

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
NACIONAL
DE
FARMACIA



2001

VOLUMEN LXVII

Núm. 2

Publicación trimestral

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11

28004 MADRID

Anal. Real Acad. Farm. 2001, 67:

Doctrina

Óxido nítrico y disfunción eréctil*

ALBINO GARCÍA SACRISTÁN
Catedrático de Fisiología.- Universidad Complutense.
Académico Correspondiente

RESUMEN

La erección es la consecuencia de modificaciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos del pene bajo el control de los nervios vasomotores, aumentando el flujo arterial y reduciendo la evacuación venosa, lo cual tiene como resultado la distensión de los cuerpos cavernosos. En este proceso intervienen mecanismos complejos que requieren la integridad anatómica, tanto vascular como nerviosa, así como también la acción coordinada de diversos neurotransmisores y neuromoduladores.

La erección peneana es iniciada por estimulación parasimpática que motiva la liberación de óxido nítrico de las terminaciones nerviosas y del endotelio vascular. El óxido nítrico relaja el músculo liso de las arterias y de las trabéculas de los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos, a través de la activación de la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de los canales de K⁺ que provocan una hiperpolarización y relajación de estas estructuras.

La erección depende de una compleja interacción de factores psicológicos, neurológicos, vasculares y endocrinos. La alteración de cualquiera de estos factores puede originar disfunción eréctil, aunque esta disfunción se debe fundamentalmente a la incapacidad del músculo liso trabecular y vascular para relajarse adecuadamente.

Palabras clave: Erección.- Óxido nítrico.- Disfunción eréctil.

SUMMARY

Nitric oxide and erectile dysfunction

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Farmacia el 11 de noviembre de 1999.

Penile erection results from alterations in the blood supply to the penis corpora cavernosa under the control of vasomotor nerves which increase the arterial blood flow and reduce venous evacuation, thus leading to distension of the corpora cavernosa. This complex process requires vascular and nervous anatomical integrity, as well as the coordinated action of several neurotransmitters and neuromodulators.

Penile erection is initiated by activation of parasympathetic pathways which causes the release of nitric oxide from the nerve terminals and the vascular endothelium. Nitric oxide relaxes smooth muscle from arteries and corpus cavernosum through activation of guanylate cyclase with resultant increased cGMP levels. This leads to activation of K⁺ channels, hyperpolarization and relaxation.

Penile erection depends on a complex interplay between psychological, nervous, vascular and endocrine factors. Alterations in any of these factors can lead to erectile dysfunction, this being ultimately due to the inability of the trabecular and vascular smooth muscle to relax.

Key words: Erection.- Nitric oxide.- Erectile dysfunction.

INTRODUCCIÓN

El campo de la sexualidad ocupa un lugar aparte en el estudio de las conductas y de sus mecanismos. La importancia de este tema tabú, al que durante mucho tiempo se le había hecho caso omiso tanto en la enseñanza como en la investigación, excede de una manera evidente la mera finalidad biológica. El vínculo sexual, considerado en su conjunto, interesa tanto a los sociólogos, a los legisladores, a los moralistas y a los filósofos, como a los cultivadores de las ciencias biomédicas. En este campo, en el que, aún más que en otros, todo contribuye a dificultar el estudio, siguen siendo muy limitados los conocimientos científicos que se poseen en lo que hace referencia a la especie humana.

Hasta hace algunos años, la disfunción eréctil (D.E.) se consideraba de génesis psicológica en más del 80% de los casos. Nuevos test diagnósticos indicaron la existencia de causas orgánicas responsables de la D.E. Estos nuevos métodos diagnósticos han puesto de manifiesto que la mayoría de los pacientes con D.E. presentan un origen inicialmente orgánico y que posteriormente se ha sumado un componente psicoafectivo y un sentimiento de miedo al fracaso que potencian y agravan la disfunción.

La D.E. es una enfermedad edad-dependiente. Feldman y col. (1) han realizado un estudio epidemiológico (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) en 1290 varones entre 40 y 70 años, comprobando que la prevalencia de impotencia de cualquier grado era del 50%. El Grupo de Andrología de la Asociación Española de Urología ha comprobado, en un estudio realizado con 2500 sujetos, que el 19% de los varones entre 25 y 70 años presentan algún grado de D.E., es decir casi dos millones de españoles están afectados por esta patología.

La mayoría de los casos de D.E. están asociados con factores de riesgo vascular tales como: diabetes, hipertensión, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc. Estos factores provocan un daño sobre el endotelio vascular, dificultando la relajación de los vasos sanguíneos, afectando la funcionalidad de las trabéculas sinusoidales y produciendo un fracaso del mecanismo córporo-veno-oclusivo peneano (2). Igualmente, alteraciones de la hemodinámica arterial de la erección han sido demostradas en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, bypass aortocavernoso, accidentes cerebro-vasculares, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial (1). También, ciertos tóxicos como el tabaco (3, 4), el alcohol y las drogas (5) ejercen un efecto nocivo para la erección, dificultando la relajación del músculo liso trabecular de los espacios lacunares, provocando un fracaso córporo-veno-oclusivo, favoreciendo la aparición de lesiones arterioscleróticas en los vasos peneanos, deprimiendo la libido, aumentando los niveles de estrógenos, disminuyendo la testosterona, etc.

Ciertos fármacos, como los que aumentan los niveles de prolactina (fenotiazinas, endorfinas, cimetidina, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, metildopa, reserpina, anfetaminas, opiáceos, etc.), los que disminuyen la tasa de testosterona (antiandrógenos, estrógenos, anabolizantes esteroides, ketaconazol, etc.), hipolipemiantes (clofibrato y derivados), psicotropos (antipsicóticos, neurolépticos y antidepresivos), y fármacos antihipertensivos (simpaticolíticos, bloqueantes beta-adrenérgicos y alfa-adrenérgicos) producen D.E. En una revisión realizada por Slang (6), la D.E. provocada por los medicamentos era la causante del 25% de los casos de impotencia y según Morley (7) 16 de los 200 medicamentos más utilizados en EEUU pueden producir D.E.

En este último año, este tema tabú, ha salido a la luz en los medios de comunicación social con una incidencia inimaginable. Tal ha sido su repercusión en la sociedad, que un tema como el de la erección peneana y especialmente su patología que se mantenía oculta, ha motivado un cambio total en la aptitud del paciente. Así, hace cinco años en las consultas de urología se veían un 5% de los pacientes con D.E., en estos momentos se están viendo el 50% de los pacientes con D.E.

Es evidente que el cambio social lo ha realizado la salida al mercado de una nueva alternativa terapéutica y especialmente su estrategia comercial. El reciente “fenómeno Viagra” (sildenafil), no es sólo una realidad aislada, sino la consecuencia de una serie de hechos que se han producido en el concepto de la erección y de la D.E. Así, el reconocimiento del óxido nítrico como neurotransmisor y su mediación en numerosos procesos orgánicos, han permitido aclarar los mecanismos funcionales de la erección.

Todos estos acontecimientos son los que han permitido conocer mejor las causas que generan la D.E. y desarrollar alternativas terapéuticas que permitan tratarla.

FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN

En el pene existen dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso. El cuerpo esponjoso rodea la uretra, y en su terminación forma el glande del pene. Cada cuerpo cavernoso está rodeado de una gruesa capa fibrosa, la túnica albugínea, que encapsula el tejido eréctil. Este tejido, que tiene aspecto de esponja, se compone de múltiples espacios lacunares, que están interconectados y cubiertos de endotelio vascular. Las trabéculas forman las paredes de estos espacios lacunares y están compuestas de músculo liso, y de tejido fibroelástico (colágena y elastina) (8).

La vascularización del pene se origina a partir de ramas terminales de la arteria pudenda interna, que nacen en la pelvis a partir de la arteria iliaca interna. Después de dar la arteria perineal en el canal de Alcock, se convierte en arteria peneana común, que se divide antes de llegar a los cuerpos cavernosos en cuatro ramas terminales: dorsal, cavernosa, bulbar y uretral o esponjosa. La arteria cavernosa o profunda penetra la túnica

albugínea a nivel proximal en los cuerpos cavernosos. Una vez dentro, se divide en múltiples ramas tortuosas terminales denominadas arterias helicinas, que se abren directamente a los espacios lacunares. Las arterias helicinas ejercen como arterias de resistencia, tortuosas en estado de flacidez y rectas durante la erección. Los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos revestidos de endotelio son drenados por vénulas que forman el plexo subalbugíneo. Las venas subalbugíneas convergen para formar las venas emisarias que penetran la túnica albugínea y se abren directamente dentro de la vena dorsal profunda o a través del sistema circunflejo (9).

La erección es la consecuencia de modificaciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos del pene bajo el control de los nervios vasomotores, aumentando el flujo arterial y reduciendo la evacuación venosa, lo cual tiene como resultado la distensión de los cuerpos cavernosos. En este proceso intervienen mecanismos complejos que requieren la integridad anatómica, tanto vascular como nerviosa, así como también la acción coordinada de diversos neurotransmisores y neuromoduladores (10, 11).

Este fenómeno puede ser provocado por una estimulación sensorial local, erección reflejada y por estímulos psicógenos centrales, bien percibidos o generados por el cerebro, erección psicógena o central (12). El rinencéfalo, los núcleos talámicos y estructuras límbicas han sido implicados en la generación y procesamiento de estímulos psicógenos en la erección central. Mensajes de estas regiones son integrados, probablemente, en la región hipotalámica preóptica antero-medial. El control de la erección local o refleja tiene lugar en el centro parasimpático sacro (S₂-S₄) de la médula espinal. El hipotálamo tiene conexiones nerviosas a través de la médula espinal con el centro toraco-lumbar (T₁₁-L₂) así como en el centro parasimpático sacro. Estas conexiones pueden modular el flujo de impulsos nerviosos del pene. De este modo pueden enviarse mensajes desde el cerebro que faciliten o inhiban la erección refleja (8, 13).

La erección ocurre cuando las terminaciones nerviosas y el endotelio liberan sustancias que relajan el músculo liso del pene. Este fenómeno produce la dilatación de las arterias, aumentando el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a los espacios lacunares. La relajación

del músculo liso trabecular dilata los espacios lacunares, que se rellenan de sangre, lo cual motiva el aumento del tamaño del pene. La presión arterial que se transmite a través de las arterias peneanas dilatadas hace que las paredes trabeculares se expandan contra la túnica albugínea (8, 14). El estiramiento de las vénulas que drenan los cuerpos cavernosos, debido al aumento de volumen del pene, aumenta su longitud a la vez que disminuye su diámetro, generando un gran aumento en la resistencia al paso del flujo. Por tanto, se reduce el retorno venoso y se aumenta la presión en el espacio lacunar, causando la rigidez del pene. El aumento en la resistencia en el flujo de salida como resultado de la expansión de las paredes trabeculares y la túnica albugínea se conoce como el mecanismo veno-oclusivo del cuerpo cavernoso (14). Tanto en modelos de experimentación con animales como en el hombre (15), la relajación del músculo trabecular (activación del mecanismo veno-oclusivo), hace que la resistencia al flujo de salida aumente del orden de 100 veces cuando se compara con la resistencia al flujo de salida en el estado de contracción del músculo trabecular. En el hombre, una vez que la erección se ha establecido, solamente se necesitan entre 1 y 3 ml/minuto para mantener la erección.

