldanaerobacter y Bulleidia en el grupo de alto consumo comparado con el medio y bajo consumo, así como niveles más bajos de los géneros Kitasatospora, Desulfomonile y Ehrlichia. A su vez, el grupo de consumo excesivo durante el fin de semana presentó niveles más altos del filo minoritario Fusobacteria y de los géneros Actinoallumurus, Bulleida, Gramella y Candidatus Amoebophilus en comparación con el grupo de consumo regular. En cuanto al tipo de alcohol, la contribución de la cantidad de cerveza (g/d) a los gramos totales de alcohol consumidos fue más alta (8,4 g/d) que la de vino (2,8 g/d). Se encontraron correlaciones positivas entre los gramos totales de alcohol consumidos (g/día) y las abundancias relativas de Borrelia, Erysipelothrix y Paraprevotella, así como de los gramos de cerveza consumidos y Chryseobacterium y Erysipelothrix, sin encontrarse ninguna correlación para los gramos de vino consumidos. Conclusiones: La cantidad de alcohol podría influir sobre determinados grupos bacterianos minoritarios de la microbiota intestinal, de los cuales a día de hoy existe poca información sobre su posible acción en el proceso de metabolización del alcohol

15.35-16.10. Bebidas fermentadas y aspectos del sistema cardiovascular

Ponente: Ramón Estruch. FEA Medicina Interna. Hospital Clínico IDIBAPS. Universidad de Barcelona. CIBER OBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. restruch@clinic.uib.es

La cerveza es una de las bebidas alcohólicas fermentadas más comúnmente consumidas en muchos países. Según la OMS, los dos países con mayor consumo de cerveza per capita en el mundo son Moldavia y la República Checa, seguida de Hungría, Rusia y Ucrania. España, un país tradicionalmente vitivinícola, ocupa el doceavo lugar. En este contexto, es muy importante señalar que, si bien el consumo excesivo de alcohol es tóxico para la mayoría de tejidos del cuerpo humano, en numerosos estudios epidemiológicos y clínicos se ha observado que el consumo moderado de alcohol, independientemente de la bebida alcohólica consumida,

tiene efectos protectores sobre diferentes órganos y sistemas, pero especialmente sobre el sistema cardiovascular. Tradicionalmente el consumo de cerveza se ha asociado a hábitos alimentarios menos saludables y puede que parte de los efectos perjudiciales atribuidos a la cerveza se deban en realidad al consumo de este tipo de patrones alimentos, que el consumo de cerveza en sí mismo. De hecho, en el marco del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), en el que han participado 9 comunidades autonómicas de toda España, se ha observado que los participantes incluidos que bebían regularmente cerveza seguían un patrón de alimentación más saludable que los abstemios. Es decir, en los países mediterráneos como España puede que la cerveza debe equipararse al vino, la bebida fermentada tradicionalmente incluida dentro del patrón de dieta mediterránea. Por todo ello, los efectos del consumo moderado de bebidas fermentadas (vino y cerveza) siempre debe valorarse en el contexto en que se consume, ya que sus efectos pueden ser diametralmente opuestos si se consumen dentro de una dieta saludable como la dieta mediterránea, o si se hace en el seno de una dieta occidental u otras menos saludables. No obstante, si sólo consideramos el consumo moderado de bebidas alcohólicas, son muchos los estudios epidemiológicos que asocian el consumo moderado de alcohol con una reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, aunque muchos de ellos no distinguen el tipo de bebida alcohólica consumida (fermentada, con un alto contenido en polifenoles vs. destilada sin polifenoles), en cambio otros consideran que el vino y la cerveza tendrían un mayor efecto protector que los licores y destilados. En un meta-análisis publicado hace años se compararon los efectos cardiovasculares del consumo de cerveza y vino, observando que tanto el consumo moderado de vino como de cerveza reducían el riesgo cardiovascular, pero se estimó que la reducción media del riesgo vascular en los bebedores de vino era del 32 %, mientras que la reducción en los bebedores de cerveza era del 22 %. Sin embargo, en otro meta-análisis y revisión sistemática posterior realizado por el mismo grupo, se observó que los efectos protectores de vino y cerveza eran similares y siempre superiores a los efectos de licores y destilados. La máxima protección se observa con consumos medios de 25 g de alcohol/día. En estos últimos trabajos, la asociación negativa entre la incidencia de eventos cardiovasculares y el consumo moderado de alcohol en forma de cerveza o vino, no se observó para el consumo de licores. Los efectos de las bebidas fermentadas sobre los factores de riesgo vascular se han analizado en ensayos clínicos aleatorizados. Tanto el vino como la cerveza reducen la presión arterial, pero especialmente cuando el consumo es de vino dealcoholizado o cerveza sin alcohol. En cambio, en estos estudios no se han observado cambios ni en el peso corporal, ni en el índice de masa corporal (IMC), ni tampoco la relación cintura/cadera se modificaron tras el consumo de estas bebidas. Por lo tanto, el consumo moderado de vino o cerveza no parece tener ningún efecto sobre el peso si se consume dentro de una dieta saludable

como la dieta mediterránea. Tras el consumo de vino, cerveza y ginebra, se observa un aumento de la fracción HDL del colesterol, las apoproteínas ApoA-I y la ApoA-II, y la adiponectina. La concentración de homocisteína disminuye y el ácido fólico sérico aumenta significativamente, solamente tras la intervención con cerveza sin alcohol. En cambio, los efectos sobre los marcadores séricos de inflamación son diferentes si se consume una bebida fermentada con o sin alcohol. La concentración sérica del IL-1ra aumenta y la de IL-15 disminuye tras el consumo de cerveza con alcohol o ginebra, mientras que la E-Selectina, IL-6r, IL-15, RANTES y TNF- β solo disminuyen tras el consumo de cerveza sin alcohol. Merece destacarse, no obstante, el aumento de los niveles circulantes de células progenitoras endoteliales circulantes tras el consumo de cerveza con y sin alcohol, mientras que tras el consumo de ginebra se aprecia una reducción de estas células, por lo que estos efectos deben atribuirse a un posible efecto modulador de los polifenoles contenidos en la cerveza. A mayor concentración de células progenitoras endoteliales circulantes, mayor capacidad de regeneración del endotelio vascular.

16.10-16.45. Componentes de la cerveza implicados en la protección antioxidante y antiinflamatoria cerebral

Ponente: Francisco José Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. frasan@ucm.es

El incremento de la expectativa de vida ha resultado en un gran aumento de la prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Los mecanismos implicados en la neuropatogénesis implican, entre otros aspectos, disfunción neurovascular, procesos inflamatorios, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Actualmente existe evidencia creciente de la relación entre neurodegeneración y estatus nutricional dependiente de la ingesta de nutrientes, de ingredientes, alimentos específicos o de perfiles dietéticos. La cerveza es uno de las bebidas más consumidas alrededor del mundo y, en términos generales, se considera una bebida de baja graduación alcohólica. Entre los ingredientes de la cerveza con y sin alcohol que han demandado mayor atención en los últimos años se encuentran el silicio y el extracto de lúpulo. El silicio es un componente habitual de la malta con la que se elabora la cerveza. Aunque hasta la fecha no se han definido en humanos las ingestas adecuadas y de referencia de silicio, existe evidencia del beneficio de su aporte dietético sobre diversos aspectos fisiológicos (p.ej. integridad osteo-muscular, inmunidad, etc.). En este sentido, nuestro grupo ha definido actividades hipolipémicas y protectoras frente al desarrollo de hígado graso. Recientemente se ha atribuido al silicio un papel potencial neuroprotector, aunque los mecanismos no están bien definidos. Respecto al lúpulo (*Humulus lupulus* L.) comentar que es fuente importante de compuestos fenólicos, principalmente ácidos fenólicos, chalconas preniladas, flavonoides, catequinas y las proantocianidinas, que muestran diferentes actividades biológicas in vitro

como antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios, estrogénicos y antivirales. En esta ponencia se detallarán los aspectos derivados de la investigación de nuestro grupo en esta bebida con contenido alcohólico o sin él. Nuestros estudios muestran que la cerveza y sus componentes son capaces de disminuir o incluso revertir los efectos neurotóxicos de la intoxicación con nitrato de aluminio. El efecto protector se realiza a través de un proceso múltiple que implica reducción de la absorción de aluminio, formación de aluminosilicatos en cerebro y a través de efectos antioxidantes y antiinflamatorios del silicio. Así, se observa en el cerebro de los ratones intoxicados, reducción de estructuras degenerativas cerebrales al administrar ácido ortosilícico o cerveza. También se produce la recuperación parcial de las actividades antioxidantes modificadas negativamente por la intoxicación con aluminio, y cómo esa reparación atañe a la recuperación del balance mineral en el cerebro, gravemente distorsionado por la intoxicación con aluminio. Dado que el consumo de cerveza no está indicado en ciertos grupos de población (niños, mujeres embarazadas, enfermos polimedicados) se llevó a cabo otro estudio en ratas Wistar con cerveza sin alcohol y con sus componentes silicio y lúpulo. In vitro los extractos de lúpulo mostraron la mayor capacidad antioxidante y el silicio la mayor actividad anticolinesterásica. In vivo, la intoxicación con aluminio produjo en el cerebro de estos animales un aumento de la relación aluminio/silicio y un deterioro de los estados antioxidantes e inflamatorios. La cerveza sin alcohol, el silicio y el lúpulo bloquearon a nivel cerebral el efecto negativo inducido por el nitrato de aluminio en los estados antioxidantes e inflamatorios y mejoraron la respuesta frente a estímulos dolorosos, la curiosidad y las pruebas de comportamiento en natación forzada. Los diversos resultados positivos sugieren que la cerveza sin alcohol es útil como bebida multifuncional en la prevención de algunos eventos neurodegenerativos causados por la intoxicación de aluminio.

16.45-17.20. Aceite de oliva como ejemplo de grasa monoinsaturada

Ponente: Francisco José Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. frasan@ucm.es

Durante los últimos 60 años, el aceite extraído del fruto del olivo ha ido adquiriendo reconocimiento e importancia creciente a nivel mundial. Su consumo no solo se relaciona con una menor prevalencia de enfermedades degenerativas sino con una mayor esperanza y calidad de vida. Muchos estudios han contribuido a este reconocimiento, pero en particular debemos recordar al Seven Countries y más recientemente a los estudios PREDIMED y PREDIMED PLUS. En esta ponencia se comentará que el aceite de oliva es sin duda el representante por excelencia de las grasas monoinsaturadas, ya que en particular su ácido graso madre, el ácido oleico (C18:1 omega-9) contribuye con un porcentaje muy elevado (55-85 %) del total de sus ácidos grasos. No obstante, también se insistirá que existen multitud de aceites de oliva a nivel mundial y en particular

en España, que difieren ampliamente en la composición de los componentes mayoritarios (p.ej. composición de los triglicéridos en ácido linoleico) como de los minoritarios (p.ej. contenido y variedad de polifenoles, carotenos, terpenoides, tocoferoles, etc.) y que esta variedad es altamente dependiente del tipo y maduración de la aceituna, de las características del suelo, clima, e intensidad de riego y del método de extracción del aceite. A pesar de su variedad, puede generalizarse que aquellos aceites de oliva con alto contenido en oleico y polifenoles presentan la propiedad de poder mejorar el perfil graso de los alimentos al ser cocinados y su estatus antioxidante, no solo confiriendo estabilidad frente a la oxidación y termoxidación, sino colaborando a un equilibrio más adecuado omega-6/omega-3/omega-9. Las dietas de naturaleza mediterránea ricas en aceites de oliva virgen o virgen extra presentan reconocida importancia en la regulación de los niveles de colesterol y LDL-colesterol, expresión génica de receptores para LDL colesterol, composición de las HDL, excreción de sales biliares, agregación plaquetaria, trombogénesis, etc. También se comentará que existe evidencia creciente de que la ingesta de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra confiere especial protección frente a mediadores proinflamatorios y mejora el estatus antioxidante a nivel sistémico y de diferentes órganos de especial importancia en el desarrollo del Síndrome metabólico y de sus componentes. Por último comentaremos algunos estudios recientes que señalan la influencia del consumo de aceites de oliva con elevado contenido de polifenoles sobre la composición de la microbiota intestinal y el incremento de IgA, lo que a su vez sugiere la estimulación de la inmunidad de la mucosa, lo cual confiere a este aceite un papel muy relevante en salud y en particular en la prevención de ciertas patologías muy prevalentes.

17.20-18.00. Efectos del consumo de una mezcla de café verde y tostado sobre marcadores de salud cardiovascular en humanos

Ponente: Beatriz Sarriá. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. beasarria@ictan.csic.es

El café es un alimento controvertido, por un lado es rico en compuestos bioactivos, principalmente compuestos fenólicos, con propiedades beneficiosas para la salud, presentando el café verde un mayor contenido de fenoles que el tostado, pero por otro lado se le atribuyen efectos negativos, como una acción hipertensiva. Teniendo esto en cuenta, se evaluó la influencia del consumo regular de cantidades realistas de una mezcla de café verde con tostado (36:65) sobre la salud cardiovascular en dos grupos de población: personas sanas y sujetos que presentaban una concentración de colesterol en sangre elevada (200 – 240 mg/dL) y por tanto, mostraban riesgo cardiovascular. Se realizó un estudio aleatorizado, cruzado, controlado en 25 personas normocolesterolémicas [colesterol total (CT) < 200 mg/dL] y 27 hipercolesterolémicas (TC 200-240 mg/dL). Durante 8 semanas, los dos grupos de voluntarios

consumieron 6 g/día de café soluble mezcla de verde/asado (35:65) café, o bien una bebida de control (agua o una bebida isotónica). Al inicio y final de cada intervención se midió la presión arterial, frecuencia cardiaca, el peso y composición corporal, circunferencia de la cintura, y se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de lípidos séricos [TC, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fosfolípidos], citoquinas y quimioquinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL 7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IFN- γ) y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). También se evaluó la capacidad antioxidante del plasma mediante los métodos de FRAP y ORAC, ABTS, así como la oxidación de lípidos y proteínas, a través de la determinación de la concentración de malondialdehído y grupos carbonilo en suero, respectivamente. Los resultados del estudio se analizaron estadísticamente empleando el modelo general lineal de medidas repetidas, y además dentro de cada grupo se aplicó el test post hoc de Bonferroni. Tras el consumo regular del café estudiado, se observaron reducciones significativas en los valores de TC, C-LDL, VLDL-C y triglicéridos y también se observó un efecto significativo del grupo. Sólo dentro del grupo hipercolesterolémicos, atendiendo a la prueba de Bonferroni, los parámetros lipídicos mencionados fueron significativamente más bajos después de la ingesta de café verde/asado regular en comparación con los valores basales. Por otra parte, después de la etapa de café, la capacidad antioxidante del plasma fue mayor, aumentando los valores de ORAC y FRAP y disminuyendo los de MDA y CG, sin diferencias entre grupos. Pero quizá el resultado más interesante fue que la presión arterial, tanto la sistólica como la diastólica, se redujo y así como el peso corporal, tanto en las personas normo como las hipercolesterolémicas. Atendiendo a estos resultados se puede concluir que el consumo regular de cantidades moderadas de una mezcla soluble de café verde/asado (35:65) puede contribuir a mejorar la salud cardiovascular en personas moderadamente hipercolesterolémicas, a través de la reducción de los lípidos séricos y la presión arterial, así como el aumento de la capacidad antioxidante del plasma. Por otra parte, la influencia positiva en la presión arterial, peso corporal y capacidad antioxidante en plasma que se observó en el grupo sano, apunta a que la mezcla de café puede tener efectos cardioprotectores. Por lo tanto, la incorporación de granos de café verde en nuestra taza de café diaria se puede recomendar como parte de una estrategia dietética para proteger frente a las enfermedades cardiovasculares.

JUEVES DÍA 31 ENERO

MÓDULO IV Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEPyP)

9.00-9.45. Microbiota autóctona y su relación con la salud

Ponente: Abelardo Margolles. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Asturias.

amargolles@ipla.csic.es

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos de nuestro intestino, con grupos de especies estables y otras variables. Esta microbiota establece una relación estrecha con su hospedador, al que proporciona beneficios nutricionales, metabólicos e inmunológicos, entre otros. Hoy sabemos que la gran mayoría de microorganismos intestinales no son responsables de causar enfermedad y su presencia, en cantidades adecuadas, es de gran importancia para mantener nuestro estado fisiológico. Sin embargo, cambios en las poblaciones microbianas intestinales pueden tener consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, numerosos estudios establecen una relación entre una microbiota intestinal alterada (disbiosis intestinal) y enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer. El objetivo de esta comunicación es mostrar que hoy disponemos de información útil sobre microbiota para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas.

9.45-10.30. Microbiota y estilo de vida

Ponente: Ascensión Marcos. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amarcos@ictan.csic.es

La microbiota intestinal del humano es una comunidad muy compleja constituida por billones de microorganismos que tienen la habilidad de beneficiar al huésped mediante la extracción de nutrientes y energía a partir de los polisacáridos complejos ingeridos en la dieta. En efecto, a través de la dieta se ingieren multitud de polisacáridos, de los cuales algunos no son degradados por los enzimas del organismo, mientras que otros se fermentan por la microbiota que existe en el colon. La posibilidad de poder caracterizar a estas bacterias del intestino es esencial para poder entender los mecanismos que actúan y el impacto que pueden tener en la salud del huésped. La investigación en este campo sobre la interacción de la microbiota intestinal, la dieta, y la salud del huésped empieza a tener un gran potencial para tratar de conseguir estrategias y tratamientos para diversas patologías. Existe evidencia científica sobre los determinantes que son clave para el desarrollo de la colonización temprana, teniendo en cuenta no solo los genes, sino factores ambientales como el tipo de nacimiento y de lactancia materna, la exposición a microorganismos en los primeros días de vida, las prácticas médicas, el uso de la vacunación, de antibióticos y la higiene en particular. A través del tiempo, los hábitos del estilo de vida tienen un papel muy importante en conseguir que la composición de la microbiota sea más o menos efectiva. Se ha observado que determinantes como la dieta, el comportamiento alimentario, la actividad física, los hábitos sedentarios, las situaciones de estrés, la calidad y la cantidad de sueño, el consumo de alcohol y tabaco, y por supuesto, la edad, el peso, la cantidad y tipo de tejido adiposo, así como la idiosincrasia particular de cada individuo, son factores clave de la gran variabilidad que se puede dar en la microbiota, dando lugar en algunos casos a

disbiosis con la consecuente predisposición a desarrollar alguna patología, o bien obteniendo equilibrio y gran diversidad de bacterias, lo que significa un estado saludable. Todo ello está unido a la gran interacción que existe entre la microbiota y las enfermedades metabólicas, incluyendo aquellas en las que está involucrado un proceso de inflamación como son la obesidad, la diabetes, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y autoinmunes, sin olvidar la gran predisposición que existe para desarrollar infecciones y alergias en los casos en los que la disbiosis está presente. En conclusión, queda todavía mucho por averiguar no solo en lo que respecta a la microbiota intestinal, sino en la comunidad bacteriana que se encuentra en todo nuestro organismo. Los estudios en animales obviamente tienen una gran importancia, pero se quedan cortos a la hora de establecer terapias en humanos, por lo que es esencial fomentar la investigación en distintos grupos de población que con unas características particulares y de forma homogénea, nos den información sobre la conformación de la microbiota con las distintas cepas que estén colonizando diversas zonas del cuerpo.

10.30-11.15. Microbiota y edulcorantes

Ponente: Ángel Gil. Grupo de Excelencia en Investigación CTS-461 sobre Bioquímica Nutricional. Universidad de Granada. agil@ugr.es

El consumo elevado de azúcares, especialmente como sacarosa y jarabes de fructosa y glucosa, ha aumentado en todo el mundo, existiendo una gran preocupación por sus efectos adversos sobre la salud y el desarrollo de algunas enfermedades crónicas como el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, lo que ha motivado que varias instituciones nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, hayan recomendado reducir el consumo de azúcares libres. Los edulcorantes son sustitutos de los azúcares que mimetizan su sabor dulce pero que tienen un nulo o escaso impacto sobre la ingesta energética diaria. Los edulcorantes, como el resto de los aditivos alimentarios, están sujetos a un estricto control de seguridad por los distintos organismos encargados de la Seguridad Alimentaria. Así, los edulcorantes autorizados tanto por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) como por la Administración de Alimentación y Medicamentos (FDA) y otras instituciones internacionales, como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), son seguros de usar dentro de los niveles de la ingesta diaria admisible (IDA). Sin embargo, se ha cuestionado su seguridad basándose en posibles alteraciones de la microbiota bucal e intestinal de los individuos sanos. Por ello, recientemente hemos llevado a cabo una revisión de la evidencia sobre la relación potencial entre el consumo de edulcorantes no calóricos, tanto naturales (taumatina, glucósidos de esteviol, monelina, neohesperidina dihidrochalcone y gliciricina) como sintéticos (acesulfame K, aspartamo, ciclamato, sacarina, neotamo, advantamo y sucralosa), así

como del de edulcorantes de tipo poliol, de bajo contenido calórico, sobre la microbiota del tracto gastrointestinal, a partir tanto de estudios experimentales como de estudios en humanos. Se ha seleccionado un total de 133 artículos, la mayor parte de ellos de tipo experimental en animales. Entre los edulcorantes no nutritivos, únicamente la sacarina y la sucralosa, así como los glucósidos de esteviol, a grandes dosis, superiores a las IDA, dan lugar a cambios significativos en la microbiota, aunque se desconoce su impacto sobre la salud humana. Por otra parte, los edulcorantes basados en derivados de aminoácidos, por su baja concentración y porque los aminoácidos constituyentes son absorbidos en el duodeno e íleon, no ejercen cambios en la microbiota intestinal. Es destacable que los edulcorantes de tipo poliol que no se absorben o lo hacen pobremente, tales como isomaltosa, maltitol, lactitol y xilitol, se comportan como verdaderos prebióticos aumentando el número de bifidobacterias tanto en animales como en los humanos.

11.30-12.15. Generalidades de los probióticos

Ponente: Miguel Gueimonde. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA) Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Asturias. mgueimonde@ipla.csic.es

Los probióticos se definen como “Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador”. Pese a que el concepto es antiguo no fue hasta el comienzo de este milenio, tras varios intentos de definición, que no se obtuvo una aceptación mayoritaria, al proponer un grupo de expertos la definición de probióticos anteriormente indicada, que resultó satisfactoria y cuenta con amplia aceptación. Esta definición implica que el término “Probiótico” debe aplicarse exclusivamente a microorganismos que se administran vivos y para cuya administración se ha demostrado científicamente un efecto beneficioso sobre la salud. Desde un punto de vista práctico esto significa que el término “Probiótico” no debe aplicarse de modo genérico a grupos de bacterias, sino restringirse a aquellas cepas concretas para las que un efecto beneficioso haya sido demostrado. Además, los resultados obtenidos con una cepa, para una aplicación concreta, no son extrapolables a otras cepas y/o aplicaciones. Pese a la elevada cantidad de efectos beneficiosos atribuidos a los microorganismos probióticos solo algunos de ellos, y para algunas cepas concretas, han sido científicamente demostrados mediante estudios de intervención en humanos. Existen, por tanto, efectos de algunas cepas probióticas que están bien evidenciados, mientras que otros aún requieren de demostración en estudios de intervención clínica. La coexistencia en el mercado de cepas con efectos beneficiosos bien establecidos junto con otras para las que no existe evidencia científica, o es muy limitada, constituye un factor de confusión importante tanto para el profesional de la nutrición/clínica como para el consumidor. Con el fin de facilitar el acceso a la información, y la toma de decisiones sobre el consumo de probióticos, diversas instituciones y

sociedades científicas, como la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (www.sepyp.es), han elaborado guías en las que en función de la patología o aplicación deseada, se pueden encontrar las distintas cepas probióticas que han sido estudiadas y para las que existe evidencia científica de su eficacia.

12.15-13.00. Microbiota y probióticos en el envejecimiento

Ponente: Mónica de la Fuente. Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense. Madrid. mondelaf@bio.ucm.es

El proceso del envejecimiento es de gran relevancia en el ser humano por lo que supone demográficamente (el elevado número de personas mayores, con una pirámide regresiva en la población española), por sus características biológicas (el deterioro progresivo y generalizado de la función del organismo y el peor mantenimiento de la homeostasis, lo que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad) y por ser el periodo más largo de nuestra vida. En este sentido, el envejecimiento que empieza en la edad adulta, los 20 años en el caso del ser humano, se extiende hasta la muerte del individuo, determinando la longevidad del mismo (la cual es actualmente en España de unos 84 años de media, pero alcanzando la esperanza de vida máxima a los 120 años). Durante el envejecimiento nuestra microbiota se modifica y, centrándonos en la intestinal (que representa el 95 % del total), hay una disminución de diversidad microbiana con un aumento de especies potencialmente patógenas como Enterobacteriaceae, y una pérdida de las beneficiosas, como sucede con los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Estos cambios, que podrían relacionarse con la mayor oxidación-inflamación que tiene lugar al envejecer, van a estar asociados más con la edad biológica de cada individuo, esto es, con la velocidad a la que lleve a cabo su envejecimiento, que con la edad cronológica. De hecho, hay resultados contradictorios, pues lo que realmente se ha observado es que esos cambios aparecen en personas mayores que viven en residencias, siendo la dieta uno de los factores que más inciden en el mantenimiento de una buena microbiota intestinal. Esta microbiota va a tener un papel importante, dada su interrelación con los sistemas homeostáticos, en el adecuado envejecimiento del sistema nervioso y del inmunitario y consecuentemente, en el mantenimiento de la salud. En este contexto, los probióticos se están considerando de gran relevancia en el proceso de envejecimiento, no sólo por su capacidad de modular la microbiota, por su efectividad en disminuir la sintomatología de toda una serie de enfermedades asociadas a problemas del tracto digestivo, también, por su interacción con el sistema nervioso y con el inmunitario. Aunque los estudios sobre estos aspectos son muy escasos, los existentes apuntan a la efectividad de los probióticos para mejorar el funcionamiento del sistema nervioso (aspectos cognitivos, control de la ansiedad y depresión, etc.), y del sistema inmunitario (una respuesta inmunitaria

más adecuada), al envejecer. Dado que el deterioro típico del envejecimiento se debe al estrés oxidativo e inflamatorio que experimenta el organismo, y en el que parece estar involucrado un sistema inmunitario mal regulado, los probióticos al mejorar este sistema y presentar actividad antioxidante y antiinflamatoria, se han sugerido como herramientas prometedoras para, mejorando la salud, aumentar la esperanza de vida de los individuos. Actualmente, los probióticos, en el marco de la Inmunonutrición, constituyen un componente importante a considerar para conseguir una longevidad saludable.

SESION ESPECIAL EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA (RANF). SEDE: C/ FARMACIA, 11. MADRID-28004

15.30-16.15. Puesta al día de la investigación en microbiota

Ponente: Francisco Guarner. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. fguarner@telefonica.net

Existe una compleja relación entre microbiota y anfitrión que comienza en el nacimiento y continúa durante toda la vida. La microbiota humana incluye organismos procariotas, eucariotas y gran variedad de virus que conviven con el anfitrión, e interactúan en diferente medida con diversos órganos y tejidos del cuerpo. Conocer quién, cómo y para qué, es decir las características y condiciones de esas interacciones, así como la cantidad y tipo de microorganismos que participan, es el gran reto para la investigación biomédica del siglo XXI. Si bien se ha demostrado transmisión intrauterina de bacterias maternas, el establecimiento de comunidades microbianas permanentes en el intestino humano comienza al nacer y continúa desarrollándose y modulando durante aproximadamente los 3 a 5 primeros años de vida, hasta que el ecosistema microbiano intestinal se estabiliza en su composición. Durante ese mismo período, los niños experimentan cambios significativos en su desarrollo que van a influir enormemente en su salud a lo largo de la vida. El microbioma intestinal del bebé en desarrollo puede afectar al metabolismo, maduración del tracto gastrointestinal, función del sistema inmunitario y desarrollo cerebral. Un número creciente de publicaciones ha revelado asociaciones entre varias enfermedades y desequilibrios de la microbiota intestinal en la vida temprana. Si la disbiosis precede y desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad, o simplemente se origina a partir del proceso patológico en sí mismo, es aún una cuestión sin respuesta contundente. Sin embargo, existen datos experimentales que sugieren que la microbiota puede estar en el origen de algunas de esas enfermedades, incluidas las enfermedades inflamatorias del intestino, la obesidad y el asma. La disbiosis altera los procesos biológicos en el intestino y en tejidos y órganos de todo el cuerpo. El desarrollo y la actividad inadecuada de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos impulsados por disbiosis temprana, podrían tener consecuencias patológicas duraderas, como aumento de riesgo para

autoinmunidad, adiposidad y síndrome metabólico. Los estudios muestran una baja diversidad del microbioma intestinal en individuos adultos con enfermedades crónicas, como obesidad, enfermedades inflamatorias del intestino y alergias. La manipulación adecuada de la microbiota podría favorecer la salud. Comprender los factores modificables, que determinan la colonización en la vida temprana, puede proporcionar estrategias para la adquisición de un microbioma promotor de la salud.

16.15-17.00. Aplicaciones clínicas de los probióticos en pediatría

Ponente: Guillermo Álvarez-Calatayud. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. galvarezcalatayud@gmail.com

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microorganismos se adquieren postnatalmente a partir de los de la madre y del entorno ambiental. Tras el nacimiento el intestino del recién nacido se coloniza rápidamente y este proceso va a ser diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional y otros factores como infecciones perinatales, empleo de antibioterapia materna, etc. En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador”. Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo y ha sido recientemente confirmada por la ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Los prebióticos son ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un limitado número de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal, confiriendo beneficios para la salud del hospedador. Se denomina simbiótico al producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viajero, intolerancia a la lactosa, etc.), trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además, se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en las alergias, como la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano). Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación que han aparecido

en los últimos años dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrientes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y alteraciones del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad), en la enfermedad periodontal y la eventual prevención en varios tipos de cáncer. Por último, se está avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, diabetes, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, etc.

17.00-17.45. Microbiota vaginal y aplicaciones de los probióticos en ginecología

Ponente: Juan Evaristo Suárez. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias. evaristo@uniovi.es

La microbiota vaginal depende de la secreción de estrógenos, que inducen la humectación de la mucosa y la secreción de nutrientes. Por ello, es escasa antes de la menarquia y después de la menopausia y aumenta durante el periodo fértil, especialmente durante el embarazo, con predominio de los lactobacilos, que la protegen frente a la colonización por patógenos (Figura 1). La microbiota vaginal también varía durante el ciclo menstrual, observándose que la concentración de lactobacilos disminuye durante la regla, mientras otros microorganismos experimentan un incremento transitorio. *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* y algunos otros lactobacilos constituyen la microbiota vaginal predominante en las mujeres fértiles. *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Streptococcus agalactiae* y *Candida* también colonizan la vagina, que puede contaminarse, además, por microorganismos entéricos y de la región perineal. Los lactobacilos protegen la vagina de las infecciones mediante el bloqueo de los receptores para los patógenos y la producción de ácido láctico, H₂O₂ y bacteriocinas.

La disminución de la concentración de lactobacilos en la vagina puede ser debida a causas fisiológicas, patológicas y relacionadas con terapias sistémicas y prácticas de prevención del embarazo, entre otras. La consiguiente elevación del pH y la disminución de la concentración de H₂O₂ facilitan la infección vaginal durante el periodo fértil (vaginosis, vaginitis, papilomas e ITS) y la urinaria, especialmente tras la menopausia. El tratamiento de la infección vaginal puede llevarse a cabo con ácidos orgánicos, antibióticos y/o probióticos. La ventaja de estos últimos estriba en que regeneran la fisiología vaginal y en que, al multiplicarse en ella, provocan persistencia del efecto terapéutico.

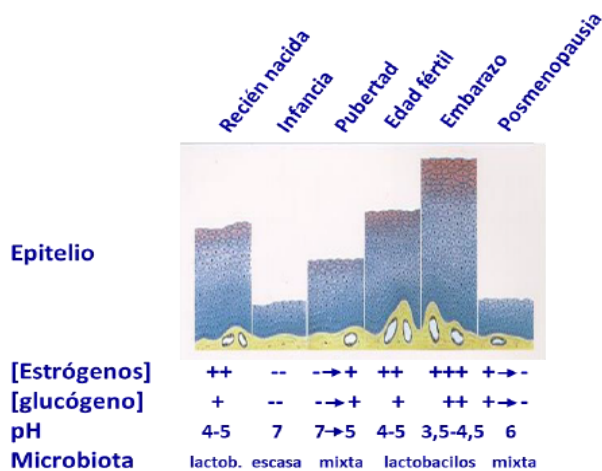


Figura 1. Efecto de la secreción de estrógenos sobre el ambiente vaginal a lo largo de la vida

17.45-18.30. Probióticos: aplicaciones clínicas en la mujer gestante y lactante

Ponente: Juan Miguel Rodríguez. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid. jmrodriguez@vet.ucm.es

Las mastitis se caracterizan por una alteración de la composición normal de la microbiota, permitiendo la proliferación de cepas potencialmente patógenas. El tratamiento convencional suele ser la administración de antibióticos de amplio espectro (cloxacilina, amoxicilina) por vía oral. Sin embargo, existe un número creciente de casos causados por cepas resistentes a estos y otros antibióticos y, en consecuencia, el tratamiento o no es eficaz o conduce a cuadros recurrentes. En este contexto, el uso de cepas probióticas aisladas de leche humana y con capacidad para restaurar el equilibrio en la microbiota mamaria y resolver la infección parece una estrategia atractiva como alternativa o complemento a la terapia antibiótica. Inicialmente, un ensayo piloto mostró el potencial del uso conjunto de *Lactobacillus* (*L.*) *salivarius* CECT 5713 y *L. gasseri* CECT 5714, dos cepas aisladas de la leche materna, para el tratamiento de las mastitis estafilocócicas. En ese estudio, 20 mujeres con dicha patología se dividieron al azar en dos grupos. Las del grupo probiótico ingirieron diariamente ~10 log₁₀ unidades formadoras de colonia (ufc) de una mezcla equitativa de ambas durante 4 semanas, mientras que las del grupo placebo recibieron únicamente el excipiente en el que se habían vehiculado las cepas. Los resultados mostraron que el producto probiótico resultaba eficaz para el tratamiento de las mastitis durante la lactancia. Un estudio posterior evaluó la eficacia de *L. salivarius* CECT 5713 y de otra cepa aislada de leche humana (*L. fermentum* CECT 5716) frente a la misma diana, con la novedad de que en este caso, su eficacia se comparó con la de la terapia antibiótica convencional. Para ello, un total de 352 mujeres con mastitis se dividieron al azar en tres grupos. Las mujeres de los grupos A (n = 124) y B (n = 127) ingirieron diariamente 9 log₁₀ ufc de *L. fermentum*

CECT 5716 o de *L. salivarius* CECT 5713, respectivamente, durante 3 semanas mientras que las del grupo C (n = 101; grupo control) recibieron el tratamiento antibiótico que le habían prescrito en sus respectivos centros de atención primaria. Sobre la base de los recuentos bacterianos, la valoración del grado de dolor percibido por las propias mujeres y la evolución clínica, la mejoría de las mujeres adscritas a cualquiera de los dos grupos probióticos fue significativamente mayor que la asociada al empleo de antibióticos. Más recientemente, ensayos controlados y aleatorizados han mostrado que *L. fermentum* CECT 5716 y *L. salivarius* PS2 eran capaces de reducir la carga estafilocócica en la leche de madres que sufrían dolor en el pecho durante la lactancia. El efecto de *L. salivarius* PS2 estuvo asociado a una reducción en el recuento de bacterias en las muestras de leche, en el recuento de leucocitos en las de leche y sangre, y nivel en la concentración de IL-8 en las de leche y en las concentraciones plasmáticas de algunos biomarcadores de estrés oxidativo. La caracterización del perfil metabólico de las muestras de orina de las mujeres con mastitis mostró un aumento del metabolismo energético tras el tratamiento con el probiótico. La aparición de lactosa en las muestras iniciales de orina y su desaparición tras la intervención con el probiótico confirman el efecto de la cepa PS2 en la normalización de la permeabilidad del epitelio mamario. Finalmente, un ensayo clínico reciente evaluó el potencial de *L. salivarius* PS2 para prevenir las mastitis cuando se administró por vía oral durante el embarazo a mujeres que ya habían sufrido mastitis después de, al menos, un embarazo previo.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Agostinis-Sobrinho C, Gómez-Martínez S, Nova E, *et al.* Lifestyle patterns and endocrine, metabolic and immunological biomarkers in European adolescents: The HELENA study. *Pediatr Diabetes*. 2018 Nov 24. doi: 10.1111/pedi.12802. [Epub ahead of print]
- A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(4):1SA–52SA.
- Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002837.
- Anderson ADG, Palmer D, MacFie J. Peripheral parenteral nutrition. *Br J Surg*. 2003; 90(9):1048–54.
- Arouca AB, Santaliestra-Pasías AM, Moreno LA, *et al.*; HELENA study group. Diet as a moderator in the association of sedentary behaviors with inflammatory biomarkers among adolescents in the HELENA Study. *Eur J Nutr*. 2018 Jul 4. doi: 10.1007/s00394-018-1764-4.
- Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759-81.
- August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472–500.
- Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, *et al.* The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr*. 2010; 156(6):902-6.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, *et al.* Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:833–50.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013b;48:270-7.
- Chiva-Blanch G, Condines X, Magraner E, *et al.* The non-alcoholic fraction of beer increases stromal cell derived factor 1 and the number of circulating endothelial progenitor cells in high cardiovascular risk subjects: a randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2014a;223:518-24.
- Diaz LE, Cano P, Jimenez-Ortega V, Nova E, Romeo J, Marcos A, Esquifino AI. Effects of moderate consumption of distilled and fermented alcohol on some aspects of neuroimmunomodulation. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(3-4):200-5. Epub 2007 Dec 5.
- Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, *et al.* Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
- El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81(6):363-78. doi: 10.1159/000357731. Epub 2014 Apr 26.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018; 368:1279–90.
- Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. *Minerva Med* 2016;107(6):452-60. Epub 2016 Jul 21.
- González-Muñoz MJ, Garcimartín A, Meseguer I, *et al.* Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimers Dis*. 2017; 56(3): 917-27.
- Graell M, de Andrés P, Sepúlveda AR, *et al.* The adolescent onset anorexia nervosa study (ANABEL): Design and baseline results. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018 Sep;27(3):e1739. doi: 10.1002/mpr.1739. Epub 2018 Aug 21.
- Guadarrama-López AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation. *J Immunol Res*. 2014;2014:860703. doi: 10.1155/2014/860703. Epub 2014 Feb 24.
- Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*. 2003;38:323-41.
- Harbige LS and Sharief M. Polyunsaturated fatty acids in

- the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr.* 2007;98: S46-S53.
- Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2014 Apr-Jun;13(2):163-81.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, *et al.* Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997;2:133-156. Review. PMID:9168367.
- Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, *et al.* Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAS) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90(4):460-4.
- Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review: parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 970–1001.
- Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, *et al.* Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):1–9.
- Majdinasab N, Hamjoyan F, Taghizadeh M, *et al.* The effect of evening primrose oil on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2018;14:1505-12.
- Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, *et al.* Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late onset sepsis in very low-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(13):1421-8.
- Merino P, Santos-López JA, Mateos C, *et al.* Effects of nonalcoholic beer and its components silicon and hops in brain damage caused by aluminum intake. *Food Chem Toxicol.* 2018; 118:784-794.
- Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutrition support. *Ann Surg.* 1980;192(5):604–13.
- Nehme AE. Nutritional support of the hospitalized patient. *JAMA.* 1980;283(19):1906-8.
- Nutrición parenteral domiciliaria en España 2017. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Report. Home Parenteral Nutrition in Spain, 2017. *Nutr Hosp.* 2018;35(6):1491-6.
- Pantzaris M, Loukaidis G, Ntzani E, *et al.* A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ Open* 2013; 3:e002170. doi:10.1136/bmjopen-2012-002170.
- Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009;28(4):365–77.
- Preedy VR, Watson R. (eds.). *The Mediterranean Diet: A Comprehensive Approach.* Elsevier. Amsterdam. 2015.
- Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, *et al.* Guide for Current Nutriepigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1-2):43-62.
- Reed GW, Leung K, Rossetti RG, VanBuskirk S, Sharp JT and Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: an 18-month, randomised, and double-blind trial. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med* 2014: 857456.
- Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini S, Ebrahimi-Mamaghani M, *et al.* Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by hot-nature diet with co-supplemented hempseed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complement Ther Med.* 2015;23:652-7.
- Rivero M, Rodríguez-Palmero M. Ingredientes funcionales en las leches infantiles: componentes con influencia sobre el sistema inmune en el lactante. *Actualización en Nutrición, Inmunidad e infección.* 2011 (Marcos A ed.) Panamericana. Madrid; cap. 9; pp.67-75.
- Rivero M, Rodríguez-Palmero M; Moreno Muñoz JA. Diseño de nuevos alimentos con propiedades saludables: Importancia del microbioma. *SEBBM* 2016;189:26-30.
- Rivero Urgell M, Santamaria A. Oligosaccharides: application in infant food. *Early Hum Dev.* 2001;65 Suppl. S43-52.
- Rivero Urgell M, Santamaria Orleans A, Rodríguez-Palmero Seuma M. Importancia de los ingredientes funcionales en las leches y los cereales infantiles. *Nutr Hosp* 2005; 20:135-46.
- Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000;71 (6): 1682S-7s.
- Rueda R. The role of dietary gangliosides on immunity and prevention of infection. *Brit J Nutr.* 2007; 98 Suppl.1:68-73.
- Ruiz-Ojeda F, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of sweeteners on the gut microbiota: A review of experimental studies and clinical trials *Adv Nutr.* 2018 (in press).
- San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, *et al.* Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients.* 2017;9(10):pii: E1107.
- Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.* 2007; 73:653-692
- Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52–67.
- Trujillo EB, Young LS, Chertow GM, *et al.* Metabolic and monetary costs of avoidable parenteral nutrition use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(2):109–13.
- Twomey PL, Patching SC. Cost effectiveness of nutritional support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(1):3–1.
- Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, Lonnerdal B. Efficacy of the complementary food enriched with a milk fat globule membrane protein fraction on diarrhoea, anaemia and micronutrient status in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):561-8.