ÓXIDO NÍTRICO

En 1980, Furchgott y Zawadzki (16), observaron en aorta de conejo, que la vasodilatación *in vitro* producida por la acetilcolina desaparece cuando los vasos sanguíneos no tienen endotelio, hecho que supuso una revolución en la fisiología cardiovascular. La acetilcolina produce relajación vascular mediante la activación de receptores muscarínicos localizados en las células endoteliales y la liberación de sustancias endoteliales que actúan sobre el músculo liso subyacente, aceptándose que en el endotelio vascular existe un factor relajante derivado del endotelio (EDRF) con acción vasodilatadora (17). Comprobándose que el endotelio determina la relajación y contracción de una gran variedad de lechos vasculares frente a distintos tipos de estímulos vasoactivos (18, 19).

Diferentes estudios establecieron la idea de que el endotelio vascular, que forma parte de la capa íntima de los vasos sanguíneos y que

está formado por una capa sencilla de células poligonales que está en contacto con la sangre y con el músculo liso de la capa media, además, de tener funciones, tales como el transporte capilar, crecimiento vascular, regulación de los lípidos plasmáticos, transformación y degradación de neurotransmisores y péptidos, también desempeña un papel crucial en la regulación del tono y respuesta vasculares y, por tanto, de la circulación sanguínea (20, 21).

Las células endoteliales pueden sintetizar y liberar factores vasorrelajadores y vasoconstrictores; entre los primeros se incluye la prostaciclina, el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), y entre los factores vasoconstrictores se encuentran aniones superóxido, el tromboxano A₂, la angiotensina II, y el péptido endotelina (20).

En un principio, los intentos por identificar el EDRF indicaban que la sustancia liberada era ácido araquidónico o algún otro ácido graso insaturado que por oxidación generase un hidroperóxido o un radical libre, incluso diversos agonistas fueron considerados como posibles EDRF: ATP, ADP, sustancia P, bradiquinina, histamina, serotonina, arginina vasopresina, trombina, ionóforo del calcio A23187. Ignarro y col. (22), logran probar que el EDRF producía relajación vascular al estimular la formación de GMP cíclico en las células de músculo liso y que el EDRF es rápidamente inactivado por la hemoglobina y por el anión superóxido.

En 1986, Ignarro y col. (23) y Furchgott (24), proponen que el EDRF, o al menos algunos de sus componentes, es óxido nítrico (NO). Palmer y col. (25) lograron la identificación química y farmacológica del EDRF como NO a partir de un cultivo de células endoteliales aórticas, e Ignarro y col. (26) aportaron las pruebas químicas y farmacológicas de que el EDRF liberado de arterias y venas intactas era NO. En 1988, Palmer y col. (27), demuestran que la síntesis de NO en las células endoteliales es a partir de L-arginina y se debe a la enzima constitutiva sintasa de NO (NOS), que es dependiente del coenzima NADPH y Ca²⁺ (28), que la convierte en NO y citrulina (29).

En los mamíferos se han identificado tres isoformas de la NOS que se distribuyen en distintos tipos celulares: NOS neuronal (nNOS), NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS). Las isoformas nNOS y

eNOS se expresan de forma permanente (constitutiva), y requieren para su activación de complejos Ca^{2+} -calmodulina formados al aumentar la concentración intracitosólica de Ca^{2+} . La isoforma iNOS, independiente de Ca^{2+} , solo se expresa cuando las células reciben un estímulo inducto. Esta isoforma está permanentemente unida a calmodulina y la producción de NO se mantiene de forma continua siempre que la enzima esté expresada. La gran producción de NO que conlleva la expresión iNOS produce efectos tóxicos que contribuyen a la destrucción de microorganismos o células tumorales, y es un eficaz mecanismo de defensa, pero eventualmente puede causar también daño en los tejidos sanos (30).

Recientemente se ha propuesto que la producción de NO estaría también mediada por una NOS mitocondrial, localizada en la membrana interna de las mitocondrias, con participación tanto en la regulación de la incorporación de O_2 por los tejidos, como de la toxicidad de los radicales libres. La relación entre NO y O_2 podría modular la actividad del complejo citocromo oxidasa, responsable de la cadena respiratoria.

Diversos estudios han confirmado la acción del NO en el sistema nervioso central y periférico, así como la presencia de la NOS en numerosas fibras nerviosas (31, 32). La presencia de NO en el sistema nervioso plantea la necesidad de revisar el concepto tradicional de neurotransmisión. El NO se sintetiza en algunas neuronas, produce efectos funcionales sobre otras, ejerciendo una función de mensajero intercelular y, sin embargo, no cumple muchos de los requisitos exigidos a una sustancia para considerarla un neurotransmisor. Así, el NO no se almacena en vesículas ni se libera por exocitosis, sino que una vez sintetizado se difunde en la zona próxima. Esto implica que al contrario que otros neurotransmisores, carece de direccionalidad, y puede actuar tanto sobre las neuronas postsinápticas como sobre las presinápticas, es decir puede ser un mensajero anterógrado o retrógrado. Asimismo, no actúa a través de receptores de membrana, sino que penetra en las células próximas, afectando directamente a las proteínas diana. Otra diferencia es que no existe ningún mecanismo específico de recaptación o de degradación enzimática del transmisor, cuya acción termina debido a su rápida oxidación espontánea.

El papel del NO como neurotransmisor anterógrado ha sido claramente demostrado en el sistema nervioso periférico. En este caso, la señal que activa la nNOS es la despolarización y la consiguiente entrada del calcio que se produce en las terminaciones sinápticas. En el tubo digestivo, por ejemplo, un alto porcentaje de neuronas intramurales son de tipo nitrérgico y su despolarización por estimulación eléctrica produce una relajación del músculo liso, que desaparece si se impide la síntesis o el efecto del NO. Esta producción de NO juega un papel fundamental en la peristalsis. Los ratones en los que se ha anulado la función del gen de la nNOS presentan una gran dilatación del estómago debida a una hipertrofia por contracción del píloro. Asimismo, los niños que presentan estenosis pilórica congénita carecen de neuronas nitrérgicas en el plexo mientérico. También se ha demostrado la existencia de neuronas nitrérgicas en el plexo pélvico, cuyas prolongaciones rodean los cuerpos cavernosos del pene, siendo el NO necesario para la erección (33, 34, 35). En muchos otros órganos con músculo liso (tráquea, uréter, uretra, vasos sanguíneos, etc.) existen plexos de fibras nitrérgicas que al despolarizarse producen NO, y éste a su vez difunde al músculo liso subyacente, aumentando la concentración de GMPc y produciendo relajación (33, 36, 37).

En el sistema nervioso central, la estimulación de los receptores de glutamato de tipo NMDA produce entrada de calcio en dendritas y somas con la consiguiente activación de la NOS en las neuronas nitrérgicas. En estos casos, el NO producido difundirá alrededor de las dendritas y el soma de la célula activada pudiendo actuar como mensajero retrógrado. Este mensaje retrógrado no es inespecífico, ya que el NO sólo podrá actuar sobre aquellas aferentes que contengan guanilato ciclasa. No se conoce muy bien que consecuencias tiene el aumento de GMPc en las neuronas, pero mediante activación de quinasas y fosfatasas de GMPc regula los niveles de fosforilación de distintas proteínas, lo que puede tener consecuencias tan diversas como modificar la apertura de canales iónicos, controlar la liberación de neurotransmisores o regular la expresión génica de la célula (38).

La distribución de las neuronas nitrérgicas en el cerebro es muy heterogénea. Constituyen el 1%-2% de las neuronas de la corteza cerebral, donde están muy relacionadas con los vasos sanguíneos y

podrían tener un papel en el acoplamiento que existe entre la actividad sináptica y el flujo sanguíneo cerebral local. Son muy abundantes en el cerebelo, sobre todo en las neuronas granulares y en cesto, y también en el bulbo olfatorio, principalmente en el bulbo olfatorio accesorio de roedores, que está implicado en el reconocimiento de feromonas. Presentan también NOS algunas neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, que se proyectan al lóbulo posterior de la hipófisis. En el tronco del encéfalo las neuronas nitrérgicas se acumulan en ciertos núcleos específicos, entre los que se encuentra el núcleo prepositus hypoglossi, implicado en el control de los movimientos oculares. La expresión de NOS en el cerebro no es constante, variando notablemente durante el desarrollo, lo que sugiere alguna participación del NO en la neurogénesis (38).

El conocimiento, en estos últimos años, de las funciones que el NO tiene en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales, que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la importancia que el NO tiene en el mantenimiento de la homeostasis, algunos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el NO y el O₂, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc.

NEUROTRANSMISORES EN LA REGULACIÓN PENEANA

Los vasos y el tejido eréctil del pene se encuentran inervados por el sistema nervioso autónomo. La estimulación de los nervios sacros parasimpáticos induce la erección a través del incremento de flujo sanguíneo arterial, relajación sinusoidal y aumento de la resistencia venosa. Mientras que la estimulación de los nervios simpáticos lumbares origina la vasoconstricción peneana (10).

Estudios histoquímicos han demostrado la presencia de nervios adrenérgicos y colinérgicos a nivel de las células musculares lisas y del estroma del cuerpo cavernoso (39, 40) y la existencia de otros neurotransmisores no-adrenérgicos no-colinérgicos (NANC) en el cuerpo

cavernoso (41, 42, 43, 44). Estudios histoquímicos han revelado tanto en la unión adventicia media como en las células endoteliales actividad NADPH-d-positivas, que indican la presencia del NO en las arterias de resistencia peneanas (33, 45).

La detumescencia peneana ocurre con la contracción del músculo liso peneano. La contracción de las arterias peneanas hace que el flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos disminuya. La contracción del músculo trabecular motiva que los espacios lacunares se colapsen y causen descompresión de las venas de drenaje de los cuerpos cavernosos. Esto facilita que el pene en erección vuelva al estado de flaccidez (8, 14).

A nivel local, la detumescencia del pene está mediada por terminaciones nerviosas adrenérgicas, cuyo neurotransmisor, noradrenalina, actúa sobre receptores adrenérgicos del subtipo α_1 (46, 47). Este estímulo adrenérgico causa vasoconstricción de las arterias peneanas y contracción del músculo trabecular lo que resulta, respectivamente, en la reducción del flujo arterial y en el colapso de los espacios lacunares (8, 14). La contracción del músculo trabecular causa la descompresión de las vénulas de drenaje de los cuerpos cavernosos, permitiendo el drenaje venoso de los espacios lacunares. Las arterias de resistencia peneanas presentan una inervación adrenérgica funcional, mediada por receptores adrenérgicos α_1 y α_2 con acción contráctil (48) que confirmarían la actividad vasoconstrictora del sistema nervioso simpático.