Solemne Acto de apertura del Curso Académico de las Reales Academias del Instituto de España, presidido por su Majestad el Rey don Felipe VI en la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, 8 de octubre de 2018

Intervienen:

Mariano Esteban Rodríguez, Presidente del Instituto de España y de la Real Academia Nacional de Farmacia

Jesús Pintor Just, Académico de Número y Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

Dicursos de inauguración a cargo de:

María Vallet Regí, Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
“Aplicaciones de la nanotecnología”



Discurso de bienvenida

Mariano Esteban Rodríguez

Presidente del Instituto de España y de la Real Academia Nacional de Farmacia

Señor,

Para esta Real Academia Nacional de Farmacia y su elenco académico es un extraordinario honor y una gran satisfacción recibir a **Su Majestad** en el acto solemne anual de apertura de Curso de las Reales Academias del **Reino de España**.

Permítaseme decir que, en mi caso particular, la satisfacción y el honor es mayor, dada la circunstancia de que éste año ostento la doble presidencia de la Institución que se honra en recibirle y la del Instituto de España, **“que reúne a las Reales Academias de ámbito nacional para la coordinación de las funciones que deben ejercer en común”**.

Tras la aprobación por las Cortes Generales, la ratificación por el pueblo español el 6 de diciembre de 1978 y sancionada por S. M. el Rey, el espíritu democrático de la Constitución remozó el Instituto de España por Real Decreto de septiembre de 2010. Ello abrió las puertas a Instituciones hermanas: la Real Academia de Ingeniería, creada por Real Decreto en abril de 1994 y la Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras cuyos Estatutos fueron ratificados por Real Decreto de diciembre de 1979, fueron recibidas en el Instituto de España en los años 2015 y 2017, respectivamente.

Todas las academias, tanto las diez integradas en el Instituto de España, como las sesenta academias a él asociadas, nacieron bajo el patrocinio de la Corona. Y el Título II, de la Corona, de nuestra Constitución de 1978, recoge en su artículo 62. j) Corresponde al Rey el alto patronazgo de las Reales Academias.

Las Reales Academias del Instituto de España ofrecen al Estado sus servicios en un esfuerzo constante de discusión y divulgación científica, de impulso a la investigación y de asesoramiento independiente de cualquier influjo distinto a la misma excelencia científica.

Esa característica de independencia, patriotismo y excelencia la han demostrado, en tiempos muy difíciles, las Reales Academias, siempre celosas de su propia autonomía científica pese a su dependencia material –siempre escueta– de los gobiernos de turno. A este respecto no quisiera ser tomado por indiscreto o desagradecido si expreso mi deseo, y el del resto de los presidentes y directores de las Reales Academias, de poder efectuar nuestro cometido con algo menos de estrechez

material que durante los últimos años de crisis económica que hemos padecido. Lo cual no ha impedido, ni impide, que continuásemos con nuestras actividades y con la colaboración con el Estado y el resto de las instituciones con idéntico entusiasmo, pese a nuestra progresiva pobreza material, desde nuestra total lealtad institucional y nuestra radical independencia.

Un hecho histórico destacable de la contribución de la corona española a mejorar la salud de los ciudadanos a nivel global fue la expedición filantrópica de la vacuna contra la viruela, enfermedad que cada año mataba en el viejo continente a más de 400 000 personas y que bajo el patronazgo del rey Carlos IV llevó a cabo el cirujano alicantino Francisco Javier Balmis, saliendo en el barco María Pita desde el puerto de la Coruña el 30 de noviembre de 1803 hacia las colonias de Ultramar del imperio español, expedición que duró hasta el año 1814. El viaje de Balmis resultó ser el primer ejemplo de vacunación a escala global, mucho antes de que existiera la Organización Mundial de la Salud (OMS), y fue en boca del propio Edward Jenner, descubridor de la vacuna que ha salvado millones de vidas, "el más noble ejemplo de filantropía que exista en los anales de la Historia".

Situándonos en el plano actual, ¿cómo se ve el futuro del Instituto de España y de las academias que lo integran? La incorporación de las nuevas tecnologías a la dinámica mundial, los recientes avances científicos sobre el genoma humano y de otras especies animales y vegetales que habitan el planeta Tierra, que inciden favorablemente en la mejora de la salud y calidad de vida de los ciudadanos, y que a su vez fomentan la capacidad creativa de las personas, conlleva a las academias en la misión de ayudar a tomar las mejores decisiones en políticas públicas de ciencia, ingeniería, salud, economía, ciencias sociales, artes o humanidades, o sobre planes de formación superior, en un diálogo permanente con el Gobierno de la Nación. También, hacer llegar a la sociedad la importancia creciente de los avances científicos y tecnológicos en todos los aspectos de la vida diaria. Estos son temas continuos de debate en las distintas academias.

Sirvan de ejemplo algunos eventos recientes. Sus Majestades asistieron el pasado mes de mayo, en el Palacio de El Pardo, a la presentación del Diccionario Biográfico electrónico con más de 45000 vidas elaborado por la Real Academia de la Historia, evento singular a nivel mundial. Aparte de las actividades que cada academia realiza en sus sedes, hemos llevado a cabo actividades conjuntas entre academias que implican la interacción entre dos, cuatro o las diez Reales Academias, como el encuentro entre mayo y junio sobre "el cerebro y creatividad", o el que se celebrará sobre el "big data" en noviembre. No olvidemos la reunión prevista para el próximo mes de diciembre con las Academias asociadas.

Las múltiples actividades científicas que se vienen realizando en todas las Reales academias se reflejan en el resumen de sus actividades presentado por el Académico Secretario de la RANF. Indudablemente, las academias han sido y siguen siendo las entidades que representan la excelencia en los diversos campos de las ciencias, las artes y las humanidades. Sus valores esenciales son, por un lado, la categoría de sus miembros, en quienes concurren los más altos méritos intelectuales y científicos, y por otro, su estabilidad e independencia. En la época actual, tanto o más que en los siglos pasados, esos valores de excelencia e independencia justifican que las Reales Academias sigan siendo centros de pensamiento, de cultura y de investigación avanzada, libre y sosegada, que aporten luz sobre los complejos problemas de nuestro tiempo.

Majestad, el alto patronato que la Corona ejerce sobre todas las Reales Academias, vuestro ejemplo de sosiego, modernización y firmeza en el patriotismo y en la defensa de la ley y de las instituciones, es un acicate para todos los académicos españoles empeñados, como siempre, en un esfuerzo de superación hacia la excelencia en nuestros respectivos ámbitos de competencia, acompañado durante estos últimos lustros, de una cada vez mayor apertura a la sociedad.

Nuestro deseo es el de fortalecer al Estado español desde las respectivas capacidades de cada Academia y ayudar a nuestros conciudadanos a través de los diversos ámbitos de saber presentes en todas y cada una de ellas.

Vuestra presencia, Majestad, nos enorgullece y alegra. Como todos los años, quisiera volver a poner de relieve el gran aliento que vuestra figura y cercanía supone entre nosotros y el deseo de que podamos seguir encontrándonos y disfrutando de vuestro alto patronazgo durante muchísimos años.

He dicho.



Memoria de actividades de las Reales Academias

Jesús Pintor Just

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

Señor, con la venia,

Permitidme que pase a continuación a describir la actividades más relevantes llevadas a cabo por todas las RRAA del Instituto de España.

Real Academia Española

Continuando con la política panhispánica de la Asociación de Academias de la Lengua Española, en el capítulo de publicaciones figuran *Los trabajos de Persiles y Sigismunda*, con el que se finaliza la edición de las obras completas de Miguel de Cervantes en la colección «Biblioteca Clásica»; *Yo el Supremo*, de Augusto Roa Bastos, en la serie de «Ediciones conmemorativas»; el *Diccionario panhispánico del español jurídico*, los 2 cuadernos anuales del Boletín de la Real Academia Española, 4 números del Boletín de información lingüística y la edición de la plataforma digital «Enclave RAE», que pone a disposición de sus usuarios los recursos lingüísticos de la Academia atesorados durante más de trescientos años.

Entre lo más notable del curso, figuran además la convención académica del judeoespañol, que concluyó con el acuerdo de creación de la Academia Nacional del Judeoespañol en Israel, la concesión del Premio RAE a la edición crítica de *El Criticón* (Institución Fernando el Católico) y el creciente número de visitas a la edición digital del *Diccionario de la lengua española*, que en este periodo ha recibido un promedio mensual de cerca de sesenta millones de consultas.

Real Academia de la Historia

Durante el pasado curso, esta academia presentó el *Diccionario Biográfico Electrónico* y se organizaron 5 ciclos de conferencias. La Biblioteca de la Academia se ha visto enriquecida con valiosas donaciones que elevan sus fondos a 650.000 volúmenes y el Gabinete de Antigüedades también ha proseguido su labor de realizar los informes solicitados a la Academia.

En el mes de marzo, Sus Majestades los Reyes Don Juan Carlos y Doña Sofía presidieron el Acto Académico con motivo del 80 aniversario de Su Majestad Don Juan Carlos I. Tras la presentación a cargo de la directora, D.^a Carmen Iglesias, el académico D. Juan Pablo Fusi leyó el discurso “El reinado de Juan Carlos I (1975-2014)”. En el mes de mayo se presentó en el Palacio Real de El Pardo, bajo la presidencia de Sus Majestades los Reyes, el *Diccionario Biográfico Electrónico* de la Real Academia de la Historia. Constituye el Diccionario la primera web mundial de contenidos históricos y biográficos sobre el mundo hispánico con más de más de 45.000 personajes relevantes en la Historia hispánica desde el siglo VII a. de C. hasta la actualidad, pertenecientes a todos los ámbitos, disciplinas y saberes.

Real Academia de Bellas Artes de San Fernando

La Academia de San Fernando recibió como miembro honorario al pianista D. Joaquín Achúcarro y eligió como académicos de número al cineasta D. José Luis Cuerda y al pintor D. Hernán Cortés.

La Medalla de Honor de la Academia fue concedida a la Fundación Arquia por su reconocida actividad en el campo de la Arquitectura. El compositor académico D. Luis de Pablo fue galardonado con el Premio Barón de Forna 2017. La IV Beca de Investigación de Arquitectura en Nueva York se otorgó a la arquitecta colombiana doña Lina Toro por su proyecto *Pedagogical Conversations*. La Calcografía Nacional concedió el Premio Nacional de Arte Gráfico al artista plástico D. José Manuel Broto.

Se celebraron los actos conmemorativos del tercer centenario del nacimiento de D. Ventura Rodríguez, con la celebración de una exposición, un simposio internacional y la presentación del catálogo razonado de esta figura de la arquitectura española. La Academia también intervino activamente en los actos conmemorativos de 150 aniversario del establecimiento de relaciones diplomáticas entre España y Japón. Esta academia ofreció 6 exposiciones temporales, organizó 26 conciertos, programó 6 cursos, ciclos de conferencias o talleres y acogió la presentación de 13 libros sobre arte y protección del patrimonio.

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Esta academia concedió su más alto galardón, la medalla Echegaray, al Prof. Mariano Barbacid, en reconocimiento a su brillante trayectoria científica.

Concedió también los Nature Awards for Mentoring in Science, correspondientes a España en el área de Ciencias Naturales y se entregó la Medalla Echegaray 2016 a la Dra. D.^a Margarita Salas, en sesión presidida por S.M. el Rey D. Juan Carlos I. Igualmente, se entregaron los Premios de Investigación de la Comunidad de Madrid “Miguel Catalán” y “Julián Marías”, los premios del concurso “Viraliza a una científica” y “Julio Peláez a pioneras en ciencia”, en colaboración con la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Se ha realizado la vigésima edición del programa de “Promoción de la cultura científica y tecnológica” celebrado en instituciones culturales de seis ciudades españolas. Se impartieron 30 conferencias dictadas por 18 Académicos, y se ha continuado con el programa “Ciencia para todos”, que incluyó 22 conferencias pronunciadas por otros tantos Académicos de la Corporación. Se realizó la Exposición “Ciencia e imprenta. Tesoros de la Real Academia de Ciencias”, en colaboración con el Instituto Cervantes y se culminó el Vocabulario Científico y Técnico en el área de Física para su posterior publicación en el vocabulario “on line”.

Real Academia de Ciencias Morales y Políticas

En este Curso la Real Academia ha lamentado el fallecimiento del Excmo. Sr. D. Mariano Álvarez Gómez, a quien se le rindió homenaje en una sesión necrológica; ha tomado posesión el Académico Excmo. Sr. D. Juan Díez Nicolás y se ha elegido como nuevo Académico a Fernando Vallespín Oña. Se ha celebrado el I ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE ACADEMIAS con presencia de representantes de Academias de Ciencias Morales, Sociales, Políticas y de Ciencias Económicas de nueve Academias americanas. El Encuentro se inició con una audiencia concedida por el Rey Felipe VI, en el Palacio de la Zarzuela; y lo clausuró el Excmo. Sr. D. Enrique Iglesias, todo esto llevado a cabo gracias al apoyo del Ministerio de Educación, Ciencia y Deporte. De la misma importancia han sido las 5 conferencias-debates en colaboración con el Centro de Estudios Políticos y Constitucionales sobre “40 años de democracia constitucional en España”, inaugurado por la Presidenta del Congreso, doña Ana Pastor y clausurado por el Presidente del Consejo de Estado, Excmo. Sr. D. José Manuel Romay Beccaria. En actos públicos se han presentado tres libros; se ha realizado un homenaje a quien fue Presidente de la Academia de Ciencias Venezolana, D. Arístides Calvani. Se ha editado Anales y diferentes volúmenes de la colección de “Clásicos del Pensamiento Económico Español” y por último se ha realizado el In Memoriam de don José Ángel Sánchez Asiaína.

Real Academia Nacional de Medicina

La apertura del Año Académico fue realizada el Prof. Fernando Reinoso Suárez, y durante el curso fueron nombrados como Académicos de Número los Profesores D. Arturo Fernández-Cruz y D. José Antonio Rodríguez Montes.

Se han celebrado sesiones Necrológicas en memoria de los Profesores D. Félix Pérez Pérez y D. Hipólito Durán Sacristán, y D. Manuel Domínguez Carmona.

Se ha celebrado la IV Semana Cajal, el Simposio 2017 sobre “Enfermedad de Parkinson” y la II Semana Marañón 2018, además de las Sesiones Científicas en torno a la figura del Prof. Carlos Jiménez Díaz.

Además de las Sesiones ordinarias de todos los martes del año se han celebrado el Día Mundial del Cáncer de Mama, el de la Diabetes, el de la Epilepsia y el Acto conmemorativo Semana Europea de Vacunación. Se han celebrado las V Jornadas Científicas en Imagen médica, XV Curso para postgraduados sobre Fundamentos moleculares de la medicina.

Se ha presentado el Diccionario panhispánico de términos médicos en el Congreso de médicos hispanos en Washington, en el Curso sobre “El español como factor de excelencia internacional” organizado por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP).

Real Academia de Jurisprudencia y Legislación

La Real Academia de Jurisprudencia y Legislación de España ha seguido celebrando conferencias, jornadas y mesas redondas, convocadas por cada una de sus 23 Secciones, que se corresponden con otras tantas ramas del Derecho. A lo largo del pasado curso académico se han leído dos discursos de ingreso, los de los Excmos. Sres. D. Bernardo Cremades Sanz-Pastor y D. Pedro González-Trevijano, y han sido elegidos otros cinco Académicos: D. José María Miquel González de Audicana, Dña. Consuelo Madrigal Martínez-Pereda, Dña. Ana Fernández-Tresguerres García, Dña. Ana María Orellana Cano y D. Ángel Rojo Fernández-Río. A lo largo del curso se ha ido proyectando el X Congreso de Academias Jurídicas Iberoamericanas, cuya Presidencia de Honor ha aceptado S. M. el Rey, que se celebrará en el próximo mes de noviembre.

Real Academia Nacional de Farmacia

La RANF ha llevado a cabo numerosas actividades, pero si me lo permite **SEÑOR**, antes quiero hablar de nuestras Académicas. Nuestra Academia es, de todas las del Instituto España, la que presenta más académicas de número. Durante el pasado curso académico han sido nuestras Académicas las que se llevaron los mayores éxitos y galardones. Sirva como ejemplo el premio Jaime I obtenido por la Excmo. Sr. Dña. María Vallet, o la Excmo. Sr. Dña. María José Alonso galardonada con la medalla Castelar. Puedo afirmar sin lugar a dudas que ellas son el orgullo de nuestra Academia.

Tal vez una de las actividades más representativas de nuestra institución sean las sesiones públicas muchas de ellas auspiciadas por la *Fundación Casares Gil*. Durante el pasado curso se han realizado 11 conferencias, 10 mesas redondas, 4 jornadas científicas (Areces, Farmaindustria, CEU, IeE), 6 actos sobre el Pacto de Estado por la Sanidad y 2 homenajes a

sendos Académicos fallecidos, los Excmos. Sres. D. Manuel Ortega Mata y D. Julio Rodríguez Villanueva. No quiero olvidar los más recientes fallecimientos como son los de nuestros compañeros los Excmos. Sres. D. Jesús Larralde Berrio y D. Manuel Domínguez Carmona. Descansen en paz.

Volviendo a la actividad Académica relacionada con las conferencias y mesas redondas, me gustaría destacar la impartida por la Dra. Hanan Awad Alkozi, no solo por su calidad científica, sino por ser la primera súbdita de Arabia Saudí en impartir una charla en una de las 10 Academias del Instituto de España. Además me complace decir que la Dra. Alkozi fue arropada por el embajador de Arabia Saudí, el Príncipe Mansour Al Bin Khalid Alfarhan Al Saud, que hoy también amablemente nos acompaña (Ahlan ua sahlan bika).

En lo que se refiere a la **biblioteca**, magistralmente dirigida por nuestra compañera, la Excm. Sra. Dña. Rosa Basante Pol, me gustaría hacer notar que se ha procedido a la digitalización de los fondos históricos abarcando ya desde el siglo XVI hasta el siglo XIX. También me gustaría añadir, que dicho archivo es 100 % accesible a cualquier usuario. Esta digitalización ha sido posible gracias el Patrocinio del Ministerio de Cultura.

Otro fondo extraordinario que también posee nuestra institución son los grabados UKIYO-E. Este es un arte de grabados plasmados sobre madera y realizados en Japón entre los siglos XVII y XX. Este extraordinario legado cedido por el Dr. Tadashi Goino, recientemente fallecido, merece tener una ubicación digna dentro de nuestra academia. Es por eso hemos iniciado la tarea de habilitar espacios en nuestra institución para poder establecer un museo permanente con dichos grabados y de esta manera hacerlos accesibles al público.

SEÑOR, uno de los pilares más importantes que tiene nuestra Academia es la capacidad de emitir informes, bien por solicitud o de motu propio. En este punto, quiero mencionar especialmente el realizado sobre la homeopatía, un **informe** riguroso, exhaustivo, detallado y contundente que pone de manifiesto que esta pseudociencia no tiene cabida en el mundo actual. Un detalle fundamental de este informe fue que además de ser enviado a organismos e instituciones, se procedió a su publicación en las redes sociales. Creo que esto ha sido todo un acierto. La sociedad necesitaba, casi diría que demandaba que una institución de la categoría de una Real Academia constatará que esta pseudociencia no tiene ningún fundamento.

Uno de los deseos más importantes de nuestra institución, **SEÑOR**, es estar cerca de la gente más joven. En este sentido, los jóvenes no solo se acercan a las sesiones que tenemos todos los jueves sino que participan activamente en los cursos que son impartidos tanto de manera presencial como online con un gran éxito, así como en las Cátedras Abelló y Pedro Guillen, que particularmente el pasado año han tenido una afluencia superior a los 200 alumnos. Otra actividad muy querida por la gente más joven es la participación en nuestro concurso científico anual. En este concurso, se reparten numerosos premios no solamente sufragados por la Real Academia Nacional de Farmacia sino también financiados por numerosas instituciones y laboratorios que hoy también nos honran aquí con su presencia.

La actividad de la RANF a traspasado fronteras, especialmente con Iberoamérica. En este sentido nuestro Vicepresidente, el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo ha mantenido una intensísima labor en américa del sur participando en las reuniones para “la armonización curricular farmacéutica en Iberoamérica”.

También hemos venido celebrando anualmente reuniones entre las cuatro academias científicas en un acto que denominamos la TETRACA. Además, este ha sido el primer año donde bajo un tema común se han podido reunir a las 10 academias del Instituto España. El pasado mes de Junio, se celebró la primera sesión conjunta con un tema central titulado “El cerebro: creatividad”. Las dos sesiones celebradas fueron absolutamente extraordinarias porque se pudo ver claramente como un tema tan aparentemente concreto, puede ser abordado desde perspectivas tan ricas y diferentes.