El péptido endotelina y algunos eicosanoides ($\text{PGF}_{2\alpha}$, tromboxano A_2) son candidatos a participar en el mantenimiento de la flaccidez peneana (49, 50). La endotelina-1, descubierta en 1988, es un potente constrictor sintetizado por el endotelio lacunar y posiblemente, por el músculo trabecular. Su presencia y actividad constrictora en el cuerpo cavernoso humano sugiere la participación de este péptido en el sostenimiento del tono del músculo trabecular. Varias prostaglandinas, incluyendo $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , PGI_2 así como el tromboxano A_2 son sintetizados por el cuerpo cavernoso humano. La PGE_2 es la única prostaglandina endógena que causa relajación de la musculatura lisa trabecular; el resto, o bien causan contracción del músculo trabecular, o no tienen efecto constrictor o relajante (51). Estudios in vitro han demostrado que las prostaglandinas son responsables del tono y la

actividad espontánea de la musculatura lisa trabecular aislada. También se ha observado *in vitro* que prostaglandinas constrictoras, liberadas simultáneamente con el óxido nítrico, atenúan el efecto dilatador de esta sustancia (49).

Diversos estudios asignan a la histamina un papel regulador en la fisiología peneana, en base a la presencia de mastocitos en el tejido eréctil y en la capacidad de esta amina para provocar la erección (9). La histamina en arterias dorsales peneanas humanas produce vasodilatación, mediada por receptores H_2 de localización vascular (52). Sin embargo, en este mismo lecho vascular, pero del caballo, la histamina genera una respuesta de relajación seguida de contracción, siendo esta respuesta bifásica mediada por receptores H_1 (53).

La erección peneana es iniciada por estimulación parasimpática que motiva dilatación arterial, en algunos casos dicha respuesta persiste en presencia de atropina, lo que indica la probable participación de un componente no-adrenérgico no-colinérgico (NANC) en la neurotransmisión inhibitoria de la musculatura lisa de las arterias helicinas (33, 34, 35).

Mediante técnicas fisiofarmacológicas *in vitro* se ha comprobado en las arterias helicinas que el inhibidor de la síntesis de NO, N^G -nitro-L-arginina (L-NOARG), inhibe las relajaciones provocadas eléctricamente, efecto que fue antagonizado en presencia de L-arginina (34). Por lo tanto, el NO es el mediador de las relajaciones neurogénicas de las arterias de resistencia peneanas, a través de la activación de la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de los canales K^+ activados por Ca^{2+} de alta conductancia, provocando una hiperpolarización y relajación de estas arterias (33, 34). Esta acción relajante del NO está inhibida por la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 de localización presináptica (54). Además de ser sintetizado por los nervios de naturaleza nitrérgica, el NO puede ser sintetizado por las células endoteliales de las arterias helicinas de donde es liberado por acción de sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio como la acetilcolina y la bradicinina. Dichas sustancias también estimulan la síntesis y liberación de un factor hiperpolarizante (EDHF), no NO, no prostanoide, que relaja las células musculares por activación de canales de K^+ y de la bomba Na^+-K^+ ATPasa (55).

Se ha demostrado que la síntesis de óxido nítrico está directamente regulada por la concentración de oxígeno a la que está expuesto el cuerpo cavernoso. El oxígeno junto con la L-arginina son necesarios para la síntesis de NO mediada por la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS). La presión parcial de oxígeno (PO_2) en la sangre del cuerpo cavernoso durante el estado de flacidez es similar a la PO_2 en sangre venosa (35 mm Hg). Sin embargo, durante la erección debido al aumento de flujo que sigue a la vasodilatación de las arterias peneanas, la sangre del cuerpo cavernoso alcanza una PO_2 de aproximadamente 100 mm Hg. Con las concentraciones bajas de oxígeno que se dan en el cuerpo cavernoso en el pene flácido, la síntesis de óxido nítrico estaría inhibida, evitando por tanto, la relajación del músculo trabecular dependiente de endotelio y por los nervios nitrérgicos (56). Por el contrario, tras la vasodilatación arterial, la concentración de oxígeno en los cuerpos cavernosos se incrementa, con lo que hay suficiente oxígeno para que se sintetice NO. Estos hechos, explicarían el porque diversas alteraciones vasculares, bien por causa de ellas o como resultado de su tratamiento, causen disfunción eréctil, ya que al disminuir en estos procesos el flujo sanguíneo local no entra suficiente sangre en el pene y por lo tanto oxígeno con ella, lo que determinaría la incapacidad de generar vasodilatación peneana y distensión de los cuerpos cavernosos por falta de óxido nítrico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA D.E.

Hay pocas áreas de la urología que hayan experimentado un cambio y una evolución como la D.E. en los últimos 5 a 10 años. Se ha producido un largo recorrido desde los años 60, cuando sólo se disponía de la terapia sexual, hasta el momento actual en el que se dispone de una variada terapéutica farmacológica, que contempla alternativas hormonales, bloqueantes alfa-adrenérgicos, inhibidores de las fosfodiesterasas, dopaminérgicos, etc., que pueden ser administrados al paciente en forma oral, intracavernosa, de parches transdérmicos, etc. La inyección intracavernosa de vasodilatadores ha supuesto el mayor avance diagnóstico y terapéutico en la D.E. Estos fármacos vasodilatadores han demostrado en sus 15 años de experiencia una eficacia superior al 85%.

Esto indica que la mayoría de los casos de D.E. se deben a una incapacidad de relajación del músculo liso.

El tratamiento de la D.E. debe ser sintomático y escalonado, es decir de menos a más agresivo. Esto implica que tras un estudio diagnóstico básico, imprescindible por parte del urólogo, se plantearía como primera opción la administración de un fármaco por vía oral. Si el paciente no responde o presenta efectos secundarios, se administrarían fármacos vasodilatadores por vía intrauretral (menos agresiva y menos eficaz) o por inyección intracavernosa (más agresiva y más eficaz). Si el paciente no responde a estos tratamientos, pueden administrarse asociaciones de diferentes fármacos vasodilatadores.

A continuación se exponen, de forma resumida, las opciones terapéuticas más utilizadas:

Hormonales:

- Testosterona

El papel que ejercen los andrógenos en el mecanismo de la erección es poco conocido, y solamente deben administrarse cuando existe un déficit comprobado de testosterona. Si la D.E. es hormonal, se pueden administrar, por vía intramuscular, 250 mg de enantano de testosterona cada 2 o 3 semanas. Existen preparaciones transdérmicas de testosterona que se aplican diariamente en forma de parches y permiten mantener niveles fisiológicos de testosterona durante todo el periodo de dosificación.

- Prostaglandina E1 (PGE1)

Desde que Ishii y col. en 1986 (57), presentarán los resultados obtenidos con la PGE1 en el tratamiento de la impotencia, su utilización se ha extendido a nivel mundial. La administración intracavernosa de PGE1 sintética, alprostadil, presenta una eficacia aceptable entre un 70 y 73% , a dosis de 20 mcg/ml.

La acción relajante de la PGE1 sobre el músculo liso cavernoso estaría mediada por un receptor específico para la prostaglandina E (receptores EP). Estos receptores están acoplados a una proteína GS, que estimula la adenilato ciclasa con la formación de AMPc. Este enzima,

activa los mecanismos reguladores del Ca^{2+} intracelular y produce una disminución en la concentración de este ión, lo que favorece la relajación del músculo liso cavernoso (51). También, la PGE1 disminuye el tono adrenérgico al inhibir presinápticamente la liberación de noradrenalina y por tanto su acción contráctil. Todo lo cual favorece la rigidez peneana (58).

La vida media en plasma de la PGE1 es de menos de 1 min. debido a la acción de la 15-hidroxi-PG1-deshidrogenasa (59).

La PGE1 es el fármaco de elección inicial en pacientes con D.E. orgánica que inician un programa de erección farmacológica por sus buenos resultados y escasas complicaciones. Cuando no existe respuesta o se presenta dolor tras la aplicación de PGE1 pueden emplearse diferentes asociaciones de fármacos vasoactivos (fentolamina + PGE1, papaverina + fentolamina o papaverina + fentolamina + PGE1) (60).

Diferentes estudios radiológicos, funcionales y vasculares han mostrado que, a través de los canales venosos que comunican el glande, cuerpo esponjoso y cuerpos cavernosos, puede producirse el paso de PGE1 desde mucosa uretral a los cuerpos cavernosos. La PGE1 depositada en forma de microsupositorio en la uretra se absorbe rápidamente (80% en 10 minutos) y desencadena una relajación del músculo liso con inicio de la tumescencia a los 5-7 min. y un efecto máximo a los 20-25 min. con una duración aproximada de una hora. Las dosis que se utilizan de PGE1 por vía intrauretral son de 500 mcg o de 1000 mcg, siendo sus efectos secundarios más frecuentes dolor peneano o uretral y uretrorragia (61).

Bloqueantes α -adrenérgicos:

Los α -bloqueantes actúan modulando el tono α -adrenérgico que está mediado por las catecolaminas liberadas por las neuronas postganglionares simpáticas y las médulas adrenales. La erección es dependiente de la relajación de la musculatura lisa, tanto a nivel del sinusoide como de las arterias peneanas. Los bloqueantes α -adrenérgicos impiden la contracción del músculo liso vascular y sinusoidal favoreciendo la relajación. Además, si se tienen niveles altos de catecolaminas circulantes, como sucede cuando el paciente está nervioso

por mantener la erección, perderá la erección y lo que los α -bloqueantes hacen es impedir que las catecolaminas actúen.

Por otro lado, el bloqueo de los receptores α -adrenérgicos permite que las catecolaminas circulantes o las liberadas por los nervios adrenérgicos sólo tengan disponibles receptores β -adrenérgicos, β_2 en su mayoría, que favorece la relajación del músculo liso del pene.

Todos estos posibles mecanismos de acción hacen de este grupo farmacológico una alternativa terapéutica de notable importancia en el tratamiento de la D.E.

- *Yohimbina*

Es un bloqueante α_2 adrenérgico, poco efectivo en pacientes con D.E. orgánica y por lo tanto no debe recomendarse como tratamiento estándar.

Su acción pudiera ser debida al bloquear los receptores presinápticos α_2 adrenérgicos que inhiben la acción relajante del NO (54).

- *Trazodona*

Bloqueante α_1 adrenérgico, con acciones antidepresivas ya que inhibe la recaptación de serotonina. Por su acción inhibitoria de los receptores α adrenérgicos interfiere en el control simpático de la detumescencia peneana, que prolonga de manera significativa la duración de los episodios de rigidez y tumescencia peneana nocturna. Puede producir sedación, mareos, hipotensión ortostática, náuseas, vómitos y retención urinaria (60).

- *Moxisylyte*

Es un bloqueante α_1 , con propiedades antihistamínicas y de corta duración, para uso intracavernoso. Se utiliza en forma nitrosilada e induce una erección al añadir al efecto α -bloqueante, el efecto relajante del óxido nítrico en el músculo liso (62).