Real Academia de Ingeniería

En el pasado curso, la Real Academia de Ingeniería se reunió en nueve sesiones plenarios y su Junta de Gobierno lo hizo en siete ocasiones.

Se ha impuesto la medalla como Académica Correspondiente a la Prof. Dra. Saskia Sassen y han sido elegidos como Académicos de Número D. Iñigo Losada Rodríguez y Dña. Nuria Oliver.

Además de participar en diferentes simposios y congresos internacionales, esta Academia, presidió el Consejo Mundial de Academias de Ingeniería (CAETS), organizando el congreso anual que se desarrolló en Madrid.

También tuvo lugar la entrega de los premios “Agustín de Betancourt y Molina” y “Juan López de Peñalver” y el premio “Acaemiae Dilecta”.

Han recibido la distinción de “Ingeniero Laureado” D. Pablo Bueno Sainz, y D. Vicente Luque Cabal. En el mes de marzo tuvo lugar la Sesión In Memoriam del Excmo. Sr. D. Andrés Ripoll Muntaner, académico constituyente y vicepresidente de la RAI y la Sesión In Memoriam del también académico constituyente Excmo. Sr. D. Eugenio Andrés Puente.

A lo largo del curso académico se desarrollaron numerosas sesiones públicas dirigidas a transmitir a la sociedad el papel que en ella desempeña la Ingeniería.

Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras

Esta academia ha potenciado durante este curso académico los dos valores que más la singularizan: la labor investigadora y su actividad internacional.

En el ámbito de la investigación cabe destacar los trabajos realizados y publicados en su “Observatorio de Investigación Económico-Financiera” que preside el Académico y Premio Nobel Finn Kydland.

La actividad internacional se ha potenciado con la creación de la red internacional multidisciplinar “Barcelona Economics Network” y bajo su amparo se han organizado el XII Acto Internacional de Barcelona y el I Seminario “Reto de la prosperidad compartida. Papel de las tres culturas en el siglo XXI” celebrado en Sevilla, ambos acontecimientos internacionales.

La presencia española en el exterior ha tenido por destino este año Israel. Los Académicos de esta academia se han desplazado a Tel-Aviv para tratar sobre “La ciencia y la cultura ante la incertidumbre de una sociedad en transformación”.

La vocación española de esta RRAA, con sede en Barcelona, se reafirma con la realización cada año de un Pleno de los Académicos en una Comunidad Autónoma diferente, en este sentido en el mes de abril tuvo lugar en la ciudad de León un acto académico junto con la Universidad y la Junta de Castilla y León bajo el lema “Las Ciencias Económicas y Financieras ante una sociedad en transformación”.

Señor, las RRAA poseemos, como ya he comentado, una tarea que va mas allá de lo que se hace o dice entre las cuatro paredes que las forman. Tenemos la labor de escuchar y aconsejar en numerosos aspectos de tipo lingüístico, histórico, científico, legal, moral, artístico o económico, en este sentido, todas las academias han mantenido unas actividades notables que de manera sucinta y sencilla he tratado de exponer.

Termino, Majestad, agradeciéndoos el honor de vuestra presencia, en nombre de todas las RRAA del Instituto de España y en especial la RANF de la cual soy el secretario y que este año acoge este acto oficial de inauguración de curso.

¡He dicho!



Aplicaciones de la nanotecnología

María Vallet Regí

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Señor,

La RANF me ha designado para impartir el discurso inaugural en este acto de apertura de Curso de las Reales Academias del Instituto de España. El tema del Discurso que han elegido mis compañeros es el de **APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA**.

Voy a intentar recorrer el camino de lo que ha supuesto esta aventura científica de rabiosa actualidad y que ya está en el día a día de nuestras vidas y nuestra sociedad.

La nanotecnología ya se utilizaba en la EDAD MEDIA aunque se desconocía que se estaba utilizando y, por supuesto, no se sabía cuál era la razón o explicación de por qué, trabajando como lo hacían, conseguían modificar algunas propiedades de los materiales.

Según el tratamiento químico al que se sometieran los materiales de construcción podían cambiar o incluso aparecer nuevas propiedades. Las partículas con tamaño nanométrico no son nuevas ni en la naturaleza ni en la ciencia. Pero ahora ya sabemos relacionar y comprender que cuanto más pequeño es el tamaño de una partícula esta tendrá mayor superficie específica, será más reactiva, tendrá mayor poder de penetración, será más rápida, tendrá mayor capacidad de almacenamiento y nos permitirá hacer incursiones en el mundo biológico y en efectos cuánticos.

Solo para abrir boca déjenme poner un ejemplo que a mí me parece muy ilustrativo:

En 1956 un ordenador IBM tenía capacidad de 5 MB y pesaba tanto que para moverlo hacían falta más de 4 personas.

En 2018 disponemos de USBs de distintas capacidades, desde 8GB a 1 TB y discos duros portátiles de 4TB. Todos ellos podemos llevarlos en el bolsillo y su capacidad de almacenamiento está en el entorno del millón de veces superior a aquel superordenador del año 56. Y no digamos nada del precio, antes asequible solo a grandes multinacionales o programas de seguridad nacional o espacial y ahora todos nosotros disponemos de un superordenador en el bolsillo.

Volviendo a nuestro hilo conductor es justo reconocer que los nanomateriales se han venido utilizando desde hace siglos. Un ejemplo clásico es la utilización de oro y plata para crear color en las vidrieras de las iglesias medievales, aunque los artistas desconocían por qué el proceso que utilizaban para crear estas obras de arte conducía a cambios en la composición y en el tamaño de partícula de los materiales con los que trabajaban. Y que el oro y la plata que utilizaban tenía tamaño nanométrico, eran nanopartículas.

Sin ir tan lejos, desde que Faraday obtuviera, accidentalmente, en 1850, una suspensión coloidal de nanopartículas de oro, los químicos prestaron especial atención al desarrollo de métodos de síntesis para la obtención de nanopartículas metálicas con diferente morfología y, posteriormente, a la producción de nanocompuestos más complejos, es decir, con mayor número de elementos químicos en su composición.

Uno de los motores que impulsó este esfuerzo investigador a mediados del s. XX fue el estudio de las propiedades catalíticas de las nanopartículas. Como es sabido, el rendimiento de los catalizadores, ampliamente utilizados en la industria automovilística, aumenta drásticamente cuanto mayor es su superficie específica, es decir, cuanto menor es su tamaño de partícula. Esta disminución del tamaño aumenta la relación de átomos en la superficie y, en consecuencia, el área de contacto del compuesto con las especies que intervienen en un determinado proceso catalítico, mejorando la actividad del catalizador.

Pero cuando se inicia el desarrollo de la NANOCIENCIA o al menos existe un cierto consenso en señalar que las ideas y bases de la nanociencia y la nanotecnología se empiezan a desarrollar, es a partir de la conferencia dictada por el físico Richard Feynman en el “California Institute of Technology” (CalTech) el 29 de diciembre de 1959.

Su título “There’s plenty of room at the bottom” (“Hay mucho sitio al fondo”).

Y esto, mucho antes de que se empezara a utilizar el término Nanotecnología. En su charla, Feynman predijo que los científicos serían capaces de manipular y controlar aisladamente átomos y moléculas. Esto no fue posible hasta la década de los ochenta con el descubrimiento de las microscopías de fuerzas (AFM) y de efecto túnel (STM) que permitieron la visualización de los átomos.

Hemos llegado al momento de definir la nanociencia y la nanotecnología que no son otra cosa que el estudio y aplicación de materiales extremadamente pequeños, con tamaño inferior a 100 nm, que tienen un carácter transversal ya que

pueden utilizarse en diferentes áreas del conocimiento, tales como la química, la biología, la física, la medicina, la ciencia de materiales o la ingeniería y, por tanto, juegan un papel primordial en amplios sectores del sistema productivo.

El término nanotecnología se utiliza para describir la obtención y explotación de materiales con características estructurales entre las de los átomos y las de los materiales másicos, con al menos una dimensión en la escala del nm.

Para hacernos una idea de las dimensiones de las que hablamos pensemos que 10 átomos de hidrógeno miden 1 nm, una molécula de DNA mide 2.5 nm, el espesor de un pelo es de 80,000 nm y el de una hoja DinA4 =100.000 nm, una hoja de un periódico tiene un espesor de unos 100.000 nanómetros y un átomo de oro tiene un diámetro unas tres veces más pequeño que un nanómetro.

Para darnos una idea de lo pequeño que es un átomo y, por tanto, de las distancias tan pequeñas que se manejan en las nanotecnologías, un nanómetro es diez elevado a menos nueve metros, es decir, la billonésima parte de un metro.

Todo lo que nos rodea está formado por átomos, pero algo tan pequeño como los átomos no se puede ver a simple vista. Sin embargo, en la actualidad, con las microscopías de proximidad, desarrolladas hace tres décadas, y con la introducción, a principios del s. XXI, de correctores de aberración en los microscopios electrónicos de transmisión, que permiten resolver distancias de 0.05 nanómetros (0.5 Angstroms), es posible visualizar hasta los átomos más ligeros como el Li, el C, el N, el O...

Esta revolución tecnológica se inicia en 1981 cuando se desarrolla el primer microscopio de efecto túnel, esto es, 20 años después de la visionaria conferencia de Richard Feynman.

Con el desarrollo de las microscopías de efecto túnel y de fuerza atómica, que son realmente los “ojos” y las “manos” que permiten estudiar y manipular nanoestructuras, se inicia el desarrollo de la NANOCIENCIA Y LA NANOTECNOLOGIA.

El premio Nobel de Física de 1986 supuso un homenaje a las técnicas de microscopía modernas. En efecto, E. Ruska recibió la mitad del mencionado premio por sus trabajos en óptica electrónica y el diseño del primer microscopio electrónico. La otra mitad del premio se concedió a Binnig y Rohrer por el diseño del microscopio de efecto túnel (Scanning Tunneling Microscope, STM).

Como consecuencia de estos desarrollos tecnológicos, se asocia el nacimiento de la nanotecnología a los años 80, es decir, al momento en el que los científicos pudieron disponer de las herramientas adecuadas para manipular los átomos (atomic force microscopy-AFM, scanning tunneling microscopy-STM),

Efectivamente, solo a partir del desarrollo de las microscopías de fuerza y efecto túnel ha sido posible disponer de herramientas imprescindibles para entender los fenómenos que rigen la materia cuando se organiza en la nanoescala.

El objetivo de la nanociencia es, no solo trabajar con la materia en las dimensiones más pequeñas, sino manipularla a esa escala para aprovechar las propiedades únicas y novedosas que presentan con respecto a nuestro mundo macroscópico.

La comprensión de estos fenómenos es la base que ha producido gran parte de los últimos avances en campos de aplicación extraordinariamente diversos, como la medicina, la electrónica, las tecnologías de la comunicación y la informática, la energía, el medio ambiente y la catálisis, la industria de alimentos y la textil, la agricultura, la ganadería, la cosmética, la industria farmacéutica, la biotecnología, la bioingeniería, la construcción, la defensa y seguridad, el transporte, la investigación espacial, la robótica, la ingeniería óptica, nano dispositivos, nanosensores, la biomedicina...

En las últimas décadas, la nanotecnología ha revolucionado muchas industrias como la electrónica o la ciencia de los materiales, incluyendo la industria informática con nanochips o paneles solares más eficientes para la energía solar.

En este sentido, la nanotecnología se considera como la próxima Revolución Industrial que tendrá impactos sustanciales en muchas áreas de nuestras vidas. Y su rápido avance es posible gracias a la convergencia de muchas áreas científicas como acabo de indicar.

Déjenme ilustrar algunas aplicaciones de entre las muchísimas que ya son realidad en nuestra sociedad:

Electrónica

En este campo las aplicaciones se dirigen al desarrollo de componentes electrónicos que permitan aumentar drásticamente la velocidad de procesamiento en las computadoras, la creación de nuevos semiconductores, de nanocables cuánticos, de circuitos basados en Grafeno o Nanotubos de Carbono.

Tecnologías de la comunicación e informática

Se dirigen al desarrollo de sistemas de almacenamiento de datos de mayor capacidad y menor tamaño, dispositivos de visualización basados en materiales con mayor flexibilidad u otras propiedades que permitan crear pantallas flexibles y transparentes, además del desarrollo de la computación cuántica.

Energía

Las aplicaciones en esta área están relacionadas con la mejora de los sistemas de producción y almacenamiento de energía, en especial aquellas energías limpias y renovables como la energía solar, o basadas en el hidrógeno, además de tecnologías que ayuden a reducir el consumo energético a través del desarrollo de nuevos aislantes térmicos más eficientes

basados en nanomateriales, así como al aumento de la eficiencia de los paneles y placas solares gracias a nanomateriales especializados en la captura y almacenamiento de energía solar.

Defensa

En defensa se desarrollan nanotecnologías basadas en nanohilos de platino amorfos para evitar que los submarinos se puedan detectar por las ondas acústicas de un sónar.

Medio Ambiente

Las aplicaciones de la Nanotecnología en el medio ambiente involucran el desarrollo de materiales, energías y procesos no contaminantes, tratamiento de aguas residuales, desalinización de agua, descontaminación de suelos, tratamiento de residuos, reciclaje de sustancias, nanosensores para la detección de sustancias químicas dañinas o gases tóxicos...

Industria de Alimentos

Las aplicaciones de la Nanotecnología en la industria de alimentos incluyen, entre otras, el desarrollo de nanosensores y nanochips útiles para asegurar la calidad del alimento, de dispositivos que funcionen como nariz y lengua electrónica, detección de frescura y vida útil de un alimento, detección de microorganismos patógenos, aditivos, fármacos, metales pesados, toxinas y otros contaminantes, así como el desarrollo de nanoenvases, nanoalimentos con propiedades funcionales nutritivas y saludables, o con mejores propiedades.

Industria Textil

Desarrollo de tejidos que repelen las manchas y no se ensucian y sean autolimpiables, antiolores, incorporación de nanochips electrónicos que den la posibilidad de cambio de color a las telas, o bien el control de la temperatura, que constituyen los llamados “tejidos inteligentes”.

Construcción

Desarrollo de Nanomateriales más fuertes y ligeros y con mayor resistencia; vidrios que repelen el polvo, humedad; pinturas con propiedades especiales; materiales autorreparables...

Agricultura

Las aplicaciones en esta área se dirigen al desarrollo de plaguicidas, herbicidas, fertilizantes, mejoramiento de suelos, nanosensores en la detección de niveles de agua, nitrógeno...

Ganadería

Las aplicaciones de la Nanotecnología en la Ganadería tienen relación con el desarrollo de nanochips para la identificación de animales, de nanopartículas para administrar vacunas o fármacos, de nanosensores para detectar microorganismos y enfermedades, además de sustancias tóxicas...

Cosmética

En esta área se comercializan desde hace tiempo cremas antiarrugas o cremas solares con diversas nanopartículas.

Medicina

La convergencia de dos áreas muy diferentes, como son la nanotecnología y la medicina, ha dado lugar a un área interdisciplinaria llamada nanomedicina.

Es relativamente nueva ya que inicia su andadura a finales de los años 1990 y aparece la primera publicación científica en el año 2000.

La nanomedicina incluye nanofármacos, diagnóstico, terapéutico y dispositivos. Esta nueva área biomédica está inspirando tratamientos más específicos y eficaces para enfermedades complejas y utiliza nanopartículas que son auténticos transportadores de fármacos. Circulan por el organismo buscando el lugar preciso donde depositarlos.

Las nanopartículas que actúan como *vehículos de transporte* de diferentes agentes farmacéuticos representan alrededor del 75% de la cuota de mercado de los nanomedicamentos aprobados. Algunas de las ventajas del uso de nanopartículas para la administración de fármacos incluyen la mejora del perfil farmacocinético, la capacidad de liberar agentes terapéuticos a tejidos específicos disminuyendo los efectos secundarios y, en algunos casos, la capacidad de superar ciertas barreras biológicas, y por supuesto, disminuir drásticamente las dosis.

También se utilizan para *diagnóstico*, donde consiguen aumentar la sensibilidad y precisión; y en *teragnóstico*, que es la combinación de terapia y diagnóstico y permite la detección y terapia localizada de ciertas enfermedades junto con la posibilidad de seguir dicho tratamiento en tiempo real.

Y, por último, también se utilizan en la fabricación de *nanodispositivos* tales como biosensores moleculares con capacidad para detectar alguna sustancia de interés como glucosa o algún biomarcador de alguna enfermedad o nanorobots programados para reconocer y destruir células tumorales o bien reparar algún tejido como el tejido óseo a raíz de una fractura.

Por tanto, las nanopartículas son capaces de mejorar la detección y el diagnóstico de enfermedades y pueden diseñarse para proporcionar contraste en el área de interés e informar sobre el entorno local de ese tejido después de la administración al paciente además de emplearse para el tratamiento de la enfermedad siendo los vehículos que transportan diferentes agentes farmacéuticos.

Existen otras aplicaciones como los nanobiomateriales para implantes médicos, dispositivos médicos en miniatura o vacunas sintéticas.

La nanomedicina está en el punto de mira de la investigación y desarrollo de la industria farmacéutica, especialmente, en forma de nanopartículas para sistemas de administración de fármacos y agentes para imagen. De hecho, las grandes compañías farmacéuticas están desarrollando departamentos para su investigación y desarrollo y en los últimos años se han creado más de 2.000 start-ups. Los investigadores del campo de la nanomedicina han trabajado mucho en estos años y ya han desarrollado más de 250 productos que se están comercializando o están en ensayos clínicos.

Cabe destacar que el sector de los nanofármacos representa alrededor del 15 % del mercado farmacéutico total, con un mercado estimado de 400 000 millones de dólares para 2019.

En cuanto a las aplicaciones potenciales de la nanomedicina, la oncología es probablemente la más investigada, ya que las terapias convencionales contra el cáncer presentan limitaciones intrínsecas, impulsando la investigación y búsqueda de nuevos tratamientos, más eficaces y seguros. La mayoría de los medicamentos anticancerígenos actuales han demostrado una alta eficiencia cuando se evalúan en cultivos celulares. Sin embargo, cuando se evalúan en un escenario in vivo, especialmente en humanos, su rendimiento no es lo suficientemente bueno debido a su baja eficacia y alta toxicidad como resultado de su biodistribución inferior dentro del cuerpo.

En este sentido, el concepto de "bala mágica" propuesto por P. Ehrlich a principios de 1900's ha inspirado el esfuerzo de investigación de muchos científicos para cambiar la distribución corporal de los fármacos y, por tanto, mejorar el rendimiento de los mismos.

Aunque existe un éxito tecnológico bastante razonable en la utilización de nanomedicinas para el tratamiento del cáncer, todavía queda un largo camino por recorrer antes de que la nanomedicina se convierta en el nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer.

En 2016 el PREMIO NOBEL en QUIMICA fue otorgado a Jean-Pierre *Sauvage*, Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa por sus aportaciones a las nano máquinas moleculares y nano robots, útiles en muchos campos, no solo en el de nanomedicina.

Nanotecnología en la vida cotidiana

Y déjeme terminar haciendo una reflexión de donde encontramos nanotecnología en nuestro día a día.

Imagínense que a media tarde hacemos un descanso en nuestro trabajo y salimos a tomar algo a una cafetería próxima. En el bolsillo llevamos nuestro teléfono móvil, infinitamente más ligero y con muchísima más capacidad del que utilizábamos tan solo unos años atrás, con capacidad de recibir el correo electrónico, comunicarnos por mensajes y wasaps, hacer fotos y vídeos..., y en la cartera nuestro portátil donde el uso de nanopartículas ha logrado, con nuevos sistemas de visualización, que veamos la pantalla muchísimo mejor. También llevamos nuestro Ipad con diodos orgánicos emisores de luz (OLED), geniales para la pantalla.

Al fondo, la televisión está encendida, su pantalla, de una nitidez extraordinaria, contiene quantum dots.

Cuando nos preguntan qué queremos tomar nos anotan la comanda en una carta menú electrónica.

Como la cafetería donde estamos es muy moderna, los cristales no se ensucian porque están fabricados con un recubrimiento anti rayado y anti suciedad y el vidrio es termo crómico para regular la entrada de luz, todo ello gracias a su composición y nanoestructura.

La iluminación de la cafetería, tanto interior como exterior utiliza diodos emisores de luz, LED, más nanotecnología.

Los manteles están fabricados con tejidos que tienen un recubrimiento que evita que se manchen, esto es, telas antiadherentes a las manchas, a la suciedad y el suelo está enmoquetado, y esa moqueta tiene capacidad antibacteriana porque contiene nanopartículas de óxido de zinc.

Por la calle circulan varios coches, la mayoría de ellos con carrocerías muy ligeras, dado que están fabricadas con polímeros reforzados con nanotubos de carbono, nanocomposites poliméricos, que hacen el coche más resistente y más ligero, lo que aumenta su seguridad y reduce el consumo de combustible, con electrocerámicas como parte de sensores y para inyección de gasolina, en su interior alfombrillas para evitar vibraciones molestas, pilas de combustible que generan corriente para teléfonos móviles y el propio vehículo, en el exterior cristales transparentes con recubrimientos auto limpiantes, dispositivos anti reflejantes, catalizadores, pintura protectora frente a la corrosión en los bajos del coche, recubrimientos tribológicos...