- *Fentolamina*

Bloqueante α adrenérgico inespecífico, que inhibe la contracción del músculo liso del cuerpo cavernoso, bloquea la detumescencia del pene

y prolonga la duración de la erección. Durante muchos años se ha utilizado el clorhidrato de fentolamina, por administración intracavernosa, con éxito mínimo. Normalmente no se ha utilizado de forma aislada, sino en combinación con papaverina y/o PGE1. El efecto potenciador de la fentolamina permite disminuir la dosis de estos fármacos y potencialmente sus efectos secundarios.

El la actualidad existe una forma oral, mesilato de fentolamina, que favorece, además, la relajación del músculo liso a través de la liberación de óxido nítrico. A dosis de 40 mg y 80 mg es efectivo para mejorar la función eréctil en el 73% de los pacientes tratados. El mesilato de fentolamina es bien tolerado y el efecto secundario más observado fue rinitis (7%) (61).

Dopaminérgicos:

- Apomorfina

Es un agonista dopaminérgico que actúa sobre el núcleo paraventricular del cerebro. Se trata de un facilitador de la erección, no sustituye a la excitación, al juego sexual previo y a la estimulación sexual, pero facilita la erección en pacientes con D.E. no orgánica. Se administra por vía sublingual (4 mg), con una acción inmediata, alrededor de 12 min. Favorece la realización del coito en el 70% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (11%), mareos (7%), vómitos e hipotensión (60).

Inhibidores de fosfodiesterasas:

Según se ha expuesto en apartados anteriores, para que se genere la erección peneana es necesaria la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. Este hecho es dependiente de un mecanismo no adrenérgico no-colinérgico mediado por el óxido nítrico (NO). El NO es liberado por el endotelio vascular y de neuronas nitrérgicas por estimulación sexual. Al difundirse el NO a las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos activa la guanilato ciclase que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de canales de K^+ que provocan una hiperpolarización y relajación de las fibras musculares lisas

del pene. El GMPc es hidrolizado por la acción de una fosfodiesterasa tipo 5. La inhibición de este enzima produciría un mayor acúmulo de GMPc ocasionando, de esta manera, una erección más intensa y duradera.

- *Papaverina*

Es un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas, derivado del *papaver somniferum*, la planta del opio (63).

Se han identificado, en el cuerpo cavernoso humano, tres tipos de fosfodiesterasa. La de tipo III es inhibida por GMPc, la de tipo IV es específica para AMPc y la de tipo V es específica para GMPc (64). Por lo tanto la papaverina es capaz de potenciar la acumulación de GMPc y AMPc tras la activación de la guanilato ciclasa y de la adenilato ciclasa, respectivamente.

La papaverina en el músculo liso traqueal inhibe los canales de calcio voltaje-dependientes de tipo L. Es posible que este mecanismo también contribuya a la relajación del músculo liso del pene. In vitro, la papaverina relaja tanto el músculo trabecular como el de las arterias cavernosas y helicinas (65).

Dado que la actividad fundamental de la papaverina es amplificar la señal que favorece la relajación de la fibra muscular lisa, su actividad estaría condicionada a que el estímulo tenga suficiente intensidad. Por lo tanto si hay una deficiencia de los mecanismos que activan la guanilato ciclasa (el NO) o la adenilato ciclasa (el VIP, los receptores β -adrenérgicos, o los receptores EP para la PGE1), la papaverina puede no ser efectiva en inducir la erección.

La papaverina no se metaboliza en el cuerpo cavernoso, sino en el hígado, alcanzando una concentración máxima en plasma a los 30 min tras la administración intracavernosa. En pacientes con D.E. por fracaso veno-oclusivo puede pasar a la circulación general y provocar hipotensión arterial y efectos cardiovasculares adversos. Las complicaciones locales incluyen una alta incidencia de priapismo y fibrosis (66).

- *Sildenafil*

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que es un enzima que hidroliza e inactiva el GMPc. Esta acción motiva un mayor acúmulo de GMPc, ocasionando una erección más intensa y duradera.

Es el primer agente oral para el tratamiento de la D.E., habiéndose convertido en el fármaco de primera elección para el tratamiento de la impotencia. Todos los ensayos clínicos realizados demuestran que el sildenafil es un fármaco eficaz y seguro y con pocos efectos adversos. En una serie de más de 2000 pacientes que recibieron sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) durante un año, el 88% de los pacientes observó una mejoría en las erecciones y los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (16%), rubor (10%) y dispepsia (7%), con un bajo índice de abandonos por efectos secundarios (2,5%) (67).

La administración de sildenafil sólo está contraindicada en pacientes que toman nitratos o donadores de óxido nítrico (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, etc) pues se produce descensos de la presión arterial sistólica de hasta 40 mm Hg, o en aquellos pacientes a quienes se les desaconseja la actividad sexual por angor inestable, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio reciente. Otras precauciones que se deben tomar al administrar sildenafil en su asociación con fármacos que puedan interferir en su metabolización hepática a través del citocromo P-450. Estos fármacos son la eritromicina, ketoconazol y algún antivirásico como el saquinavir. Recientemente se ha comprobado que un antivirásico inhibidor de la proteasa, utilizado en el tratamiento del SIDA, el ritonavir, puede aumentar hasta 4 veces la concentración del sildenafil (61).

Se han identificado grupos de pacientes con D.E. que responden mal al tratamiento con sildenafil. Entre estos figuran los hombres que se han sometido a prostatectomía radical, los que tienen impotencia neurogénica y los que tienen impotencia post-prostatectomía, un grupo de pacientes muy heterogéneo. Son pacientes con D.E. vasculogenital-neurogénica que han perdido su capacidad de secretar óxido nítrico lo que impide que puedan responder al sildenafil.

Aunque sildenafil es una medicación eficaz, debe utilizarse en grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados, no conviene utilizar sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave, en pacientes con hipotensión arterial sintomática, en aquellos con historia reciente de ictus o en los que padecen retinitis pigmentaria (61).

Para terminar, no hay duda que en los próximos años aparecerán nuevas alternativas farmacológicas, especialmente de aplicación oral y transdérmica. Es posible que en el futuro se pueda ofrecer a cada paciente,

de manera individualizada, el fármaco o asociación de fármacos que permita la mayor eficacia para el tratamiento de su D.E. Así, los diabéticos recibirán un fármaco, los pacientes con impotencia neurogénica recibirán otro, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) FELDMANN, H.A.; GOLDSTEIN, I.; HATZICHRISTOU, D.G.; KRANE, R.J.; MCKINLAY, J.B. (1994) *J. Urol.* 151: 54-61.
- (2) AZADZOI, K.; GOLDSTEIN, I. (1987) *Surg. Forum* 38: 647-648.
- (3) JUNEMAN, K.P.; LUE, T.; LUO, J. (1987) *J. Urol.* 138:438-441.
- (4) ROSEN, M.P.; GREENFIELD, A.J.; WALKER, T.G.; GRANT, P.; DUBROW, J.; BETTMANN, M.A.; FRIED, L.E.; GOLDSTEIN, I. (1991) *J. Urol.* 146: 848-852.
- (5) WEIN, J. A.; VAN ARSDALEN, K. (1988) *Urol. Clin. N. Am.* 15: 23-25.
- (6) SLANG, M. (1983) *J.A.M.A.* 249: 1736-1740.
- (7) MORLEY, J.E. (1986) *Am. J. Med.* 80: 897-899.
- (8) KRANE, R.J.; GOLDSTEIN, I.; SAENZ DE TEJADA, I. (1989) *N. Engl. J. Med.* 321: 1648-1659.
- (9) ANDERSON, K.E.; WAGNER, G. (1995) *Physiol. Rev.* 75: 191-236.
- (10) LUE, T.; TANAGHO, E.A. (1987) *J. Urol.* 137:829-836.
- (11) ANDERSSON, K.E. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45: 253-308.
- (12) DE GROAT, W.C.; STEERS, W.D. (1988) Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. En: Contemporary management of impotence and fertility. Tanagho E.A.; Lue, T.F.; MacClute, R.D. (Eds). Baltimore, pp. 3-27.
- (13) DE GROAT, W.C.; BOOTH, A.M. (1993) Neural control of penile erection. En: Nervous control of the urogenital system. Maggi C.A. (Ed.) Harwood Academic publishers, Chur, Suiza, pp. 467-524.
- (14) LUE, T.F.; TANAGHO, E.A. (1988) Functional anatomy and mechanism of penile erection. En Tanagho, E.A.; Lue, T.F.; McClure, R.D. eds. Contemporary Management of Impotence and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 39-50.
- (15) PRIETO OCEJO, D.; RUIZ RUBIO, J.L.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Rev. Exp. Anim.* 9: 11-21.
- (16) FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. (1980) *Nature* 288:373-376.
- (17) FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V.; CHERRY, P.D. (1981) Role of endothelium in the vasodilator response to acetylcholine. En: Vasodilatation, Vanhoutte, P.; Leusen, I. (Eds.) Raven Press, New York, pp. 49-66.
- (18) FURCHGOTT, R.F. (1983) *Circ. Res.* 53: 557-573.
- (19) FURCHGOTT, R.F. (1984) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24: 175-197.
- (20) FURCHGOTT, R.F.; VANHOUTTE, P.M. (1989) *FASEB J.* 3: 2007-2018.
- (21) KUO, L.; DAVIS, M.J.; CHILIAN, W.M. (1992) *News Physiol. Sci.* 7: 5-9.

- (22) IGNARRO, L.J.; BURKE, T.M.; WOOD, K.S.; WOLIN, M.S.; DADOWITZ, P.J. (1984) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 682-690.
- (23) IGNARRO, L.J.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E. (1986) *Circulation* 74: 11-287.
- (24) FURCHGOTT, R.F. (1988) Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. En: *Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides and endothelium*. Vanhoutte, P. (Ed.) Raven Press, New York, pp. 401-414.
- (25) PALMER, R.M.J.; FERRIGE, A.G.; MONCADA, S. (1987) *Nature* 327: 524-526.
- (26) IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E.; CHADHURI, G. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84: 9265-9269.
- (27) PALMER, R.M.J.; ASHTON, D.S.; MONCADA, S. (1988) *Nature* 333: 664-666.
- (28) MAYER, B.; SCHMIDT, K.; HUMBERT, R.; BOHME, E. (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun* 164: 678-685.
- (29) MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. (1991) *Pharmacol. Rev.* 43: 109-142.
- (30) SEIDEL, B.; STANARIUS, A.; WOLF, G. (1997) *Neurosci. Lett.* 239: 109-112.
- (31) DAWSON, T.M.; GONZÁLEZ-ZULUETA, M.; KUSEL, J.; DAWSON, V.L. (1998) *Neuroscientist*. 4: 96-112.
- (32) VICENT, S.R.; KIMURA, H. (1992) *Neuroscience* 46: 775-784.
- (33) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; SAENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1995) *Br. J. Pharmacol.* 116: 2582-2590.
- (34) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; DELGADO, J.A.; HERNÁNDEZ, M.; RESEL, L.; SAENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Clin. Sci.* 92: 269-275.
- (35) RECIO, P.; LÓPEZ, P.G.; HERNÁNDEZ, M.; PRIETO, D.; CONTRERAS, J.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 351: 85-94.
- (36) GARCÍA PASCUAL, A.; COSTA, G.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; ANDERSSON, K.E. (1991) *Acta Physiol. Scand.* 141: 531-539.
- (37) HERNÁNDEZ, M.; PRIETO, D.; ORENSANZ, L.M.; BARAHONA, M.V.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; SIMONSEN, U. (1995) *Neurosci. Lett.* 186: 33-36.
- (38) ESTRADA, C. (1998) Óxido nítrico: una nueva forma de comunicación neuronal. En: *Manual de neurociencia*, Delgado, J.M.; Ferrús, A.; Mora, F.; Rubia, F.J. (Eds.) Editorial Síntesis, pp. 265-266.
- (39) BENSON, G.S.; MCCONNELL, J.; LIPSCHULTZ, L.J.; CORRIERE, J.N.; WOOD, J.G. (1980) *J. Clin. Invest.* 65: 506-513.
- (40) SHIRAI, M.; SASAKI, K.; RIKIMARU, A. (1972) *Tohoku J. Exp. Med.* 107: 403-404.
- (41) ADRIAN, T.E.; GU, J.; ALLEN, J.M.; TATEMOTO, K.; POLAK, J.M.; BLOOM, S.R. (1984) *Life Sci.* 35: 2643-2648.
- (42) BURNETT, A.L.; LOWESTEIN, C.J.; BRETT, D.S.; CHANG, T.S.K.; SNYDER, S.H. (1992) *Science Wash. DC.* 257: 401-403.
- (43) KIM, N.; AZADZOI, K.M.; GOLDSTEIN, I.; SAENZ DE TEJADA, I. (1991) *J. Clin. Invest.* 88: 112-118.

- (44) VIZZARD, M.A.; ERDMAN, S.L.; FORSTERMANN, U.; GROAT, W.C. (1994) *Brain Res.* 646: 279-291.
- (45) SIMONSEN, U.; RECIO, P.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; LÓPEZ, P.G.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Arch. Reprod. Anim.* 3: 20-25.
- (46) SÁENZ DE TEJADA, I.; KIM, N.; LAGAN, I.; KRANE, R.J.; GOLDSTEIN, I. (1989) *J. Urol.* 142: 1117-1120.
- (47) RECIO, P.; LÓPEZ, P.G.; FERNÁNDEZ, J.L.F.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *J. Auton. Pharmacol.* 17: 191-198.
- (48) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; SÁENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *J. Vasc. Res.* 34: 90-102.
- (49) AZADZOL, K.M.; KIM, N.; BROWN, M.L.; GOLDSTEIN, I.; COHEN, R.A.; SÁENZ DE TEJADA, I. (1992) *J. Urol.* 147: 220-225.
- (50) SÁENZ DE TEJADA, I.; CARSON, M.P.; DE LAS MORERAS, A.; GOLDSTEIN, I.; TRASH, A.M. (1991) *Am. J. Physiol.* 260: H1078-H1085.
- (51) HEDLUND, J.; ANDERSSON, K.E. (1985) *J. Urol.* 134: 1245-1248.
- (52) MARTÍNEZ, A.C.; PRIETO, D.; RAPOSO, R.; DELGADO, J.A.; RESEL, L.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; BENEDITO, S. (2000) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27:500-507.
- (53) MARTÍNEZ, A.C.; RIVERA, L.; RAPOSO, R.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; BENEDITO, S. (2000) *Life Sci.* 67:1355-1368.
- (54) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; SÁENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *J. Urol.* 157: 2356-2360.
- (55) PRIETO, D.; SIMONSEN, U.; HERNÁNDEZ, M.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Br. J. Pharmacol.* 123: 1609-1620.
- (56) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; DELGADO, J.A.; RESEL, L.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Urol. Integr. Invest.* 2: 245-250.
- (57) ISHII, N.; WATANABE, H.; IRISAWA, C.; KIRUCHI, Y. (1986) Therapeutic trial with prostaglandin E1 for organic impotence. En: Proceeding of the Fifth Conference on vasculogenic impotence and corpus cavernosum revascularization. Second World meeting on impotence. International Society for Impotence Research: 11.2. Prague.
- (58) MOLDERINGS, G.J.; GOTHERT, M.; VAN AHLEN, H.; PORST, H. (1992) *Int. J. Impotence Res.* 4: 19-22.
- (59) PORST, H. (1996) *J. Urol.* 155: 802-806.
- (60) RODRÍGUEZ VELA, L. (1998) *Actas Urol. Esp.* 22: 273-278.
- (61) RODRÍGUEZ VELA, L.; CHANTADA ABAL, V.; FITER, GÓMEZ, L.; MARTÍN MORALES, A. (2000) *Actas Urol. Esp.* 24: 76-78.
- (62) RODRÍGUEZ VELA, L.; MONCADA IRIBARREN, I.; GONZALVO IBARRA, A.; SÁENZ DE TEJADA, I. (1998) *Actas Urol. Esp.* 22:291-319.
- (63) POCH, G.; KUKOVETZ, W.R. (1971) *Life Sci.* 10: 133-138.
- (64) TAHER, A.; MEYER, M.; SCHULTZ-KNAPPE, P.; FORSSMAN, W.; STIEF, C.G.; JONAS, U. (1993) *J. Urol.* 149: 285A.

- (65) IGUCHI, M.; NAKAJIMA, T.; HISADA, T.; SUGIMOTO, T.; KURACHI, Y. (1992) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263: 194-198.
- (66) HAKENBERG, O.; WETTERAUER, U.; KOPPERMANN, U.; LUHMANN, R. (1990) *Int. J. Impotence Res.* 2: 247-250.
- (67) LANGTRY, H.D.; MARKHAM, A. (1999) *Drugs* 57: 967-989.

————— **Artículos** —————

Originales

**Estudio mediante Radioinmunoanálisis (RIA) y
análisis inmunoradiométrico (IRMA) del
equilibrio de la reacción antígeno-anticuerpo de
algunas sustancias**

EDUARDO SAN MARTÍN CIGES; JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS;
*Dpto. de Química Física. Sección Farmacia.- Facultad de Farmacia.-
Valencia.*

JOSÉ ESTEBAN PERIS RIBERA
*Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.- Facultad de Farmacia.-
Valencia.*

SOFÍA ARACELI SANZ ALIAGA
Hospital la Fe.- Valencia

RESUMEN

Se ha estudiado el equilibrio de la unión, a sus anticuerpos específicos, de las siguientes sustancias: Insulina y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs), mediante RIA en fase sólida, osteocalcina y fracción c-terminal de la parathormona (PTHc), mediante RIA en disolución y enolasa específica neuronal (NSE), tiroglobulina (Tg) y el marcador tumoral CA549, mediante IRMA.

Se pretende determinar un modelo que explique, de manera general, dichas reacciones antígeno-anticuerpo, así como establecer la influencia de algunos factores: temperatura, clase de anticuerpo, reacción en fase sólida o en disolución, características del antígeno,... sobre esta unión.

Los resultados obtenidos en el estudio del equilibrio no se ajustan al modelo de sitios idénticos e independientes, sin embargo, proporcionan un excelente ajuste a la ecuación de Hill.

Las reacciones estudiadas presentan un valor bajo de la entalpía de reacción concordante con la naturaleza de la unión antígeno-anticuerpo.

Palabras clave: Unión antígeno-anticuerpo.- RIA.- IRMA.

SUMMARY

Study of binding antigen-antibody of some substances by means of radioimmunoanalysis (RIA) and immunoradiometric analysis (IRMA)

It has been studied the binding to their specific antibodies, of the following substances: insulin and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAs) by means of solid-state RIA, osteocalcin and c-terminal fraction parathormone (PTHc) by means of RIA of the corresponding solutions, and neuronal specific enolase (NSE), tiroglobuline (Tg) and the tumoral marker CA549 by means of IRMA. It has been assayed a theoretical model to explain, in a general way, the antigen-antibody reactions, as well as to evaluate the influence on the binding of several factors: temperature, kind of antibody, kind of reaction (in solid state or in solution), antigen features.

The obtained results at the steady-state did not allowed and adequate fit of a model with binding sites identical and independents. However, a good fit was obtained with the Hill's equation. The studied reactions presented a low value of entalpy, according to the nature of the antigen-antibody binding.

Key words: Binding antigen-antibody.- RIA.- IRMA.

INTRODUCCIÓN

Son numerosos los métodos desarrollados para caracterizar sistemas de unión de una macromolécula a los ligandos cuando existe cooperatividad entre los sitios de unión. Estos incluyen el uso del coeficiente de Hill, la representación de Scatchard y varias aproximaciones estadísticas. Se han desarrollado ecuaciones para el cálculo estequiométrico de las macroconstantes de unión. Sin embargo, existe una considerable confusión en la aplicación de estos métodos y en la interpretación del comportamiento de la unión (1).

Isotermas de adsorción sigmoideas, coeficientes de Hill mayores de 1 y representaciones de Scatchard convexas se aceptan como muestra de cooperatividad positiva (1, 2).

La determinación experimental de la o las constantes de afinidad en reacciones antígeno-anticuerpo por los métodos convencionales (Scatchard, Hill, etc.) tropieza de ordinario con la dificultad provocada

por el desconocimiento de la concentración total de sitios enlazantes, lo que imposibilita el cálculo del parámetro “r” (número de moléculas de ligando enlazadas por mol de ligante). Este problema suele resolverse sustituyendo la representación de Scatchard tradicional $r/[A]$ vs. r (donde $[A]$ es la concentración de ligando libre en el equilibrio) por B/F vs. B (siendo B y F proporcionales a las concentraciones de ligando enlazado y libre respectivamente). En este caso, la intersección de la gráfica con el eje de abscisas suministra el valor de B_m es decir, la cantidad de antígeno que satura por completo al anticuerpo presente. Pero el método es sólo aplicable cuando dicha intersección puede obtenerse por extrapolación de la gráfica, lo cual lo limita casi exclusivamente al caso en que dicha representación sera rectilínea o convexa.

Galley et al. Han propuesto un método de cálculo de las constantes a partir de representaciones clásicas de Scatchard a través de la determinación de la concentración que satura la mitad de los sitios de unión y lo han aplicado al sistema bilirrubina-resinas peptídicas (1).

La adaptación de este método a los sistemas en los que se desconoce la concentración de ligante (anticuerpo), pero puede determinarse la cantidad máxima de ligando que puede unir (B_m), se realizó con resultados satisfactorios en un estudio de la unión de una serie de sustancias esteroideas a sus anticuerpos específicos (3).