También circulan por la calle bicicletas, algunas muy ligeras pero muy fuertes y resistentes y el ciclista lleva puesta ropa inteligente que le permite medir el pulso y la respiración y un casco que mantiene el contacto con su cabeza.

Al otro lado de la acera hay un edificio muy moderno pero construido ya hace unos años con cemento que contiene nanopartículas de óxido de titanio, se mantiene blanco como cuando se terminó su construcción pese al paso de los años.

Un buen observador podría seguir encontrando más nanotecnología, ya rutinaria en nuestra sociedad actual, a poco que se fije.

Seguro que están pensando en las serias implicaciones y los riesgos de un uso abusivo y creciente de la nanotecnología en nuestras vidas. La sociedad empieza a ser consciente de sus pros y sus contras y a definirse, trazando límites éticos y

legales al uso de la utilización de estas nuevas tecnologías, algunas ya en nuestra sociedad como acaban de ver, y otras por llegar, pero sin duda hemos entrado en una nueva era tecnológica.

Son totalmente actuales las palabras de Marie Curie: “Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender”.

La investigación científica ha hecho posible estos desarrollos y han sido y son muchísimos los científicos que dedican su vida para conseguir mejoras como las que hemos visto para que vivamos mejor y más con buena calidad de vida.

La ciencia nos permite entender muchos fenómenos si disponemos de científicos trabajadores y medios apropiados para realizar la experimentación necesaria. La historia reciente de la NANOTECNOLOGIA así lo demuestra.

Muchas gracias.



Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Jesús Larralde Berrio, Madrid, 8 de noviembre de 2018

Intervienen:

Benito del Castillo García, Académico de Número y Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Yolanda Barcina Angulo, Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Icíar Astiasarán Anchía, Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

José Manuel Giménez Amaya, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Real Academia de Medicina



D. Jesús Larralde Berrio: “Decano, Académico y Amigo”

Benito del Castillo García

Académico de Número y Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excmo. Sr. Presidente, Excmas. Sras. y Sres Académicos, Dignísimas autoridades de la Universidad de Navarra, Familiares, discípulos y amigos de don Jesús, Queridos amigos y compañeros, Sras. y Sres.:

Don Jesús Larralde nació en Pamplona en 1920, estudió el bachillerato con los jesuitas de Tudela. Buen navarro, buena persona, buen profesor y buen académico.

En los años 40 se traslada a Madrid para estudiar Ciencias Químicas y luego Farmacia.

En 1940 conoció a José María Escrivá de Balaguer, quien le invitó a integrarse en el Opus Dei. Asimismo, decidió dedicarse profesionalmente a la Universidad.

Al comenzar la década de los 50, pasó a ocupar la cátedra de Fisiología Animal de la Facultad de Farmacia, situada entonces en el Palacio de Fonseca, en la Universidad de Santiago, donde permaneció hasta 1965. Don Jesús siempre recordó con mucho cariño los años pasados en tierras gallegas.

Frecuentemente recordaba la buena acogida dispensada y los buenos consejos de sus compañeros de claustro, para adaptarse a la forma de ser de Galicia.

En 1965 se trasladó a la Universidad de Navarra, con don Félix Álvarez de la Vega, para impulsar la recién creada Facultad de Farmacia, la sexta, tras Madrid, Barcelona, Granada, Santiago y Manila.

En Pamplona y desde sus inicios fue el director del departamento de Fisiología, continuando con el cargo hasta su jubilación.

Fue un profesor con gran capacidad de trabajo, dedicándose por completo a la docencia y a la investigación, siendo pionero en Nutrición y Dietética, disciplinas que posteriormente alcanzaron gran importancia académica.

No desatendió nunca las actividades gerenciales y administrativas, alternando su trabajo, inicialmente como vicedecano en 1966-67, y tras un corto periodo de aprendizaje como decano, a partir de 1967, cargo que desempeñó con gran acierto, dirigiendo su facultad, durante casi 20 años (1967-1986).

Así pues, la joven Facultad de Farmacia se fue desarrollando y consolidando, gracias a su visión de futuro, llegando a

ser una de las más prestigiosas de España. Inicialmente y durante muchos años fue la única privada.

Victoriano Darías del Castillo, Catedrático de Farmacología y Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de la Laguna, Académico correspondiente de esta Real Institución, buen escritor y Doctor en Ciencias de la Información, hoy nos acompaña en esta sesión necrológica, le conoció bastante bien como Decano.

Tengo constancia de que llegó a ser muy buen compañero de don Jesús especialmente en las tardes y noches libres, después de las reuniones de decanos. En alguna ocasión el doctor Darías me ha contado que don Jesús quería introducirle en la Obra, pero él muy irónico, le solía contestar: “don Jesús, yo lo que pretendo es sacarle de la misma”.

Así se entiende bien que dos buenos amigos lo sean en el acuerdo y en el desacuerdo.

De hecho me contó que en cierta ocasión le regaló el libro de las Confesiones de San Agustín.

Entonces Victoriano le replicó: *¿Es que crees que soy un gran pecador?*

Otro buen amigo y conversador inteligente fue el profesor Calleja, también Catedrático de Farmacología y entonces decano de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela.

Me cuesta imaginarme a estos tres mosqueteros de la Farmacia, juntos, en las noches por las calles de Madrid.

El Doctor Darías, para esta ocasión de hoy, me ha enviado a vuelo de pluma algunas impresiones y recuerdos de D. Jesús Larralde: *Hombre básicamente bueno y muy inteligente, adornado con enorme alegría y con finísimo sentido del humor, que transmitía con una educadísima naturalidad. Su presencia te hacía sentirte feliz.*

Prosigue diciendo: *Creo que surgió entre nosotros una gran empatía. En las reuniones de decanos de Farmacia, tuvimos muy gratos encuentros, en diversas ciudades (Pamplona, Valencia, Madrid, La Laguna...), y en otros sitios diferentes.*

Nuestras conversaciones siempre fueron prolongadas, con largas horas, que nos sabían a poco y que siempre dieron lugar a muy interesantes diálogos. Con don Jesús me encontré muy a gusto, y creo que eso era recíproco.

Me hablaba con entusiasmo de su Fe y de la Obra, siempre con encantadora diplomacia.

Creo que su opinión es muy similar a la mía, pues nuestros respectivos abuelos farmacéuticos también estudiaron en Santiago de Compostela, donde adquirieron, además de su ciencia y profesión su fina ironía gallega.

Don Jesús fue un hombre sencillo, alegre, optimista; un hombre grande que se distinguió siempre por su capacidad para hacer amigos, con su enorme afán de ayudar a cuantos podía y de modo muy particular, tratando de procurar el bien y la promoción de sus discípulos.

Fue maestro de un gran número de promociones de farmacéuticos; siempre tenía discípulos repartidos por toda España. Su carácter cordial y afectuoso le llevaba a prolongar su enseñanza fuera del estricto ámbito académico.

Sus alumnos le querían mucho, manteniéndose ese cariño con el tiempo, aunque hiciese años en que hubiesen dejado las aulas. Le encantaba conducir, aunque lo hacía bastante mal, pues era un sabio despistado y tenía cosas muy importantes en que pensar. Antes de iniciar un viaje, estudiaba bien la ruta, intentando a lo largo del mismo visitar al mayor número de alumnos posibles, aunque eso supusiese hacer muchos kilómetros de más.

Dirigió 41 tesis doctorales y más de 20 de sus discípulos obtuvieron plaza de catedrático o profesor titular. Entre ellos destacaré a:

Pilar Fernández Otero

Rafael Jordana Buticaz

María López Rodríguez

José Bolufer González

José Bello Gutiérrez

Eduarne Cenarruzabeitia Sagarminaga

Javier Marcó Bach

Santiago Santidrián Alegre

Alfredo Martínez Hernández

Elsa Anselmi Rodríguez

Ana Ilundain Larrañeta

Ana Isabel Alcalde Herrero

Florencio Marzo Pérez

María Icíar Sáenz de Buruaga

y nuestra compañera Yolanda Barcina Angulo.

Tras su jubilación continuó como Profesor Emérito de Nutrición de la Facultad de Farmacia y Director del Programa de Doctorado en Fisiología y Alimentación de la Universidad de Navarra.

Miembro de número de la Real Academia Nacional de Farmacia desde 1991, tomando posesión el 15 de octubre de 1992, siendo contestado preceptivamente por don Bernabé Sanz, ocupando la vacante de la medalla número 34, como

Doctor en Farmacia, cubriendo la plaza de otro grande de la Farmacia Española, don Leonardo Gutiérrez-Colomer y Sánchez, a la que fue presentado por tres grandes e ilustres compañeros, don Gregorio Varela Mosquera, don Pablo Sanz Pedrero y don Bernabé Sanz Pérez. Fue gran amigo de mi maestro D. Manuel Ortega Mata, relación que se intensificó por su coincidencia en el tiempo como Decanos y Académicos de Número de la Nacional.

Fue precisamente don Manuel, a la sazón Secretario Perpetuo de Nuestra Institución, quien le comunicó su elección. Su discurso de ingreso versó sobre *El mecanismo de la transferencia del indol por el intestino*.

Con anterioridad había sido adscrito a la sección de Barcelona de nuestra Academia, en 1949, siendo posteriormente académico de la Real de Barcelona.

Fue Jefe de la Sección de Alimentación Animal del Patronato “Alonso Herrera” del CSIC en Pamplona.

Asimismo, ejerció como Vocal del Consejo Técnico Administrativo del Instituto de Alimentación y Productividad Animal del CSIC en Madrid.

Fue Miembro y Fundador de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, del European Intestinal Transport Group, de la Sociedad Española de Nutrición, de la Sociedad Española de Bromatología, de la Federación Española de Sociedades de Biología Experimental, de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, de la European Society for Comparative Physiology and Biochemistry y de la Nutrition Society de Londres.

Miembro de la Fundación Alfonso Martín Escudero y Miembro del Consejo Rector de la Asociación de la Industria Navarra durante 24 años, como representante de la Universidad.

Su carácter afable y acogedor, su vivacidad y cercanía transmitían siempre confianza, cariño y motivación. Solía decir con frecuencia: *Lo importante no son las instituciones, sino las personas*.

Le conocí, antes de haber sido yo elegido decano, cuando mi maestro don Manuel Ortega me llamó un día a su casa, pues quería presentarme a don Jesús Larralde. Yo siempre he sido y seré muy obediente y respetuoso hacia la figura de don Manuel. Así pues, escuché atento sus palabras:

Benito atiende en lo que pueda a don Jesús, pues es un gran amigo mío.

Don Jesús como buen navarro, fue directamente al grano, espetándome:

Mire usted, tengo una gran discípula que ha realizado la tesis doctoral conmigo, que es burgalesa, farmacéutica y muy guapa. Se ha presentado a una plaza de Profesor Titular, de cuyo tribunal es usted Presidente.

Tras esa corta frase, estuvimos hablando de muchas cosas, de la Geología de Argentina y en especial, tras haber alabado yo un bello ejemplar de rodocrosita, que estaba sobre la mesa de despacho de don Manuel.

Transcurrido cierto tiempo, después de la oposición, le di las correspondientes novedades a mi jefe de filas. Lo hice como se debe hacer, diciendo:

Don Manuel, ni por ser guapa, ni por ser farmacéutica, ni por ser de Burgos, ha salido con el número 1. Fue la mejor.

Me estaba refiriendo a quien con el transcurrir de los años fue una gran amiga mía y hoy colega en esta Real Academia, Yolanda Barcina, quien pronto fue Catedrática, Vicerrectora, Consejera de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de Navarra, Alcaldesa de Pamplona y Presidenta del Gobierno de Navarra.

En otra ocasión, formando don Jesús y yo, parte de un tribunal de tesis doctoral del Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la UCM, cuando el Dr. Larralde, al finalizar el acto, nos despidieron amablemente con unas patatas fritas y una cerveza, con lo que el navarro socarrón me dijo:

Don Benito, esta gente no sabe hacer las cosas y menos siendo de nutrición; así pues lléveme a comer a su casa.

Mi asombro fue mayúsculo y la indignación de mi mujer mayor, pues ese día no había mucho que ofrecer en la nevera.

Por aquel entonces, yo había optado a una plaza vacante de Académico de Número de la RANF, a la que también había presentado su solicitud otro ilustre profesor.

Don Jesús llegó a mi casa, mi mujer había hecho todo lo que pudo, tras venir del trabajo, pero sin embargo el buen navarro no probó casi ni un bocado. Al terminar la comida me soltó:

Yo sé que se ha presentado a la plaza de académico, junto con usted otro gran profesor; los dos son muy buenos, pero yo le voy a votar a usted, porque es mi amigo, y como yo nunca miento, no puedo afirmar eso, si antes no he estado comiendo en su casa.

Aunque la votación fue secreta, como debe ser, en urna y con papeletas, yo siempre he tenido la absoluta certeza de haber contado con su leal apoyo para haber sido, durante bastantes años, el miembro más joven de esta Real Institución y con menos de 50 años.

Luego mas tarde, como compañeros académicos, guardamos siempre un gran espíritu de colaboración y una sincera amistad.

Muchas gracias.



Maestro de ciencia y vida

Yolanda Barcina Angulo

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excelentísimas Sras. y Sres. Académicos, Queridos amigos, Señoras y Señores:

Nos hemos reunido para recordar con respeto y afecto al profesor y académico Don Jesús Larralde, conocido y querido por muchos de nosotros.

Tuve ocasión de mencionar con agradecimiento su nombre el día de mi ingreso en esta Academia. Entonces cité unas palabras que Albert Camus escribió al profesor Germain pocos días después de recibir el Nobel de Literatura en 1957: “Sin usted [...], sin su enseñanza, no hubiese sucedido nada de esto”.

Salvando las distancias, puedo decir lo mismo de mi propio maestro, quien me acompañó a lo largo de toda mi carrera universitaria y de toda mi vida, en realidad.

Gracias a él me honro de pertenecer a esta ilustre comunidad académica que hoy le recuerda.

Por cierto, es una alegría participar en este acto, también porque, con palabras de un maestro de la cultura contemporánea, “una sociedad como la del beneficio desenfrenado, que no honra a sus maestros, es una sociedad fallida”. Con actos como este podemos decir exactamente lo contrario.

En mi caso, puedo afirmar que he tenido la suerte y el privilegio de encontrarme con numerosas personas de las que he aprendido mucho, también en los últimos tiempos. Por eso, estoy convencida de que nunca se deja de aprender. Siempre hay que estar abiertos, mantener la curiosidad y la reverencia ante lo más noble y lo más bello.

Con todo, el profesor Larralde fue mi maestro en el sentido más hondo de la palabra. Fue mi profesor en la Universidad, me animó a hacer y dirigió mi tesis, me orientó en las sucesivas oposiciones que realicé, me aconsejó cuando decidí entrar en el mundo de la política y me apoyó durante 40 años, hasta su fallecimiento.

Todo ello me ha llevado a plantearme estas preguntas: ¿qué es un maestro, qué se necesita para desempeñar esa misión tan elevada? Con palabras de George Steiner, que ha publicado páginas sublimes sobre este tema, “¿qué es lo que confiere a un hombre o a una mujer el poder de enseñar a otro ser humano? ¿Dónde está la fuente de su autoridad?”

Teniendo en mente mi experiencia personal con el profesor Larralde, permítanme mencionar seis rasgos que observé en su modo de ser y de actuar y que pienso que se pueden considerar como requisitos para adquirir la condición de maestro.

1.- El primero y más básico es la **ciencia**. Nadie puede enseñar si no sabe. Un maestro es alguien que recorre el camino antes que nosotros, que va por delante durante años, que llega más lejos y conoce los obstáculos que nos vamos a encontrar, las desviaciones del camino recto que debemos evitar. Sin esa base, otras cualidades como el brillo y el éxito quedan eclipsadas.

Porque esto del magisterio es algo muy serio. Tiene que ver con el avance de la ciencia, de forma encadenada, sin rupturas, de una generación a otra. Como decía en otro contexto el fundador de la Universidad de Navarra, hogar académico del profesor Larralde, el maestro consigue que sus discípulos continúen a partir del punto al que el maestro ha llegado.

Un discípulo de Karl Popper escribió: “los pocos años que pasé en estrecho contacto con él son los más decisivos de toda mi vida. De él aprendí cómo hay que escribir y cómo no hay que escribir, cómo hay que discutir y cómo no hay que discutir, qué es importante y qué no lo es, y cómo hacer uno su trabajo lo mejor posible”.

Algo parecido puedo decir yo. El alfabeto de la ciencia es lo primero que enseña un buen maestro. Don Jesús nos hacía trabajar. No se conformaba con resultados mediocres.

Eran famosos los seminarios que organizaba los sábados por la mañana. Nos convocaba y creaba un ambiente cordial, donde no faltaban el café y los chocolates. Lograba que trabajáramos, y además con mucho gusto, que no es poco arte. Él mismo se aseguraba, con esa pillería tan suya, de que no faltáramos a esas citas. Sacaba una fotografía cada sábado; como fondo, la pizarra, donde hábilmente escribía la fecha. Así sabía quién había asistido y quién no a cada seminario. Conservo aún alguna de esas fotografías.

Combinaba la cordialidad con la exigencia. A su lado lo pasábamos bien, disfrutábamos, nos reíamos. Nunca hablaba mal de nadie, no tenía enemigos: lo que tenía era muchos amigos, a los que apoyaba siempre. ¿Cómo no seguir a un maestro

así? Un maestro que te hace trabajar, mientras te invita a bombones...

2.- El segundo aspecto que quiero mencionar es la **sabiduría**, que incluye la ciencia pero va más allá.

La escala descendente fue bellamente descrita por el poeta T.S. Elliot, en aquellos famosos versos: “¿dónde está la sabiduría, que se ha transformado en conocimiento? ¿Dónde está el conocimiento, que se ha transformado en información?” Pero podríamos recorrer esa escala en sentido ascendente y recordar que la sabiduría implica criterio, sensatez, buen juicio, capacidad de consejo.

¡Cuántos científicos conocemos que se guardan para sí sus descubrimientos, o que no tienen el don de transmitir lo que saben! Un maestro no, un maestro no conoce para conservar, conoce para transmitir.

Quizá por eso nos recuerda Platón que “la voz del maestro es más decisiva que cualquier libro”. Más decisiva y más memorable.

Desde luego, yo no podré olvidar los consejos que me dio don Jesús en diferentes etapas de mi vida. Cuando me ofrecieron entrar en política, le consulté, como siempre hacía. Para mi sorpresa, me animó: ya eres catedrática, me dijo. ¿Te van a dar el Premio Nobel? No creo, respondí abrumada. Pues ahora quizá te toca aportar de otra manera; siempre podrás regresar a la universidad.

Era un académico, pero era un hombre sabio, sabía que el mundo era más grande que su mundo. Y le gustaba ver que éramos capaces de afrontar nuevos retos.

3.- Muy unido a la sabiduría encontramos el **buen ejemplo**.

Ese es el tercer sentido que le otorga George Steiner a la palabra maestro, además de receptor y transmisor de logros, del conocimiento: el maestro es una persona que enseña con sus obras y su ejemplo. Por eso, afirma el profesor suizo, “Sócrates y los santos enseñan existiendo”.

Los maestros enseñan con su vida, su forma de ser, su modo de trabajar.

Esto lo he visto personalmente en muchos rasgos del profesor Larralde, pero me gusta destacar uno: su buen humor, su sentido positivo de la vida, su capacidad luchadora, muy unida a su carácter navarro. Medio en broma, medio en serio, podemos decir: “con ellos, no hay quien pueda”.

Don Jesús siempre encontraba alguna rendija para superar los obstáculos y para ayudarnos a conseguir lo que era bueno para nosotros.

Todavía me asombro al recordar un episodio. Cuando saqué mi primera plaza en una Universidad Pública y tuve que trasladarme a Murcia, con 26 años, él se preocupó de que no me faltara un buen entorno de trabajo y de investigación. Así que decidió presentarme a un catedrático amigo suyo. Eran tiempos donde no teníamos teléfonos móviles, ni se usaba internet ni existían los mapas digitales. Todo era manual. Nos presentamos un sábado en la casa de su amigo en Murcia. Allí nos dijeron que en esos días se encontraba “en su casa de la playa”, sin concretar más. Ni corto ni perezoso, don Jesús dijo: me suena que tenía casa en Mazarrón. Yo, que casi no sabía dónde estaba ese lugar, me opuse: pero si no tenemos ninguna seguridad, ¿cómo nos vamos a lanzar a la aventura? Fue inútil. Allí fuimos. Al llegar a Mazarrón, le volví a preguntar: ¿y ahora qué hacemos? Me suena –otra vez ese verbo, que no me daba ninguna seguridad-, me suena que vivía en una casa bajita cerca de la playa. Y nos fuimos acercando al mar. Yo insistía: ¿y cómo sabremos cuál es su casa? Miró alrededor, vio un niño de unos diez años y comentó: ese podría ser el hijo de mi amigo, que tiene uno de esa edad. Yo no me lo podía creer. Nos acercamos, ¡y era su hijo! Siempre he pensado que don Jesús tenía un ángel de la guarda que debía ser de Estado Mayor. Nunca he podido olvidar ese episodio: quería ayudarme y no le importaban el tiempo ni los obstáculos que pudiéramos encontrar.