En un estudio de la unión del 1-alopurinol a su anticuerpo monoclonal IgG₁ se ha indicado que el proceso de unión es exotérmico con un cambio de entropía positivo. Los valores de la constante de asociaciones y de entalpía excluyen que la reacción este controlada por difusión (4).

Por otro lado, los resultados de varios estudios con FSH, LH y Estradiol marcados con ¹²⁵I frente a sus anticuerpos específicos en fase sólida, indican que la difusión controla en parte estas reacciones (5,6).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado los reactivos pertenecientes a los Kits de RIA e IRMA siguientes: insulina (Coat-A-Count insulina de Diagnostic Products Corporation), DHEAs (DHE sulfato de Immunotech), osteocalcina (osteocalcina RIA DSL-6900 de Diagnostic Systems

Laboratories Inc.), PTHc (C-terminal PTH RIA kit de Instar Corporation), NSE (kit Prolifigen NSE IRMA de AB Sangtec Medical), Tg (kit DYNOfest Tg de Henning Berlin (GMBH) y CA549 (kit Bresmarq™ Tandem-R CA549 IRMA de Hybritech).

En los ensayos basados en RIA, a partir de la disolución que contiene el antígeno marcado con ^{125}I suministrada por el Kit o preparada con el producto liofilizado, según cada caso, se realizan una serie de diluciones hasta obtener concentraciones relativas de antígeno correspondientes al 100, 80, 60, 40, 30, 20, 10 y 5% de la inicial. En los casos basados en IRMA, se prepara a partir de los patrones del kit de las concentraciones más altas una disolución que corresponde a la dilución del 100%, (de aproximadamente 100ng/mL para NSE y de 56 Unidades/mL en el CA549). De estas se realiza diluciones hasta obtener las concentraciones relativas de antígeno indicadas anteriormente.

Se estudia el equilibrio de la reacción de cada antígeno frente a su anticuerpo (en disolución fijado a la pared del tubo o a la superficie de una bola), para cada una de las ocho concentraciones relativas de antígeno y manteniendo constante la concentración de anticuerpo. Este ensayo se realizó a cuatro temperaturas: 10, 20, 30 y 40° C.

En los casos basados en IRMA, se determina la cantidad de antígeno unido al anticuerpo mediante la adición de un volumen constante de un segundo anticuerpo marcado con ^{125}I que se deja reaccionar hasta alcanzar el equilibrio.

Se mide la radiactividad total y la ligada en un controlador L.K.B.

Las características concretas, para cada una de las sustancias utilizadas en los ensayos anteriormente descritos se indican, de forma resumida en la tabla siguiente:

TABLA I

Características de los distintos ensayos realizados para cada antígeno.

Donde los símbolos significan: "Ag" es la sustancia utilizada como antígeno, "Ac" el anticuerpo; sea tubo recubierto, bola recubierta o volumen constante de la disolución del 100% "volumen" es el volumen de la correspondiente disolución de antígeno que se adiciona en cada caso y "t.equilibrio" es el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio, en minutos (min) o en horas (h).

Ag	Basado en	Volumen	Ac	t. equilibrio
Insulina	RIA en fase sólida	500 µL	Tubo recubierto	16 h.
DHEAs	RIA en fase sólida	500 µL	Tubo recubierto	120 min.
Osteocalcina	RIA en disolución	100 µL	100 µL	180 min.
PTHc	RIA en disolución	200 µL	200 µL	16 h.
NSE	IRMA	25 µL	Bola recubierta	180 min.
Tg	IRMA	50 µL	Tubo recubierto	16 h.
CA549	IRMA	20 µL	Bola recubierta	240 min.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La actividad en cuentas por minuto (cpm), correspondiente al equilibrio, se ha tomado como la obtenida transcurrido el tiempo suficiente que se especifica en cada caso. Tal actividad es directamente proporcional a la diferencia entre el número total de cpm presentes en cada tubo y las correspondientes al antígeno ligado. Con estas premisas resulta:

B = actividad en cpm debida al antígeno unido al anticuerpo.

W = actividad en cpm total.

F = actividad en cpm debida al antígenolibre (F = W-B).

La ecuación clásica de Scatchard para el ajuste del equilibrio en sistemas biológicos es:

$$\frac{r}{(A)} = K(N - r)$$

donde:

(A) = concentración de antígeno libre.

K = constante de equilibrio para la unión antígeno-anticuerpo

N = número de sitios de unión por molécula de anticuerpo, que se considera como 2.

R = número promedio de moléculas de ligando unidas por molécula de anticuerpo.

La adaptación de esta ecuación al caso concreto estudiado se realiza a través de las siguientes relaciones:

$$(A)_{\text{libre}} + (A)_{\text{ligada}} = \text{cte.} W$$

$$(A)_{\text{ligada}} = \text{cte.} B$$

$(A)_{\text{ligada máx}} = \text{cte.} B_m$ ($B_m =$ actividad, en cpm, debida a la máxima cantidad de antígeno que puede ligar el anticuerpo).

$$(P) = \frac{(A)_{\text{ligada máx}} - (A)_{\text{ligada}}}{2} = \frac{B_m - B}{2} \cdot \text{cte}$$

$$(P)_0 = \frac{B_m}{2} \cdot \text{cte}$$

$$r = \frac{(A)_{\text{ligada}}}{(P)_0} = \frac{B \cdot \text{cte}}{\frac{B_m}{2} \cdot \text{cte}} = \frac{2B}{B_m}$$

$$(A) = (A)_{\text{libre}} = \text{cte} (W - B)$$

$$\frac{r}{(A)} = \frac{2B}{B_m (W - B) \cdot \text{cte}}$$

$$\frac{2B}{B_m (W - B) \cdot \text{cte}} = K \left(2 - \frac{2B}{B_m} \right)$$

Que, simplificada, se reduce a:

$$\frac{B}{F} = K^* (B_m - B) \quad \text{siendo; } K^* = \text{cte.} K$$

de donde se deduce que una gráfica de B/F frente a B debe ser de tipo rectilíneo en caso de seguirse dicha ecuación. Las representaciones que se han obtenido (sólo para los RIA) son las siguientes:

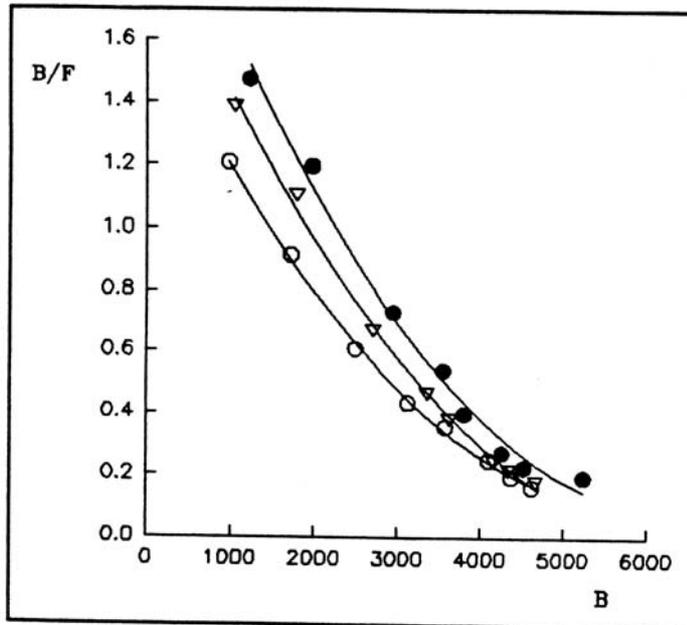


Figura 1.- Se representa la actividad unida (B) para cada dilución de insulina a las temperaturas de (\bullet $T = 30^{\circ}\text{C}$, ∇ $T = 20^{\circ}\text{C}$ y \circ $T = 10^{\circ}\text{C}$) frente al cociente B/F, siendo F la actividad libre o no unida.

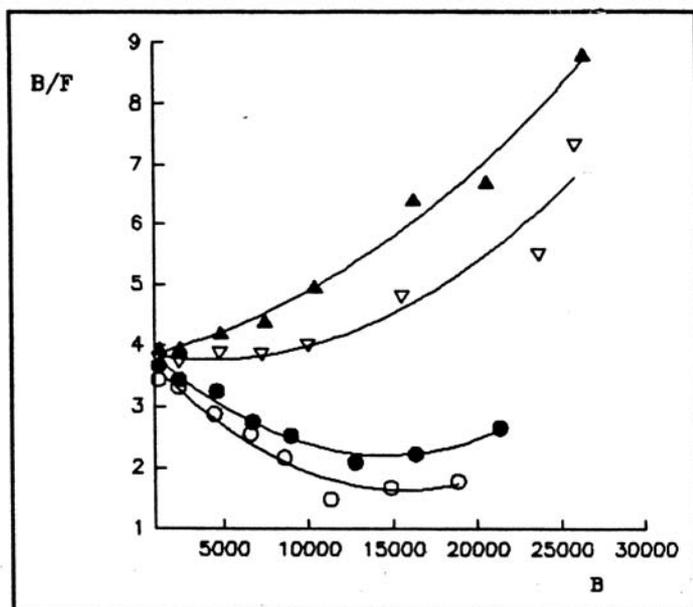


Figura 2.- Se representa la actividad unida (B) para cada dilución de DHEAs a las temperaturas de (\blacktriangle $T = 40^{\circ}C$ ∇ $T = 30^{\circ}C$ \bullet $T = 20^{\circ}C$ y \circ $T = 10^{\circ}C$) frente al cociente B/F, siendo F la actividad libre o no unida

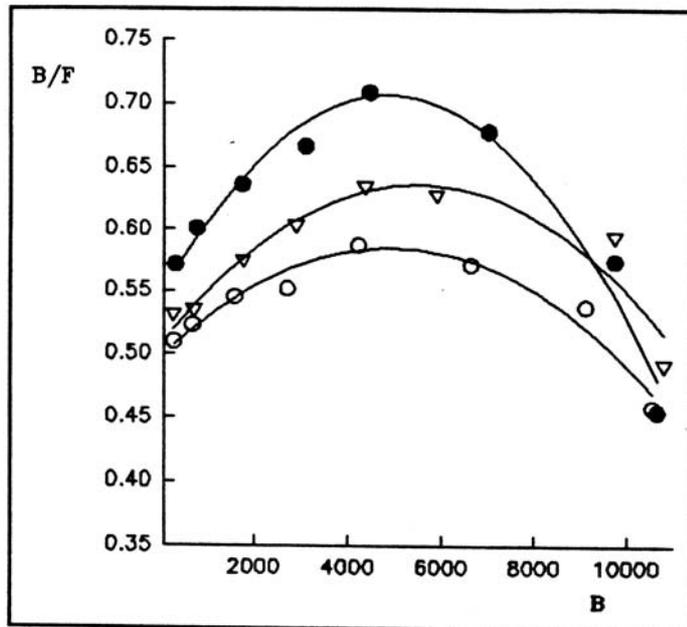
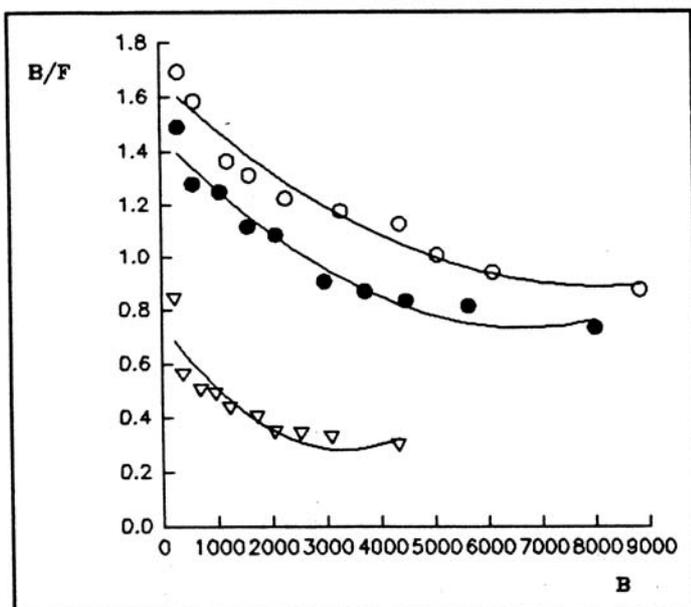


Figura 3 Se representa la actividad unida (B) para cada dilución de osteocalcina a las temperaturas de (∇ T = 30° C, \bullet T = 20° C y \circ T = 10° C) frente al cociente B/F, siendo F la actividad libre o no unida.