4.- Buscaba lo que era bueno para nosotros, no para él. Esto nos lleva al cuarto rasgo que en mi opinión caracterizan a los maestros: su **capacidad de compartir**. Ellos transmiten su ciencia, transmiten su experiencia e intentan ayudar a que sus discípulos progresen.

Ciertamente este rasgo implica una buena dosis de generosidad. Pero yo añadiría que este rasgo sirve también para vacunar de cualquier forma de narcisismo, un mal que no pocas veces acecha a las personas de más talento.

En el caso de don Jesús, su origen navarro es relevante también en este punto: en esa tierra nadie mira a nadie por encima del hombro, presumir o alardear está mal visto.

Así era el profesor Larralde. Recuerdo que decidió que tenía yo que terminar la tesis doctoral, sí o sí, antes de un 30 de noviembre, para defenderla antes de un 31 de diciembre, hace ya muchos años. Don Jesús me ayudó durante todo el proceso de elaboración del trabajo, claro está. Pero incluso me dedicó todo el día 29 de noviembre, festivo en Pamplona, y además día de su cumpleaños. Allí estuvo, como si fuera un doctorando amigo, ayudándome a terminar de corregir todo el trabajo.

Me gusta pensar que toda su labor era “*cum laude*”.

5.- Muchos sabios son capaces de compartir, pero a veces intentan dominar a sus discípulos. Hacen escuela, pero no dejan de mandar y controlar.

Los buenos maestros, sin embargo, **dan alas** a los que trabajan con ellos. Disfrutan viéndoles volar por sí mismos. No alimentan su ego. Como mucho, alimentan un orgullo casi paternal de ver a los hijos madurar y llegar más lejos que los padres. Este podría ser el quinto rasgo de un buen maestro y desde luego lo era de don Jesús.

Solo con ese profundo sentido de la libertad propia y de la libertad ajena, un maestro puede engendrar maestros. Y dar origen a una cadena de transmisión que no tiene fin y que es su mejor legado.

Recuerdo que en una ocasión otra colega y yo decidimos presentarnos a unas oposiciones. Don Jesús no estaba de acuerdo con nuestra decisión, no le parecía acertada. Nos puso algunas objeciones, pero nos dejó hacer. Efectivamente, tenía razón y no las sacamos.

Cuando volvimos a contárselo, nos dijo: pues he rezado mucho. Pensamos que era un gesto bonito, rezar para que superásemos la prueba. Pero nos dijo: no, no, he rezado para que no aprobarais. Rezaba por lo que pensaba que era mejor para nosotros, pero nos dejaba la libertad de acertar y la libertad de equivocarnos, como hacen las personas magnánimas.

6.- El último rasgo de los auténticos maestros, que me conmueve mencionar, es la **lealtad**.

Conocí a don Jesús cuando empecé la universidad, apenas una niña. Y no dejé de recibir su ayuda y su consejo hasta su muerte, cuarenta años después. En ningún momento, insisto, ni un año, ni un mes, ni un día, dejé de percibir su cercanía y su aliento, aunque pasáramos largas temporadas sin hablar o sin vernos, especialmente durante los años que dediqué a la actividad política, muy absorbente.

Él estaba siempre ahí, para lo que yo necesitara, sin pedir nada. Orgulloso de mis éxitos, preocupado por mis problemas. Se hacía a veces el despistado, como quien no presta atención, porque nunca quería ser pesado, pero estaba siempre pendiente. Tenía mucho pesquis.

Un verdadero maestro está contigo cuando te va bien y cuando te va mal. ¿Puede decirse algo mejor?

Me gustaría terminar con unas palabras de otro maestro que parecen describir nuestra época: “La admiración, y mucho más la veneración, se han quedado anticuadas. Somos adictos a la envidia, a la denigración, a la nivelación por abajo. Cuando se eleva el incienso se hace ante atletas, estrellas del pop, los locos del dinero o los reyes del crimen. La celebridad, al saturar nuestra existencia mediática, es lo contrario de la fama... ¿Ante quién se ponen en pie los alumnos? Plus de maîtres!, ¡más maestros!, proclamaba una de las consignas que florecieron en las paredes de La Sorbona en mayo de 1968”.

Sí, ¡más maestros! Los necesitamos. Como se ha señalado acertadamente, “el deseo de conocimiento, el ansía de comprender, está grabada en los mejores hombres y mujeres. También lo está la vocación de enseñar. No hay oficio más privilegiado. Despertar en otros seres humanos poderes, sueños que están más allá de los nuestros; inducir en otros el amor por lo que nosotros amamos; hacer de nuestro presente interior el futuro de ellos: ésta es una triple aventura que no se parece a ninguna otra”.

Por eso, quienes hemos tenido la suerte de contar con maestros como el profesor Larralde, como don Jesús, podemos unirnos a ese grito revolucionario que sigue siendo actual: ¡más maestros, necesitamos más maestros! Ojalá el grito sea escuchado.

He dicho.



Jesús Larralde Berrio, científico

Iciar Astiasarán Anchía

Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, D. Mariano Esteban, queridos académicos, queridos compañeros, señoras y señores:

Me gustaría en primer lugar agradecer a esta Real Academia la organización, junto con la Fundación José Casares Gil, de este Homenaje póstumo a nuestro querido D. Jesús.

Agradecimiento al que se suman la Facultad de Farmacia y el Excmo. Sr. Rector de la Universidad de Navarra.

Sabemos del aprecio que siempre se le dispensó por parte de todos los académicos y también sabemos, porque así nos lo manifestó D. Jesús en reiteradas ocasiones, que a él le enorgullecía mucho su pertenencia a esta Real Academia. No solo por lo que significa esta institución sino también por el ambiente de amistad y la categoría humana y elegancia de todos sus miembros.

Muchas gracias a todos.

A continuación, paso a exponer de forma muy resumida el C.V. de D. Jesús Larralde.

Toda una vida dedicada a

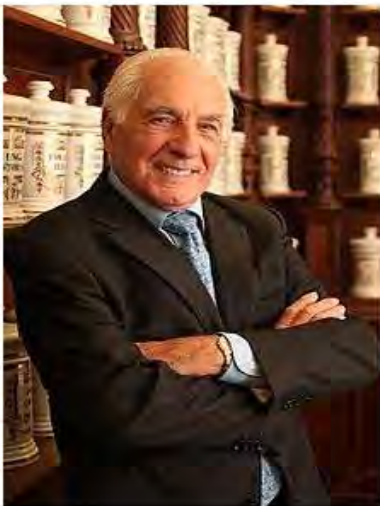
- Formarse como científico
- Desarrollar ciencia y
- Formar científicos

Nació el 29 de noviembre de 1920 en Pamplona.

Su padre le envió a Madrid a estudiar Ciencias Químicas, pero al parecer D. Jesús se aburría y para su sorpresa, obtuvo además del título de Licenciado en Química en 1943, el de Licenciado en Farmacia en 1944.

Tres años más tarde, en 1947, se doctoró en Farmacia defendiendo la tesis titulada “Shock traumático experimental”, obteniendo la máxima calificación.

D. Jesús Larralde Berrio



1920-2018

Toda una vida dedicada a

- ✓ Formarse como científico
- ✓ Desarrollar ciencia
- ✓ Formar científicos

De forma paralela comenzó su carrera académica como docente e investigador.

Fue Profesor Ayudante de Química Experimental en la Facultad de Ciencias en la Universidad de Madrid (1943-1946).

Seguidamente obtuvo una plaza de Farmacéutico Auxiliar Técnico en la sección de Fisiología del Instituto de Investigaciones Médicas de la Excm. Diputación de Barcelona en 1948 hasta 1950.

En la Universidad de Barcelona fue Profesor Ayudante de Fisiología Animal en el curso 1947-1948 y Profesor Adjunto de Fisiología Animal de 1948 a 1951.

Universidad de Madrid (Complutense)
Profesor Ayudante de Química Experimental.
Facultad de Ciencias (1943-1946)



Universidad de Barcelona
Profesor Ayudante, Profesor Adjunto de
Fisiología Animal.
Facultad de Farmacia (1947-1950)

En la Universidad de Santiago de Compostela obtuvo su Cátedra de Fisiología Animal Facultad de Farmacia en 1951.

Y en el año 1965 se trasladó a la Universidad de Navarra a la cual le unían muchos lazos y que además le daba la oportunidad de volver a sus orígenes. Allí fue Catedrático de Fisiología Animal en la Facultad de Farmacia desde 1965 hasta su jubilación en 1995.



Universidad de Santiago de Compostela
Catedrático de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia (1951-1965)

Universidad de Navarra
Catedrático de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia (1965-1995)



Durante todos los años de vida académica contribuyó a la formación de casi 50 promociones de Farmacéuticos de toda España (1947-1995).

Impartió docencia de diversas materias. Fundamentalmente Fisiología Animal, área en la que desarrolló su actividad investigadora, pero también de Historia de la Farmacia, lo que le permitió profundizar en conocimiento de la evolución de las ciencias y profesión farmacéutica de la que era un auténtico enamorado.

Por último, en los últimos años, también impartió clases de Nutrición y Dietética, colaborando de forma muy significativa en la formación de las primeras promociones de expertos en Nutrición Humana y Dietética.

Contribuyó a la formación de casi 50 promociones de Farmacéuticos de toda España (1947 – 1995)

- ✓ Fisiología animal
- ✓ Historia de la Farmacia
- ✓ Nutrición y Dietética



Estos 50 años fueron de dedicación absoluta a la vida universitaria. Esta dedicación se plasmó en multitud de actividades que le llevaron, por un lado a pertenecer a innumerables Sociedades Científicas, tanto nacionales como extranjeras, ejercer diversos cargos en institutos de investigación como el CSIC y mantener relaciones con centros de prestigio en diversos países.

PERTENENCIA A SOCIEDADES CIENTÍFICAS

- Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Madrid desde 1949.
- Miembro fundador de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Madrid 1952.
- Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Barcelona desde 1956.
- Académico de número de la Real Academia de Farmacia de Barcelona desde 1966.
- Miembro fundador de la Sociedad Española de Nutrición. Año 1977.
- Miembro fundador del European Intestinal Transport Group. Año 1977.
- Miembro de la Sociedad Española de Bromatología. Año 1977.
- Miembro de la Federación Española de Sociedades de Biología Experimental. Año 1978.
- Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. Caracas. Año 1978.
- Miembro de la European Society for Comparative Physiology and Biochemistry. Año 1979.
- Miembro de la Nutrition Society. Londres 1983.

C.S.I.C.

Diversos cargos 1945-1985

ESTANCIAS EN CENTROS EXTRANJEROS

- Centro de Investigaciones Zootécnicas de Lovenjoul, con el Prof. De Vuyst, en estudios de los problemas de la Nutrición Animal en 1954.
- Laboratoire de Zootechnie Service de Nutrition-Minérale d'Alfort-París, con el Prof. Brochard. 1955
- En Londres y Oxford temas de Nutrición Animal en 1956.
- Centre Recherches Zootécnicas de Jouy en Josas 1957.
- Colegio de St. Thomas. Londres. Laboratorio de Bioquímica con el Prof. Lewis. 1958.
- Laboratoire de Zootechnie de L'Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort-París en 1960.
- Institut of Physiology. University of Scheffield, Problemas de la Nutrición Animal en 1962.
- Instituto Latinoamericano de Nutrición. Caracas año 1978.

Toda esta actividad se plasmó de una forma muy notable en la dirección de muchos trabajos y en la formación y el acompañamiento de muchos jóvenes investigadores que se cruzaron en su camino.

Dirigió 50 Tesinas de Licenciatura y 49 Tesis Doctorales.

Muchos de estos doctorandos se dedicaron a la vida académica y han sido y son notables científicos y académicos.

Formador de Científicos

- ✓ Dirección de 50 Tesinas de Licenciatura
- ✓ Dirección de 49 Tesis Doctorales
- ✓ Formador de Profesores Titulares y Catedráticos



En esta relación podemos ver, por mencionar a unos pocos, a nuestros académicos Yolanda Barcina, Edurne Cenarruzabeitia, María Pilar Fernández Otero, Alfredo Martínez.

FORMACIÓN DE CIENTÍFICOS De entre sus discípulos han obtenido plaza de Catedráticos o Profesores Titulares los siguientes:

- 1.- Anselmi Rodríguez, Elsa. Profesor Titular de Farmacognosia y Farmacodinámia.
- 2.- Alcalde Herrero, Ana Isabel. Profesor Titular de Fisiología Animal. Universidad de Zaragoza.
- 3.- Barcina Angulo, Yolanda. Catedrático de Tecnología de Alimentos. Universidad Pública de Navarra.
- 4.- Barrio Linares, Antonio. Profesor Titular de Nutrición. Universidad del País Vasco.
- 5.- Barros Morgolles, M^a Luisa. Investigadora del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.
- 6.- bello Gutiérrez, José. Catedrático de Bromatología. Universidad de Sevilla.
- 7.- Bolufer González, José. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Sevilla.
- 8.- Cenarruzabeitia Sagarminaga, Edurne. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Badajoz (Extremadura).
- 9.- Fernández Otero, María Pilar. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Santiago de Compostela.
- 10.- Jordana Buticaz, Rafael. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Navarra.
- 11. Jordán, Joaquin. Profesor
- 12.- Ilundain Larrañeta, Ana. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Sevilla.
- 13.- Lasheras Aldaz, Berta. Profesor Titular Farmacología. Universidad de Navarra.
- 14.- López Rodríguez, María. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Salamanca.
- 15- Marcó Bach, Javier. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de Santiago de Compostela.
- 16.- Martínez Hernández, J. Alfredo. Catedrático de Nutrición Bromatología. Universidad del País Vasco.
- 17- Macarulla Arenaza, Teresa. Profesor Titular de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco.
- 18- Marzo Pérez, Florencio. Profesor Titular. Universidad Pública de Navarra.
- 19.- Mendizábal Cortabarría, M^a Victoria. Profesor King's College. Londres.
- 20.-Monteiro Bressan, Josefina. Profesor Titular de la Universidad Federal de Viçosa. Brasil.
- 21.- Motilva Casado, María José. Profesor Titular Tecnología de Alimentos. Universidad de Lérida.
- 22.- Portillo Baquedano, M^a Puy. Profesor Titular de Nutrición. Universidad del País Vasco.
- 23.- Rodríguez Pérez, M^a Carmen. Profesor Titular de la Universidad de La Sabana. Colombia.
- 24.- Saenz de Buruaga, Amaya. Profesor Titular Escuela de Enfermería. Universidad del País Vasco.
- 25.- Santidrián Alegre, Santiago. Catedrático de Fisiología Animal. Universidad de La Laguna (Tenerife).

Quizá algunos de ellos no se hubiesen enamorado de la ciencia, de la universidad, de la actividad investigadora si no hubiese sido por el café diario a media mañana con galletas y todo (como a él le gustaba aclarar), para hablar de lo divino y de lo humano.

O los seminarios de los sábados con foto incluida, según el mismo confesaba una forma muy eficiente de pasar lista y poner en evidencia las ausencias de los que quizá habían trasnochado el viernes.

La labor formadora de un maestro exige ir siempre por delante.

D. Jesús tenía claro el valor de la ciencia. Como él mismo decía investigar era una obligación.

Su producción científica se tradujo en 260 artículos en revistas nacionales y extranjeras y mas de 130 comunicaciones a Congresos.

Fueron varias las líneas de investigación en las que sus trabajos supusieron avances interesantes sobre el conocimiento que se tenía en la época.

En concreto la mayoría de sus trabajos versaron sobre:

Absorción intestinal, Valor nutritivo de proteínas, Sustancias anti nutritivas de leguminosas e interacción fármacos-nutrientes.

Aportación a la Ciencia

260 artículos en Revistas nacionales y extranjeras

130 comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales



Líneas de Investigación:

- ✓ Absorción intestinal
- ✓ Valor nutritivo de proteínas
- ✓ Tóxicos naturales (sustancias antinutritivas en leguminosas)
- ✓ Interacciones fármacos-nutrientes

Al parecer, en un momento quiso dedicarse a la nutrición de las truchas, e hizo un claro intento de criarlas en el laboratorio, pero según contaba el mismo, fue un proyecto fallido, ya que aunque él las cuidaba y las alimentaba cada mañana, cada noche alguien se llevaba algunas y al final no consiguió en ningún momento el número de muestras adecuado para desarrollar un trabajo experimental en condiciones.

A modo de curiosidad he rescatado algunos de sus artículos publicados en sus primeros años de investigación sobre Absorción Intestinal.

En esta línea trabajo profusamente sobre los sistemas de transporte de los azúcares a través de la mucosa intestinal.

Su primer artículo sobre este tema lo publicó en 1947.

Aquí se muestra un artículo publicado en Nature en 1948, sobre el efecto inhibitorio de la insulina en la absorción de glucosa en ratas diabéticas.



Letter Published: 12 June 1948

Effect of Insulin on Intestinal Glucose Absorption in Alloxan Diabetic Rats

A. SOLS, S. VIDAL & J. LARBALDE

Nature 161, 932-933 (12 June 1948) [Download Citation](#)

Línea de investigación sobre la absorción intestinal de azúcares
Primer artículo en 1947
Artículo en Nature en 1948 (efecto de la insulina)

Abstract

INTESTINAL absorption of glucose is increased in the diabetic rat^{1,2}. According to Laszt and Vogel², this increase is not observed when alloxan diabetic rats are submitted to insulin treatment, suggesting that insulin has an inhibiting action on intestinal glucose absorption.

Este otro trabajo, también publicado en Nature en 1951, ponía en contraposición trabajos de referencia que señalaban las diferentes condiciones óptimas de pH para la máxima absorción de azúcares.

Letter | Published: 24 November 1951

Effect of Phosphates and the pH on Sugar Absorption

F. PONZ & J. LARRALDE

Nature 168, 912-913 (24 November 1951) | Download Citation

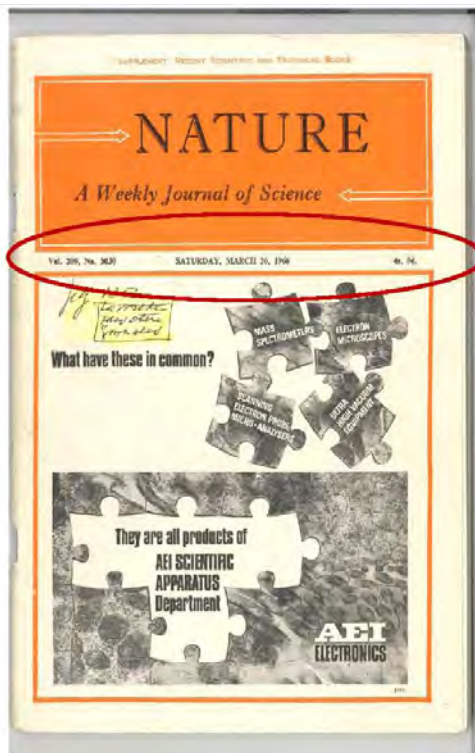
Abstract

THERE has been little discussion on the work of Magee and Reid¹ showing that the addition of phosphates at pH 7 to the liquid to be absorbed activates intestinal absorption of glucose but not that of xylose²⁻⁵. Laszt³ attributes such an effect to the buffer action of the phosphates, as with other buffers at pH 7 he obtained analogous increases; between pH 4 and 8 he found an optimum of absorption at pH 7. Gellhorn and Moldavsky⁶, however, arrived at opposite conclusions; in their opinion absorption would be much greater if instead of maintaining the pH at 7, it is somewhat displaced towards the acid or alkaline side. Difficulties in the interpretation of other results have induced us to return to these problems.



O este otro en 1966 demostrando el incremento significativo de la absorción de glucosa en ratas embarazadas debido a la modificación del transporte activo en dichas ratas a nivel intestinal.

En definitiva, su capacidad, creatividad y espíritu de trabajo hizo que su investigación aportase interesantes avances al conocimiento de la ciencia y a la vez motivase a los que posteriormente han sido grandes investigadores a dedicarse con pasión a la ciencia.



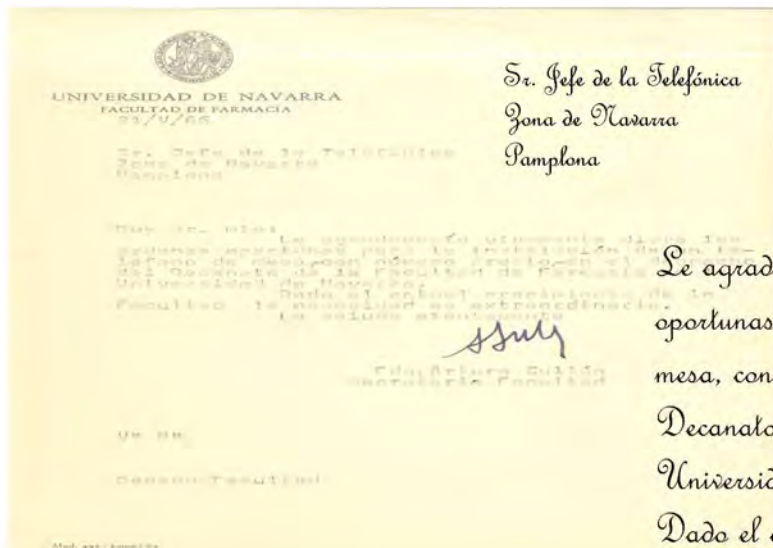
Incremento significativo de la absorción de glucosa en ratas embarazadas por modificación en el transporte activo a nivel intestinal

Pero no solo eso, además D. Jesús compaginó todo ello con cargos de gobierno que, como todos sabemos requieren no solo de inteligencia y sabiduría sino también de empatía y un cierto don de gentes, que hay que reconocer D. Jesús poseía a raudales.