Figura 4.- Se representa la actividad unida (B) para cada dilución de PTH a las temperaturas de (∇ T = 30° C, \bullet T = 20° C y \circ T = 10° C) frente al cociente B/F, siendo F la actividad libre o no unida



Las gráficas que se han obtenido se desvían en todos los casos del comportamiento previsto por la ecuación anterior. En efecto, la ecuación clásica de Scatchard está deducida suponiendo que la interacción polímero-ligando está regida por una constante de equilibrio única, lo que

implícitamente supone admitir que todos los sitios de unión son idénticos e independientes.

Las gráficas de Scatchard obtenidas para la osteocalcina son claramente convexas, y sus ecuaciones de regresión presentan coeficientes del término cuadrático negativos. Teniendo presente que este parámetro determina la derivada segunda de B/F frente a B, tal signo confirma la convexidad, lo cual, como es sabido, se identifica con cooperatividad positiva. Este hecho concuerda con el alto coeficientes de Hill obtenido para la osteocalcina.

Las gráficas de Scatchard obtenidas para la insulina DHEAs y PTHc son cóncavas, lo cual puede deberse tanto a cooperatividad negativa como a sitios de unión diferentes.

Como resumen, puede decirse que la hipótesis de cooperatividad positiva confirmada en el caso de la osteocalcina es coherente con el mecanismo de reacción propuesto para la cinética de estas reacciones (7), y con los coeficientes de Hill elevados que se han encontrado en algunos casos.

En contra de esta hipótesis se presenta el carácter cóncavo de algunas representaciones de scatchard por lo que puede descartarse el modelo de sitios diferentes e incluso la cooperatividad negativa.

El caso de la insulina, en el que se encuentra un coeficiente de Hill inferior a uno, podría interpretarse pensando en algún tipo de impedimento estérico, más aún si se tiene en cuenta que el anticuerpo está fijado a la pared del tubo, y por tanto, no dispone de la movilidad que podría evitar dicho impedimento. De forma análoga a la restricción e inhibición estérica obtenida en otro estudio (8).

Para uniones interaccionantes se utiliza la ecuación de Hill, cuya adaptación al sistema aquí estudiado se realiza de la siguiente forma:

$$\theta = \frac{B}{B_m} \quad \text{y} \quad (A) = \text{cte}(W - B) = \text{cte}.F$$

sustituyendo, queda:

$$\text{Ln} \frac{\frac{B}{B_m}}{1 - \frac{B}{B_m}} = \ln K + N \cdot \ln(cte \cdot F) = \ln K + N \ln cte + N \ln F$$

siendo:

$$\text{Logit} \frac{\frac{B}{B_m}}{1 - \frac{B}{B_m}} = \ln \frac{\frac{B}{B_m}}{1 - \frac{B}{B_m}}$$

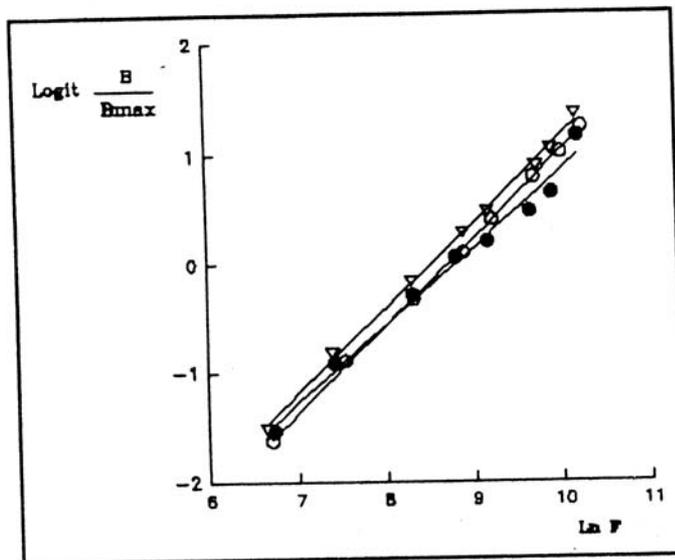
y haciendo $cte^N \cdot K = K^*$ la ecuación queda de la forma

$$\text{Logit} \frac{B}{B_m} = \ln K^* + N \ln F$$

Para comprobar si los resultados obtenidos se ajustaban a esta ecuación se ha utilizado el programa RIACALC. Este programa calcula B_m mediante una extrapolación y posteriormente realiza el ajuste de los datos a la ecuación anterior.

A continuación se indican, como ejemplo de las 7 sustancias estudiadas, las representaciones de Hill obtenidas para insulina (RIA en

Figura 5.- Representación de Hill para la insulina a las temperaturas de 10 (○), 20 (●) y 30 (▽) °C. Siendo B la actividad (en cpm) unida, Bmax la máxima actividad (en cpm) que el anticuerpo puede unir, y F la actividad (en cpm) libre.



osteocalcina (RIA en disolución) y NSE (IRMA) a las distintas temperaturas: fase sólida),

En la siguiente tabla resumen, se indican las ecuaciones de regresiones obtenidas para todas las sustancias:

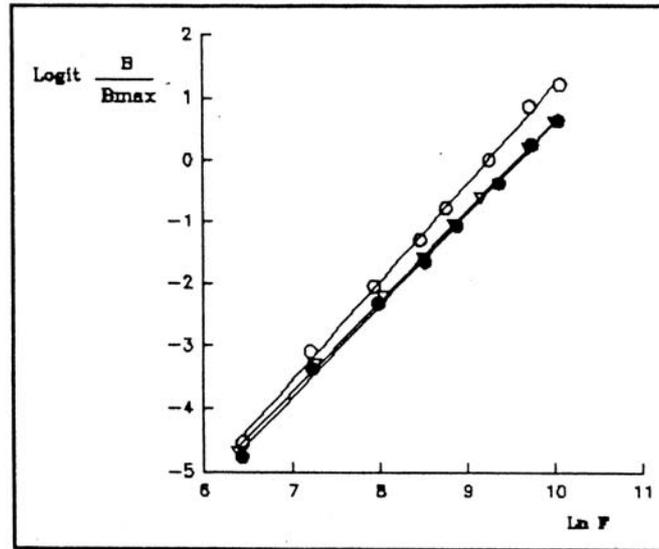


Figura 6.- Representación de Hill para la osteocalcina a las temperaturas de 10 (○), 20 (●) y 30 (▽) °C. Siendo B la actividad (en cpm) unida, Bmax la máxima actividad (en cpm) que el anticuerpo puede unir, y F la actividad (en cpm) libre.

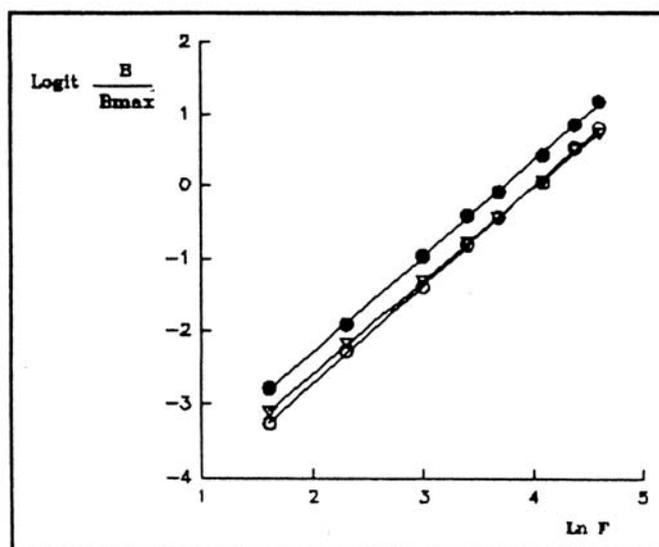


Figura 7.- Representación de Hill para la NSE a las temperaturas de 10 (○), 20 (●) y 30 (▽) °C. Siendo B la actividad (en cpm) unida, Bmax la máxima actividad (en cpm) que el anticuerpo puede unir, y F la actividad (en cpm) libre.

TABLA 2

Ecuaciones de regresión obtenidas para las representaciones de Hill

T (°C)	INSULINA	r
10	Logit B = 0,795 ln F - 6,933	0,9997
20	Logir B = 0,706 ln F - 6,219	0,993
30	Logit B = 0,778 ln F - 6,633	0,9990
DHEAs		
10	Logit B = 1,033 ln F - 9,471	0,990
20	Logit B = 1,263 ln F - 11,384	0,990
OSTEOCALCINA		
10	Logit B = 1,475 ln F - 14,144	0,9992
20	Logit B = 1,586 ln F - 14,648	0,9990
30	Logit B = 1,456 ln F - 13,925	0,9998
PTHc-terminal		

10	Logit B = 1,13 ln F - 10,412	0,9990
20	Lobit B = 1,119 ln F - 10,934	0,998
30	LogitB = 1,116 ln F - 10,997	0,998
NSE		
10	Logit B = 1,344 ln F - 5,400	0,9997
20	Logit B = 1,315 ln F - 4,912	0,9998
30	Logit B = 1,342 ln F - 5,336	0,99998
TIROGOBULINA		
10	Logit B = 1,593 ln F - 7, 227	0,994
15	Logit B = 1,586 ln F - 7,158	0,996
20	Logit B = 1,585 ln F - 7,202	0,994
25	Logit B = 1,609 ln F - 7,245	0,996
CAS549		
10	Logit B = 1,455 ln F - 5,112	0,998
20	Logit B = 1,540 ln F - 5,139	0,9997
30	Logit B = 1,295 ln F - 4,067	0,9995

El valor del parámetro N viene dado por la pendiente, que es superior a uno en todos los casos, excepto para la insulina. Dicho parámetro sería igual al número de sitios de unión por molécula en el caso de que el comportamiento fuera asimilable a una cooperatividad positiva tan acusada como para suponer que no existen las especies intermedias (modelo del todo o nada). Si los sitios fueran idénticos e independientes, N sería igual a uno, y la ecuación de Hill se reduciría a la de Scatchard. Y, como ya se ha dicho, los resultados obtenidos no se ajustan a dicha ecuación de Scatchard.