En concreto, en la Universidad de Navarra fue Vicedecano de la Facultad de farmacia en el curso 66-67, Director del Dpto. de Fisiología Animal de 1968 a 1995, Director del Programa de Doctorado Fisiología y Alimentación en el trienio 1985-1988. Y Decano durante 20 años (desde 1967 a 1986).

Cargos de Gobierno (Universidad de Navarra)

- ✓ Vicedecano de la Facultad de Farmacia 1966-1967
- ✓ Director de Departamento de Fisiología Animal 1968-1995
- ✓ Director de Programa de Doctorado Fisiología y Alimentación 1985-1988
- ✓ Decano de la Facultad de Farmacia 1967-1986



Le agradecería vivamente diera las órdenes oportunas para la instalación de un teléfono de mesa, con número propio, en el despacho del Decanato de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.
Dado el actual crecimiento de la Facultad la necesidad es extraordinaria.
Fdo. Secretario Facultad.

O^oB^o Decano

Su espíritu trabajador queda patente en este escrito que he tenido la oportunidad de recuperar.

No tiene fecha, pero por su contenido hace pensar que es de 1967, cuando D. Jesús asume el Decanato de Farmacia.

Se trata de un escrito del Secretario de la facultad al Sr. Jefe de la Telefónica de la Zona de Navarra, en el que se lee:
“Le agradecería vivamente diera las órdenes oportunas para la instalación de un teléfono de mesa, con número propio, en el despacho del Decanato de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Dado el actual crecimiento de la Facultad la necesidad es extraordinaria”.

Queda claro que el Secretario de la Facultad había ya notado el impulso que el nuevo Decano estaba confiriendo a la Facultad.

Toda una vida dedicada a Formarse como científico, Desarrollar ciencia y Formar científicos, y como él mismo afirmaba en una entrevista en 2014, con motivo de los 50 años de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, su único problema grave era “que lo había pasado demasiado bien”.

Muchas gracias.

Entrevista a D. Jesús en la conmemoración de los
50 años de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra (2014)

*“Esto lo sabe poca gente,
pero yo tengo un grave problema...
Que lo he pasado demasiado bien”*





Jesús Larralde, hombre de fe

José Manuel Giménez Amaya

Catedrático de Anatomía y Embriología y Doctor en Filosofía, Profesor Ordinario de Ciencia, Razón y Fe de la Universidad de Navarra, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Real Academia Nacional de Medicina

Excelentísimos e ilustrísimos Académicos, amigos todos.

Quiero agradecer, de una manera especial, al Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia, el Excmo. Sr. D. Antonio Monge, su interés e insistencia para que interviniese en este solemne Acto Académico en honor del profesor Jesús Larralde, que hoy celebramos en la sede de nuestra Academia. Siempre he considerado esta Real Academia mi casa científica: un lugar entrañable donde he aprendido y sigo aprendiendo tantas cosas. Y donde rezo, algo sustancial a las palabras que les estoy dirigiendo ahora y que mi propio porte hace pensar, porque suele ser frecuente que, desde mi ordenación sacerdotal en mayo de 2011, celebre anualmente el funeral por aquellos compañeros que nos han dejado. Es un honor por el que estoy profundamente agradecido a esta Institución. Si el cielo es, como creo, «la otra cara del mundo», los que nos han precedido no están lejos de nuestra vida, allá arriba donde brillan las estrellas, sino, más bien, muy próximos a nosotros; nos acompañan mucho más cerca de lo que habitualmente podemos pensar; están a nuestro lado y nos siguen queriendo y ayudando; de una manera misteriosa, pero real. Vayan también estas palabras pensando en nuestro queridísimo compañero Jesús Larralde.

Agradezco también a los compañeros que me han precedido en el uso de la palabra en este Acto, porque ya han hecho, con maestría, una «radiografía» humana y profesional muy entrañable y acertada de D. Jesús. Algo que me permite a mí ahora introducir, modestamente, algunas consideraciones breves sobre la actitud religiosa del Dr. Larralde. Intentaré explicar, en los próximos minutos, por qué lo ya dicho sobre él, en el fondo, habla mucho de lo que yo tengo que exponer ahora.

Sin embargo, pienso que es honesto por mi parte señalar de antemano que no soy discípulo de Jesús Larralde, y el conocimiento que tengo de su persona ha sido con ocasión de algún encuentro breve en Madrid hace ya muchos años, y, más recientemente, en la Universidad de Navarra, dentro de la cordialidad que acompaña a las vivencias comunes de los colegas en el claustro universitario. También a través de mi maestro el profesor Fernando Reinoso, que trató al profesor Larralde en los años en que coincidieron en la Universidad de Navarra. Las palabras de D. Fernando siempre las recuerdo elogiosas y con gran afecto hacia D. Jesús: un gran universitario navarro -decía de él-, muy cariñoso e inteligente, concluía.

Disculpen, por lo tanto, muchos de Ustedes que lo conocieron y trataron con profundidad, la insuficiencia de mis ideas, y que no vayan acompañadas de reflexiones de mucho más calado sobre esta gran persona. Ruego ahora, por tanto, fijen la mirada, otra vez, en lo ya dicho en este foro por aquellos que sí tienen competencia para acercarnos su figura con mayor realidad.

Como ven empieza a tener cierta lógica que me apoye en lo ya dicho; es como si mis palabras se enmarcasen, tímidamente, sobre una proyección vital que hemos escuchado ya y que contiene sustancialmente la respuesta a la pregunta decisiva de esta intervención: ¿por qué podemos decir que Jesús Larralde era un hombre de fe?

La respuesta es directa e inmediata. Porque era un hombre que vivió y murió de acuerdo consigo mismo que es el secreto de la armonía de espíritu y la base del conocimiento (Séneca); porque miraba más allá de su propio yo, porque era consciente de tener un don, algo que no le venía dado por él mismo. Pero todo esto lo vivenció D. Jesús en su existencia humana normal, diaria; su propia vida familiar y universitaria fue el mejor vehículo para la trasmisión de su profunda fe religiosa.

Para ilustrar esta relación entre fe y vida y señalar lo que pienso fueron sus características fundamentales en Jesús Larralde, permítanme relatarles ahora tres momentos en los que tuve el privilegio de tratarle personalmente.

El primero fue a finales de los años 80 del siglo pasado. Yo era un joven e inexperto profesor Titular de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, que acababa de regresar de los Estados Unidos, donde había hecho una larga estancia en el Massachusetts Institute of Technology estudiando las conexiones nerviosas de estructuras encefálicas relacionadas con la enfermedad de Parkinson y con otros trastornos del movimiento. Coincidimos D. Jesús y yo en Madrid, en una residencia donde él se alojaba cuando viajaba a la capital. Me impresionó su trato cordial y alegre, respetuoso y cercano, con alguien mucho más joven que él. Siempre le vi alegre y desprendido de sí mismo. Recordemos esto: alegría y desprendimiento de uno mismo.

Cuando me incorporé a la Universidad de Navarra en el año 1996, volví a coincidir con él, ahora como compañero del claustro universitario. Comprobé en mis conversaciones con otros colegas de la Universidad que D. Jesús había logrado hacer una verdadera escuela universitaria. Pude hacerme cargo de su cercanía con todos, de su acompañar y animar a mucha gente a crecer en el ámbito universitario. Vi hecha realidad una dedicación que era preocupación por los demás, que era ánimo y cordialidad, que era alegría que se desbordaba en ayuda. Recordemos esto: alegría y ayuda a los demás.

Y un tercer encuentro en la enfermedad. Tuve la suerte de verle cerca de la ermita a la Virgen del Campus universitario de la Universidad de Navarra antes de que su proceso de deterioro cognitivo fuese verdaderamente incapacitante. Mantenía esa alegría tan cercana, aunque la memoria le fallaba. Vi una vida que se hacía verdaderamente fuerte en la contradicción, en el sufrimiento. Recordemos finalmente: alegría junto al dolor y al sufrimiento.

Nos preguntábamos hace unos instantes: ¿por qué podemos decir que Jesús Larralde era un hombre de fe? Por su alegría, respondería, que siempre se acompañó de desprendimiento de sí mismo, de ayuda a los demás, de dolor y sufrimiento. Y todo con cordialidad, con fortaleza, a pesar de los momentos frustantes o invalidantes. Quizá alguien podría pensar que todo eso es posible sin fe religiosa. Probablemente, contestaría, pero en Jesús Larralde todo eso estaba impregnado de una alegría de algo nuevo, de una Buena Nueva, que reflejó en su vivir y en su morir. En él la fe suponía un «motor» que generaba el bien a su alrededor. Le excedía, pero se hacía en él y a través de él.

Los filósofos Fernando Inciarte y Alejandro Llano han señalado con profundidad que «el ser de cada (persona) sólo pued(e) acontecer en un cierto modo que depende en cada caso de los accidentes que le afecten. Esto hace imposible comprenderlo de manera completa. (Por eso) la propia (persona) nunca es plenamente lo que es o puede ser. Para poder hacernos cargo de todo el ser de algo, tendríamos que ser capaces de sintetizar en un enunciado todo el curso pasado y futuro de (esa persona), lo cual no es posible, aunque sólo fuera porque lo pasado ya no existe y lo futuro no existe todavía (...). En este sentido, todo es sólo parte de sí mismo. Sólo Dios, el infinito, existe fuera de cada modo y grado, como aquello que es plenamente lo que es» (F. Inciarte y A. Llano, *Metafísica tras el final de la Metafísica*, p. 341).

Ahora que nos ha dejado Jesús Larralde, su vida nos es misteriosamente más real y completa, porque en Dios es ya plenamente lo que es, aunque se experimente la paradoja de no estar físicamente entre nosotros.

Voy terminando.

Hace dos meses estuve en el cementerio de La Paz, próximo a Tres Cantos, de Madrid, en un acto religioso por el aniversario de la muerte de un ser querido. Rezamos un responso un poco más largo de lo normal. Y uno de los hijos de la difunta, al final del responso, nos dijo a los presentes: «Sabéis que no soy creyente, que soy "agnóstico"; pero en este año que ha pasado desde la muerte de mi madre he estado más cerca de ella que nunca...». Escuchamos todas estas palabras con un silencio emocionado. Pero me dieron ganas de decir, o mejor, de gritar: «¿y no es eso ser mucho más creyente de lo que imaginamos?». La fe no es algo teórico o abstracto, llama frecuentemente a nuestra puerta con el ejemplo de la vida y la muerte de los que nos han precedido, con su amistad, su cariño y su cuidado.

La fe cristiana, la fe de Jesús Larralde, se caracteriza porque es plena y madura en la persona. Se manifiesta en libertad, porque exige compromisos personales y morales grandes, pero se basa siempre en el conocimiento de la verdad. Es un don y se expresa en una actitud vital alegre y comprensiva. Para que la vida sea verdaderamente una vida de fe, es necesaria una fe que sea capaz de dar fundamento a esa propia vida. Y la del Profesor Larralde, con todo su legado de bien, habla por sí sola en este sentido.

Lo tenemos mucho más cerca que antes. Y damos gracias por su vida junto a nosotros.

Descanse en paz, Jesús Larralde Berrio, compañero y maestro, Académico queridísimo, amigo de Dios.

Muchas gracias



Información académica

Jesús J. Pintor Just

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: secretaria@ranf.com

Durante el cuarto trimestre del año 2018, hemos realizado un total de doce sesiones científicas. Cabe destacar en primer lugar el Solemne Acto de Apertura del Curso Académico de las Reales Academias del Instituto de España, presidido por Su Majestad el Rey Don Felipe VI; además tuvieron lugar cinco conferencias sobre temas de actualidad, una toma de posesión de Académico de Número, una Sesión Necrológica, una Jornada Científica de la Cátedra Abelló, una Sesión Conmemorativa de los Premios Nobel 2018, una Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas, donde se incluyeron varias conferencias y tomas de posesión, una Sesión Científica Extraordinaria conjunta de las Reales Academias de Medicina de España, de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Nacional de Farmacia y de Ingeniería, así como una serie de actos organizados en colaboración con diversas instituciones.

El 4 de octubre la Real Academia Nacional de Farmacia tuvo el honor de celebrar la Sesión Pública con motivo de la "Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas". Estuvo presidida por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF y presentada por el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, Vicepresidente de la RANF.

El acto se dividió en dos partes. La primera tuvo lugar durante la mañana y consistió en la impartición de varias conferencias, como las llevadas a cabo por los Profesores Dr. José Morais: "Desenvolvimento do sistema regulamentar de medicamentos na Europa: O papel dos cientistas académicos", la Dra. Lidiette Fonseca: "La Academia Nacional de farmacia de Costa Rica una realidad en Centroamérica", la Dra. María Eugenia Olivera: "Nanoestructuras inteligentes. Plataforma tecnológica basada en polielectrolitos portadores y derivados farmacéuticos", el Dr. Carlos T. Quirino: "Microscopia electrónica, espectroscopía Raman y difracción de rayos X; técnicas instrumentales acopladas para resolver problemas farmacéuticos", la Dra. Rosalva Rangel: "Inmunoquímica: El receptor para IL-2 como ejemplo", la Dra. Teresa Corona Valdés: "Interacciones fisicoquímicas de lípidos y proteínas en membranas celulares" y la Dra. Susana A. Macín Cabrera con la conferencia "Biomarcadores en profilaxis y farmacoterapia en enfermedad periodontal".

La segunda parte de la Jornada consistió en varias Tomas de Posesión como Académicos Correspondientes Extranjeros de la RANF: El Prof. Dr. Elfego Rolando López: "Historia de la farmacia en Guatemala", el Prof. Dr. Alberto Ángel Gurni: "Las formas de las plantas", el Prof. Dr. León Rabinovitch: "Fundação Oswaldo Cruz: "Baluarte na saúde pública do Brasil", el Prof. Dr. Lauro Domingos Moretto: "Histórico da farmacopeia no Brasil" y el Prof. Dr. José Aliaga Arauco: "La educación universitaria peruana en el escenario de la globalización"

Posteriormente a las 19.30 horas la Real Academia Nacional de Farmacia con la colaboración de la Fundación José Casares Gil, amigos de la RANF, celebraron la Conferencia: "El valor de la innovación y la importancia de su financiación", a cargo del Dr. D. José María Zabala Martínez, Presidente de ZABALA Innovation Consulting. Fue presentado por el Académico de Número de la RANF, Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega.

El Dr. Zabala es Ingeniero Químico por la Universidad de Lovaina (Bélgica, 1968-73) y Doctor en Ciencias Naturales Aplicadas por la Universidad de Lovaina (1973-1976). Fundó en 1986 y dirige ZABALA Innovation Consulting, consultora líder en gestión de la innovación empresarial, que actualmente cuenta con un equipo humano de más de 230 personas y 12 oficinas y presta servicios a más de 1.500 clientes empresariales, centros tecnológicos, universidades y administraciones. En los últimos años ha realizado más de cuarenta estudios para la Comisión Europea y para diferentes ministerios. Ha participado en la elaboración de los tres Planes Tecnológicos de Navarra, los Planes Tecnológicos de La Rioja, Comunidad Valenciana, Cantabria, Extremadura, Norte de Portugal y Limburgo (Holanda).

El Dr. Zabala compartió con los asistentes a la jornada algunas reflexiones sobre el valor que tiene la innovación. La innovación es clave de competitividad y de futuro para cualquier organización o empresa, es una cuestión de supervivencia. Comporta riesgos, pero el mayor riesgo es no innovar. Explicó también por qué y cómo el riesgo de la innovación se reduce con una adecuada financiación pública.

El 8 de octubre de 2018, la Real Academia Nacional de Farmacia albergó el Solemne Acto de Apertura del Curso Académico de las Reales Academia del Instituto de España, presidido por su majestad el rey don Felipe VI.

En la Mesa Presidencial, además se contó con la presencia del Excmo. Sr. D. Pedro Duque, Ministro de Ciencia, Innovación y Universidades y de nuestro Presidente y del Instituto de España, el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban.

S. M. el rey dio inicio al acto, dando la palabra al Presidente de la RANF quien leyó su discurso de bienvenida. A continuación el Secretario General, Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just, leyó la memoria de actividades de las Reales Academias, dando posteriormente paso a la Académica de Número, la Excm. Sra. Dña. María Vallet Regí, quien pronunció el discurso reglamentario titulado: "Aplicaciones de la nanotecnología". Por último el Excmo. Sr. Ministro leyó un breve discurso tras el cual S. M. el rey dio por inaugurado el Curso Académico de las RRAA del Instituto de España.

El 11 de octubre la Real Academia Nacional de Farmacia celebró el Solemne Acto de Toma de Posesión como Académico de Número del Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez Ramos, quien pronunció su discurso de ingreso titulado: "La síntesis orgánica en la era de los fármacos biológicos" y fue contestado en nombre de la corporación por la Académica de Número, Excm. Sra. Dña. Carmen Avendaño López.

El 18 de octubre tuvo lugar en la sede de la Real Academia Nacional de Farmacia la Conferencia celebrada, en colaboración con la Fundación José Casares Gil amigos de la RANF, en la que intervino el Excmo. Sr. D. Pedro Guillén, Académico de Honor de la RANF, Director de la Clínica CEMTRO de Madrid y Decano Honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Murcia con su intervención titulada: "La célula como medicamento y su aplicación clínica".

El 25 de octubre la Real Academia Nacional de Farmacia celebró la Sesión Científica enmarcada en la Cátedra Juan Abelló sobre Tratamiento de Dolor, que trató el tema: "Neuroinflamación y dolor. Sistemas de señalización implicados y farmacología actual"

El acto estuvo presidido por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF y la presentación corrió a cargo de la Académica de Número, Excm. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal.

Intervinieron como ponentes: el Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just, Académico Secretario de la RANF y Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM, quien trató el tema: "Variantes del dolor ocular: función de los receptores de cannabinoides". La presentación explicó los fundamentos del dolor en la superficie ocular, así como en el interior del ojo. Se llevó a cabo una revisión sobre los mecanismos del dolor en el ojo abriendo la posibilidad al empleo de cannabinoides como agentes para el tratamiento del dolor ocular.

El Ilmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo, Académico Correspondiente de la RANF y Catedrático de Farmacología de la UCM, que nos habló sobre: "La memoria del dolor". Tanto las neuronas especializadas en la detección de estímulos dolorosos en la periferia (nociceptores) como las neuronas centrales que reciben sus proyecciones experimentan una plasticidad notable en respuesta al daño tisular independientemente de su causa (traumática, inflamatoria, infecciosa, isquémica, etc.). Esta plasticidad conduce a la amplificación de la señalización nociceptiva y resulta crucial para la recuperación de la lesión y la supervivencia de los organismos. Sin embargo, también estaría involucrada en la transición a un estado de dolor crónico que en si mismo alcanza la consideración de enfermedad. Los mecanismos moleculares que subyacen a la cronificación del dolor se parecen mucho a los mecanismos implicados en los procesos de formación de la memoria en diversas regiones del cerebro y se ven influidos por factores tanto primariamente biológicos (respuesta inflamatoria, sexo del paciente) como psicosociales (emociones, expectativas del sujeto). En esta presentación se resaltarán sus puntos comunes y sus diferencias proponiéndose distintas posibilidades para el desarrollo de agentes terapéuticos modificadores de la enfermedad.

El Prof. Dr. Carlos Matute, Catedrático y Director del Centro Achucarro para el estudio de las neurociencias en la Universidad del País Vasco, que disertó sobre: "La glía como diana terapéutica en las enfermedades neurodegenerativas". Las enfermedades neurodegenerativas cursan con pérdida de neuronas y células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglía). Sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos de muerte de estas células y su contribución a la patofisiología de dichas enfermedades. Mostró datos experimentales de su laboratorio que avalan la idea de que los astrocitos se dañan de forma primaria en la enfermedad de Alzheimer, y contribuyen a la progresión de la de Parkinson. Por otra parte, la pérdida de oligodendrocitos y mielina en la fase neurodegenerativa de la esclerosis múltiple se puede paliar con fármacos que modulan los sistemas de neurotransmisión glutamagérgico, purinérgico y endocannabinode, actuando directamente sobre la oligodendroglía o sobre la microglía. En su conjunto, estos hallazgos ponen de relieve la necesidad de profundizar en el conocimiento del papel de la glía en las enfermedades neurodegenerativas, y la importancia de tener en cuenta estas células para el desarrollo de nuevos tratamientos protectores.

La Cátedra fue clausurada por el Excmo. Sr. D. Juan Abelló Gallo, Académico de Número de la RANF, quien pronunció unas palabras. "En esta cuarta edición dedicada a comprender los mecanismos del dolor y su tratamiento, sean mis primeras palabras, como en ediciones anteriores, para agradecer a la Real Academia Nacional de Farmacia su buena disposición y acogida de las actividades de esta Cátedra dedicada al avance del conocimiento en un tema tan profundamente humano como es el dolor y tan ligado a la profesión farmacéutica como son los avances en su tratamiento. Agradecimiento, a la

Sección 4ª de Farmacología y Farmacoterapia de esta Real Academia y de un modo especial, por su magisterio, a los ponentes, Doctores Don Jesús Pintor, Don Antonio Rodríguez Artalejo y Don Carlos Matute, quienes han compartido con todos nosotros su conocimiento sobre un tema tan complejo y emergente como es el dolor crónico, sus mecanismos y su tratamiento. El dolor crónico se ha convertido en un problema de salud mundial. Se estima que un 30% por ciento de la población adulta sufre de dolor crónico, para el cual no es eficaz, ni adecuado, el tratamiento con los antiinflamatorios clásicos no esteroideos (NSAIDs). Nos han dejado claro los ponentes que el dolor crónico presenta muchas variantes, pero que hay un sustrato común, la inflamación, que acentúa las respuestas a estímulos inocuos o incluso inexistentes, lo que conocemos como hiperalgesia y alodinia. Por la amplitud y consecuencias de este tipo de dolor esta 4ª sesión está dedicada y lleva por título: Neuroinflamación y dolor. Los sistemas de señalización implicados y la farmacología actual. Se acepta de modo general que el dolor crónico se debe a una actividad neuronal anómala, que procede de una previa alteración de la neurona, sus conexiones y su entorno. Este dolor Neuropático incluye la hipersensibilidad de las neuronas sensitivas que envían las señales desde la periferia a los ganglios, pero también de las neuronas del sistema nervioso central, ya sea de la medula espinal o de diferentes áreas cerebrales. Como muy bien han presentado los ponentes La pregunta es ¿cómo podemos comprender los mecanismos de la Neuroinflamación? y ¿qué dianas terapéuticas surgirán de estos estudios? En ediciones anteriores hemos visto la importancia de los "Opiáceos y el tratamiento del Dolor" que fue objeto de la primera sesión de esta cátedra celebrada el 22 de octubre de 2015. Quedando constancia de su importancia terapéutica. La implicación de los receptores de opiáceos en el dolor neuropático, es un hecho, pero es un tema todavía abierto a nuevas estrategias terapéuticas. Los cannabinoides fueron el objeto de la segunda sesión de esta cátedra celebrada el 20 de octubre de 2016, que tenía por título los: Cannabinoides: aspectos farmacológicos y clínicos. Los receptores de cannabinoides están presentes en las áreas inflamadas del sistema nervioso y han demostrado su gran potencialidad. Urge pues explorar sus límites para confirmar su empleo terapéutico seguro. La tercera sesión del 27 de octubre de 2017 estuvo dedicada a comprender los límites entre las sensaciones sensoriales, que nos conectan con el mundo, y el umbral para alcanzar la propia sensación dolorosa. Tenía por título: "Los canales TRP en la señalización sensorial y dolorosa, farmacología actual". Sabemos que estos receptores son ampliamente expresados en los episodios de neuroinflamación y pueden ser un arsenal para el futuro, como han mencionado los ponentes. En esta sesión, se ha puesto de manifiesto la importancia de las células de microglía en todo el proceso de neuroinflamación y es posible que sean las dianas primigenias en el tratamiento del dolor neuropático. Estas células constituyen entre el 5-10 % de todas las del sistema nervioso central del adulto y hace un siglo, en 1919, fueron descubiertas por nuestro gran científico, don Pio del Rio Ortega, que ya ha mencionado el Dr. Matute, pero que conviene recordar a los jóvenes y futuros científicos de nuestro País. Pretendemos en esta sesión entrar en otra dimensión del dolor. Situaciones que generamos en nuestros órganos o tejidos mediados por inflamaciones, sobre todo por la neuroinflamación, a la que se hace responsable, cuando es a nivel del sistema nervioso central, desde la fibromialgia, a la esclerosis múltiple, o la enfermedad de Alzheimer. Todavía no conocemos el proceso exacto por el cual se originan todas estas enfermedades neurodegenerativas, unas con dolor incapacitante, otras más silenciosas, pero todas ellas con el nexo común de la proliferación de la microglía cerebral.

Finalizo, reiterando mi agradecimiento a los ponentes pues nos han permitido asomarnos a un tema puntero y abierto, de plena actualidad y absolutamente necesario para avanzar en la salud humana, como es tratar de comprender los mecanismos del dolor neuropático y la neuroinflamación.

Mi agradecimiento a todos los asistentes y de modo especial a los más jóvenes y alumnos del Master de Neurociencia para que comprometan la creatividad y el tesón de su juventud en la búsqueda de nuevos caminos para comprender el dolor en todas sus vertientes y como paliar el sufrimiento humano en un futuro menos lejano".

El 8 de noviembre la Real Academia Nacional de Farmacia, en colaboración con la Fundación José Casares Gil, Amigos de la RANF, celebraron la Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Jesús Larralde Berrio, Académico de Número en la Medalla nº 34.

La apertura del acto corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF. Intervinieron como ponentes: la Excmo. Sra. Dña. Yolanda Barcina Angulo, Académica de Número de la RANF, quien habló sobre: D. Jesús Larralde Berrio: "Maestro de Ciencia y Vida"; la Ilma. Sra. Dña. Iciar Astiasarán Anchía, Académica Correspondiente de la RANF sobre: "D. Jesús Larralde Berrio: Investigador"; el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, Académico de Número de la RANF, sobre: "D. Jesús Larralde Berrio: Decano, Académico y Amigo" y el Ilmo. Sr. D. José Manuel Giménez Amaya, Académico Correspondiente de la RANF: D. "Jesús Larralde Berrio: Hombre de Fe".

El 15 de noviembre la RANF en colaboración con la Fundación José Casares Gil, de Amigos de la RANF, organizó la conferencia titulada: "Fabricación de medicamentos en las Fuerzas Armadas Españolas" a cargo del Excmo. Sr. D. Juan José Sánchez Ramos, General de Brigada Farmacéutico. Le presentó el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

El 22 de noviembre tuvo lugar también en colaboración con la Fundación José Casares Gil, la conferencia impartida por el Excmo. Sr. D. Sebastián Cerdán García-Esteller, Académico de Número de la RANF, sobre: "Farmacología guiada por imagen".

El martes, 27 de noviembre, tuvo lugar en la Sede del Instituto de España la Sesión Científica Extraordinaria conjunta de las Reales Academias de Medicina de España; de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Nacional de Farmacia y de Ingeniería. Este año, el tema de la sesión fue “Big Data”. La presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Elías Fereres Castiel, Presidente de la Real Academia de Ingeniería e intervinieron como ponentes: el Excmo. Sr. D. Rafael Sentandreu Ramón, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia: “Big data: Impacto en la Sociedad”; el Dr. D. Ángel Alonso Sánchez, representante por la Real Academia Nacional de Medicina de España: “Big Data y tecnologías de la información para el desarrollo de una medicina genómica, personalizada y de precisión”; el Ilmo. Sr. D. Daniel Peña Sánchez de Rivera, Académico Correspondiente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales: “Big Data y el avance científico” y el Excmo. Sr. D. Aníbal R. Figueiras-Vidal, Académico de Número de la Real Academia de Ingeniería: “Problemas Singulares en Aprendizaje Máquina”.

El 29 de noviembre se celebró, como cada año, la Sesión Científica Conmemorativa de los Premios Nobel 2018 en Fisiología o Medicina y en Química. La coordinación y presentación estuvo a cargo del Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero, Académico de Número de la RANF. Actuaron como ponentes, el Excmo. Sr. D. César Nombela Cano, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia: “Nobel de Química 2018: Evolución dirigida e ingeniería de proteínas”; y el Ilmo. Sr. D. Lisardo Boscá Gomar, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia: “Interfiriendo la respuesta inmune para favorecer la inmunovigilancia frente a tumores”.

Por último, el 13 de diciembre, la Real Academia Nacional de Farmacia y la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF celebraron, la conferencia titulada: "Identificación de dianas terapéuticas. Hacia el descubrimiento de nuevos medicamentos contra la Leishmaniasis" a cargo del Prof. Paul Alain Nguewa, Académico Correspondiente en Camerún y Director del Instituto de Salud Tropical de la Universidad de Navarra (ISTUN). Fue presentado por el Académico de Número de la RANF, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros Académicos, hay que destacar que nuestro Académico Correspondiente, el Dr. Daniel P. de la Cruz Sánchez Mata fue nombrado como Investigador Asociado del Departamento de Biología Evolutiva de Organismos de la Universidad de Harvard, tras su última estancia de investigación de este mismo año 2018; el nombramiento está específicamente vinculado a sus estudios e investigaciones en las colecciones botánicas de los Herbarios de esa prestigiosa universidad.

También debemos destacar el Premio Fundación Carmen y Severo Ochoa 2018, que ha sido concedido a nuestro Académico Correspondiente, el Dr. José Javier Lucas Lozano, responsable del grupo “Enfermedad de Huntington y otras patologías neurales”, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM, de Madrid.

El jurado de la XXIV edición ha reconocido el trabajo del doctor Lucas sobre las bases moleculares de las enfermedades del sistema nervioso. Sus investigaciones más recientes sobre el papel que las proteínas de unión al ARN juegan en la enfermedad de Huntington han llevado al descubrimiento fortuito de un nuevo factor implicado en el autismo capaz de conectar los factores ambientales y genéticos.

El doctor Lucas ha sido pionero en la obtención de un ratón transgénico con un sistema biotecnológico que permite encender o apagar el gen mutado en la enfermedad de Huntington. Con este modelo se obtuvo la primera demostración in vivo de que una enfermedad neurodegenerativa es susceptible de revertirse.

Este galardón reconoce la investigación de excelencia en bioquímica y biología molecular realizada principalmente en España en los últimos cinco años. La entrega del premio Carmen y Severo Ochoa, que en esta edición esta patrocinado en por la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno, tuvo lugar el miércoles, 7 de noviembre.

A la Dra. Ascensión Marcos, Académica Correspondiente de la RANF le ha sido concedida una de las Medallas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en su edición de 2018, por su trayectoria profesional. El galardón le fue entregado a la Dra. Marcos el pasado 12 de diciembre.

El Excmo. Sr. D. Albino García Sacristán, Académico de Número de la RANF, ha elaborado la última gran reedición de la obra sobre "Fisiología veterinaria". La dimensión y amplitud de contenidos que compendia la obra, así como la calidad y prestigio de los autores que han intervenido en ella, hacen de este manual un texto indispensable para profesionales de la veterinaria. En los 20 años transcurridos desde que el catedrático de Fisiología Albino García Sacristán coordinara por primera vez la primera edición de este libro, se han logrado nuevas respuestas a los procesos fisiológicos de los seres vivos. Los mecanismos fisiológicos pueden explicarse, cada vez más, en términos moleculares y biofísicos, en lugar de simplemente como una serie de fenómenos biológicos independientes, lo que motiva la revisión constante cada proceso funcional. El libro de Fisiología Veterinaria consta de 1296 páginas, compuesto de 11 bloques temáticos, 82 capítulos y cientos de ilustraciones a color y en la que han intervenido 58 autores de 9 universidades españolas, así como varios fisiólogos de Portugal, Argentina, México y Venezuela, seleccionados por su especialidad en cada materia.

El Presidente de la RANF, el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban, ha sido entrevistado para incluir sus declaraciones en el “Boletín SIGRE Informa”, que aborda la actualidad del sector farmacéutico y cuenta con más de 7.000 suscriptores de colectivos como los laboratorios, la distribución, administraciones públicas y asociaciones de consumidores, entre otros. La

Real Academia Nacional de Farmacia es una institución con más de 280 años de historia que ha formado parte activa del proceso de transformación que ha vivido la farmacia en este tiempo. En la entrevista, el Dr. Esteban habló sobre los proyectos y retos que centran la actividad de la RANF en este momento.

“La Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), desde sus inicios, se ocupó de agrupar entre sus miembros a todos aquellos científicos, farmacéuticos o no, ocupados en la atención a los seres humanos, los animales y las plantas, para mejorar y mantener su salud, o recuperarla cuando la tuvieren quebrada, a través de los medicamentos.

El actual programa de actividades incluye tomas de posesión de Académico de Número, Académicos Correspondientes, conferencias, mesas redondas y cursos, entre otras actividades. Intentamos presentar en la Academia temas de gran importancia para el sector farmacéutico y la sociedad, como los biosimilares, medicamentos innovadores como los agentes cardiovasculares, las inmunoterapias basadas en anticuerpos monoclonales que están revolucionando los tratamientos antitumorales y otras patologías (los Dres. James Allison y Tasuku Honjo acaban de obtener el premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 por sus descubrimientos sobre inmunoterapias en cáncer), vacunas frente a enfermedades para las que aún no se han desarrollado vacunas eficaces como contra el sida, malaria, virus emergentes (ébola, chikungunya, zika, dengue), frente a bacterias resistentes a los antibióticos, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, nuevos fármacos químicos y biológicos, tratamiento del dolor, medicina regenerativa, y otros temas de interés sanitario.

Con las nuevas tecnologías de la secuenciación masiva de los genomas humanos y de distintas especies junto a su procesamiento bioinformático se están identificando a los genes responsables de distintas patologías, así como de aquellos que juegan un papel importante en la defensa de nuestro organismo. Genes que están involucrados en desarrollo y diferenciación de tejidos, en enfermedades genéticas, envejecimiento, son temas que nos interesan a todos y que son y serán discutidos en la RANF, por la relevancia que tienen en la mejora de nuestra salud.

Sin lugar a dudas estamos viviendo, lo que hace años se vislumbraba en el horizonte, la llamada “medicina personalizada”. Claramente, las investigaciones sobre el comportamiento de los genes y su señalización no ocurre de forma igual entre individuos, dependiendo de muchos factores intracelulares y del entorno, lo que hace que las patologías y su tratamiento difiera entre individuos, aparentemente con un mismo diagnóstico.

La colaboración entre Reales Academias es otro de nuestros retos. Precisamente celebraremos en 2018 el primer encuentro entre las 10 Reales Academias del Instituto de España sobre cerebro y creatividad y en noviembre celebraremos el cuarto encuentro entre las 4 academias de ciencias experimentales sobre el “big data”, con la finalidad de estrechar vínculos de unión y debatir temas que requieren multi-disciplinariedad, algo necesario en el mundo actual para el desarrollo óptimo de la investigación biomédica.

También, hemos mantenido encuentros anuales entre las Reales Academias de Farmacia y Medicina con la Comisión Mixta de Sanidad del Congreso de los Diputados y del Senado para asesoramiento en la elaboración de normativas en salud, así como el reciente encuentro entre las Academias de Farmacia Iberoamericanas y la RANF para aunar vínculos de unión con los países hermanos.

La Sección 5ª de la Academia es la de ‘Salud Pública, Alimentación y Medio Ambiente’. ¿Cuál es su cometido y qué objetivos específicos persigue en materia medioambiental?

En la sección 5ª debatimos una amplitud de temas de salud que inciden en la mejora en la calidad de vida de los ciudadanos. Abarcamos temas muy diversos a través de coloquios, conferencias, mesas redondas y cursos, como el que venimos realizando año tras año sobre nutrición, abierto a profesionales de la salud en general y estudiantes de master en particular. Hemos tratado temas medioambientales sobre suelos, efecto invernadero, aguas contaminadas, liberación de medicamentos y sus consecuencias.

El abuso de antibióticos en las granjas avícolas, ganaderas, piscifactorías, representa un gran problema por la resistencia que generan los microorganismos a dichos antibióticos, lo que reduce nuestras herramientas de defensa frente a las bacterias y hongos. Los avances en el conocimiento de la flora intestinal y de fluidos biológicos (microbioma) en nuestro organismo nos está permitiendo demostrar la gran importancia que tiene esta composición de microorganismos en salud, de tal forma que ya se están administrando preparados del microbioma como componentes sanitarios y estimulantes de la respuesta inmunológica.

La Academia contribuye a la difusión de los problemas relacionados con el medio ambiente en el ámbito farmacéutico, a través de conferencias y mesas redondas. ¿Cree que está la sociedad sensibilizada con los temas medioambientales y su repercusión en la salud?

Indudablemente la sociedad percibe que las alteraciones que hagamos sobre nuestro entorno tienen un efecto adverso en la salud, ya sea por contaminación atmosférica (efecto de la industrialización, gases emitidos por vehículos de motor de combustión, procesamiento del petróleo, gas, carbón etc.). Cada vez es mayor el número de personas que padecen asma, reacciones alérgicas, inmunosupresión, cáncer, enfermedades cardiovasculares, lo que incide en la vida media de las personas, a pesar de que gracias a la mejora de los sistemas sanitarios y de la aportación de la ciencia estamos consiguiendo nuevos medicamentos contra muchas enfermedades y ser el segundo país con mayor incremento de la vida media (82 para los hombres y 84 para las mujeres).

Por ello nuestra academia divulga todas las actividades que realizamos para así aportar un mayor grado de conocimiento

a la sociedad sobre lo que hacemos. Básicamente, la difusión de actividades la realizamos a través de las publicaciones en los Anales de la Real Academia, de monografías singulares, concurso de premios, de lo que ocurre semanalmente en la RANF a través de la página Web (www.ranf.com), divulgación en las redes sociales como Twitter, visibilidad a través del canal RANF-TV con alcance a los países latino-americanos, y de un vídeo corporativo que refleja lo que somos y hacemos. Acabamos de celebrar el 8 de octubre en la RANF la inauguración del curso de las Reales Academias con la presencia del Rey Felipe VI, en la que se resaltó el papel de las Reales Academias a la sociedad fomentando la capacidad creativa de las personas, ayudando a tomar las mejores decisiones en políticas públicas de ciencia, ingeniería, salud, economía, ciencias sociales, artes o humanidades, o sobre planes de formación superior, en un diálogo permanente con el Gobierno de la Nación. También, hacer llegar a la sociedad la importancia creciente de los avances científicos y tecnológicos en todos los aspectos de la vida diaria.”

El Excmo. Sr. D. Juan Abelló, Académico de Número de esta institución, hizo la donación, tras la celebración de la Cátedra Abelló, de un manuscrito de la “Disertación sobre el aspecto, cultivo, comercio y virtudes de la famosa planta del Perú nombrada coca del médico y naturalista José Hipólito Unanue y Pavón (1755-1833)”. El manuscrito ha pasado a engrosar los fondos de la biblioteca y es consultable íntegro en nuestra biblioteca virtual.

En el capítulo de Obituarios, la Real Academia Nacional de Farmacia lamenta el fallecimiento del Excmo. Sr. D. Alberto Giráldez Dávila, Académico Supernumerario de la corporación, en Barcelona el pasado 20 de noviembre.

El Dr. Giráldez nació en Barcelona, el 8 de enero de 1928. Licenciado en Farmacia por la Universidad de Barcelona. Doctor en Farmacia, con Premio Extraordinario por la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. Farmacéutico Militar (1952-1973). Becario del CSIC y de la Fundación Alfonso Martín Escudero. Profesor Adjunto de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela. Director del Colegio Mayor San Clemente de la misma Universidad. Becario del Gobierno Italiano, en el Instituto Superior de Sanidad, de Roma. En Barcelona: Jefe de Control de los Laboratorios Hubber. Director del Departamento de Farmacobiología de los Laboratorios Dr. Andreu. Director de la Sección de Farmacología de Investigación Técnica Aplicada. En Madrid: Director del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación de los Laboratorios Abelló. Asesor de Investigación del Instituto Químico Farmacéutico y del Centro de Investigación de los Laboratorios Andrómaco. Sociedades Científicas: miembro fundador y primer Vice-Presidente de la Sociedad Española de Farmacología, Ex-Vocal de la Sociedad Española de Química Terapéutica, Ex-Vicepresidente de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria de la que es Socio de Honor, fundador y Ex-Presidente de la Sociedad Española de Ciencias de Animales de Laboratorio de la que es Socio de Honor, así como de la Asociación Latinoamericana de Farmacología y de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Animales de Laboratorio, miembro de la Sociedad Española de Toxicología, de la Organización de Farmacéuticos Latinoamericanos y de la de Sociedad Española de Garantía de Calidad en Investigación Biológica. Profesor Asociado de la Universidad de Navarra (1982-1986); Profesor de Tercer Ciclo en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (1984-1999). Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia (1991-2000) y de Número desde 2001.

El pasado 20 de diciembre, la Junta General de la Real Academia Nacional de Farmacia eligió al Excmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo, como nuevo Académico de Número en la Medalla 7. Asimismo, se eligió nuevo Presidente de la RANF al Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo y se reeligió en el cargo de bibliotecaria a la Excma. Sra. Dña. Rosa Basante Pol.

Jesús J. Pintor Just
Académico Secretario RANF