La presencia de dos lugares de unión por molécula de anticuerpo implica que el valor de N que correspondería al modelo de todo o nada sería dos. Puesto que se han obtenido valores de N comprendidos entre uno y dos, cabe pensar en una cooperatividad positiva moderada o en sitios de unión diferentes y no interaccionantes.

El comportamiento de la insulina se desvía del general con un coeficiente de Hill inferior a uno. Ello puede deberse a una cooperatividad moderadamente negativa o a sitios de unión diferentes.

Una ecuación válida para sistemas que contengan sitios de unión diferentes y no interaccionantes, puede escribirse, para una molécula con dos sitios de unión, en la forma:

$$r = \frac{K_1(A)}{1 + K_1(A)} + \frac{K_2(A)}{1 + K_2(A)}$$

que, operando, se transforma en:

$$r = \frac{(K_1 + K_2)(A) + 2K_1K_2(A)^2}{1 + (K_1 + K_2)(A) + K_1K_2(A)^2}$$

por otra parte, por haber dos sitios de unión, se cumple que $r = 2\theta$, y por tanto:

$$\theta = \frac{(K_1 + K_2)(A) + 2K_1K_2(A)^2}{2 + 2(K_1 + K_2)(A) + 2K_1K_2(A)^2}$$

$$1 - \theta = \frac{2 + (K_1 + K_2)(A)}{2 + 2(K_1 + K_2)(A) + 2K_1K_2(A)^2}$$

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = \frac{(K_1 + K_2)(A) + 2K_1K_2(A)^2}{(K_1 + K_2)(A) + 2}$$

Ecuación que para el caso en que $K_1=K_2$ (sitios idénticos se reduce a:

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = K_1(A)$$

que equivale a la ecuación de Hill cuando $N=1$. Si las constantes son muy diferentes, por ejemplo $K_1 \gg \gg K_2$, la ecuación quedaría en la forma:

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = \frac{K_1(A) + 2K_1K_2(A)^2}{K_1(A) + 2}$$

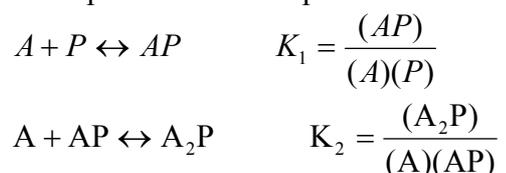
si se puede despreciar la concentración de especies monosustituidas, lo cual ocurre para valores de θ próximos a uno y altas concentraciones de (A), la ecuación anterior quedaría:

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = K_1K_2(A)^2$$

que equivale a la ecuación de Hill para el modelo del todo o nada. Por tanto, el seguimiento de la ecuación de Hill con exponente comprendido

entre uno y dos es también compatible con el modelo de sitios distintos y no interaccionantes.

Se puede indicar aquí que la constante de equilibrio K' , además de englobar el factor de conversión de actividad en concentración, representa de alguna forma una combinación de las constantes parciales K_1 y K_2 correspondientes a los procesos:



Es de destacar la relativa independencia de la constante K' con la temperatura, ya que, con la excepción de la DHEAs, puede observarse que en todo los casos, el término independiente de la ecuación que equivale a $\ln K'$, presenta pequeñas fluctuaciones manteniéndose prácticamente constante.

No se dispone de datos suficientes como para determinar el calor de reacción, pero la constancia antes comentada permite deducir que tal parámetro debe tener un valor pequeño, lo cual es concordante con el hecho de que la unión antígeno-anticuerpo no forma enlaces químicos, ya que tiene lugar a través de fuerzas de tipo predominante hidrofóbico.

CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados obtenidos en el estudio del equilibrio no se ajustan al modelo de sitios idénticos e independientes.
- 2.- Los resultados obtenidos en el estudio del equilibrio proporcionan un excelente ajuste a la ecuación de Hill.
- 3.- Las reacciones estudiadas presentan un valor bajo de la entalpía de reacción concordantes con la naturaleza de la unión antígeno-anticuerpo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GALLEY WC.; BOUVIER M.; GLAS, SD.; BROWN GR. AND ST-PIERRE LE. (1988): A simplified analysis of Scatchard plots for systems with two interacting binding sites. *Biopolymers* 27: 79-86.

- (2) KLOTZ IM.; HOUNSTON, DL. (1971): Properties of graphical representations of multiple classes of binding sites. *Biochemistry* Vol. 10, 16:3065-69.
- (3) MORENO FRIGOLS, JL.; MUT RONDA, S.; SALABER SALVADOR, MT.; ANTÓN FOS, GM.; PÉREZ GIMÉNEZ, F.; GARCÍA MARCH, FJ. (1992) Modificación al método de Scatchard para el cálculo de las constantes de afinidad de algunas sustancias esteroideas por anticuerpos específicos. *Anal. Real Acad. Farm.* 58: 583-594.
- (4) HOEBEKE, J.; ENGELBORGH, Y.; CHAMAT, S.; STROSBERG AD. (1987): The immune response towards betaadrenergic ligands and Their receptors. Equilibrium and kinetic binding studies of 1-alprenolol to a monoclonal antialprenolol antibody. *Molec. Immun.* Vol. 24, 6: 621-629.
- (5) ANTÓN FOS, GM.; MORENO FRIGOLS, JL. SALABART SALVADOR, MT.; MUT RONDA, S.; PÉREZ GIMÉNEZ, F. (1991) Influencia de la temperatura de incubación y cálculo de los parámetros cinéticos de la reacción entre el ¹²⁵I-Estradiol y su anticuerpo específico en fase sólida *Anal. Real Acad. Farm.* 57: 317-326.
- (6) GALLEGO GARCÍA, MC.; MORENO FRIGOLS, JL.; CIUDAD PLATERO, J. (1992): Efecto de la temperatura sobre la velocidad de la reacción en la determinación cuantitativa de la hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) mediante radioinmunoanálisis (RIA). *Anal. Real Acad. Farm.* 58: 59-65.
- (7) SAN MARTÍN CIGES, E.(1996) Estudio de la cinética y el equilibrio de algunas reacciones antígeno-anticuerpo. Tesis Doctoral.
- (8) ROUX KH., GREENSPAN NS. (1994) Monitoring the formation of soluble immune complexes composed of idiotype and anti-idiotypic antibodies by electron microscopy. *Mol. Immunol.* 31 (8): 599-606.

Contenidos hepáticos y renales de hierro y cobre en ratas tratadas con cadmio y zinc

CLAVERIE, C¹; CORBELLA, R¹; MARTÍN D² & DÍAZ, C.¹

¹*Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología. Universidad de La Laguna, 38074 La Laguna, Tenerife, España.*

²*Departamento de Medicina Física y Farmacología. Universidad de La Laguna, 38074 La Laguna, Tenerife, España.*

RESUMEN

Se realizó un estudio de la influencia de la administración de Cd vía intraperitoneal (ip), y de Cd (ip) y Zn vía subcutánea (sc) sobre los niveles de Fe y Cu en hígado y riñones. Después de cinco semanas ambos grupos de tratamiento (Cd y Cd+Zn) mostraron pesos de hígados anormalmente bajos con respecto al peso corporal total.

Los grupos de ratas tratados sólo con Cd presentaron niveles de Fe en ambos órganos (hígados y riñones) menores que los observado en el grupo control. Los niveles de Cu en hígados permanecen prácticamente constantes en función del tiempo de tratamiento mientras que el contenido renal de Cu se incrementó significativamente después de cinco semanas de tratamiento.

Con respecto a los grupos de animales tratados con Cd+Zn, el contenido hepático de Fe disminuye durante la primera semana pero tiende a normalizarse después de cinco semanas, lo cual sugiere el papel protector del Zn frente a la depleción hepática de Fe inducida por Cd. El Fe renal así como el Cu renal y hepático presentaron un comportamiento similar. Se observan disminuciones e incrementos significativos después de una y cinco semanas respectivamente, lo cual se relaciona con una mayor síntesis de metalotioneínas y redistribución anómala de los metales esenciales.

Palabras clave: Interrelación metálica.- Acumulación hepática y renal.- Ratas.

SUMMARY

Hepatic and renal contents of iron and copper in rats treated with cadmium and zinc

The influence of the Cd intraperitoneal (ip), and Cd (ip) + Zn subcutaneous (sc) administration on the Cu and Fe concentrations in liver and kidneys was studied. After five weeks, both Cd and Cd+Zn groups showed an abnormally low liver mass with respect to total body mass.

The groups of rats treated with Cd alone presented Fe levels in both liver and kidneys lower than those levels observed in the control group. The levels of Cu in liver maintain approximately constant during the time of treatment while the Cu content in kidneys significantly increased after five weeks of treatment.

With respect to the animals treated with Cd and Zn, the hepatic content of Fe decreased in the first week but tend to be normal after five weeks which suggest the protector role of Zn against to the hepatic depletion of Fe induced by Cd. Renal Fe as well as renal and hepatic Cu presented a similar behaviour. Significant decreases and significant increases were observed after one and five weeks respectively, which could be related with a higher synthesis of metallothioneins and abnormal redistribution of essential metals.

Key words: Metallic interrelation.- Hepatic and renal accumulations.- Rats.

INTRODUCCIÓN

El interés por el estudio de los elementos traza y su relación con la salud y la enfermedad se ha incrementado enormemente en las últimas décadas. Una adecuada nutrición mineral, y en particular de elementos traza, es uno de los pilares básicos sobre los que se apoya un buen estado de salud. Existen algunos metales considerados como tóxicos, tales como el Cd o el Pb, que no desarrollan ninguna función esencial conocida en el organismo humano, y además ingestas relativamente bajas producen diferentes formas de toxicidad. La interrelación en el interior del organismo humano entre el metabolismo de los metales pesados esenciales y tóxicos se ha estudiado extensamente. En este sentido, el metabolismo del Fe, Zn y Cu se encuentran íntimamente relacionados entre sí y con el del Cd. Así, los efectos del Cd pueden afectar o pueden ser afectados por las ingestas de estos metales así como sus

concentraciones de en distintos órganos y tejidos del organismo (Abdulla y Chmielnika, 1990; Groeten *et al.*, 1991; Nordberg, 1978).

En un trabajo anterior (Claverie *et al.*, 2000) se estudiaron los efectos protectores del cloruro de zinc frente a la toxicidad aguda y sub-aguda del sulfato de cadmio. Asimismo, se observó que los animales tratados conjuntamente con Cd y Zn presentaban una mayor acumulación hepática y renal de Cd que los que se trataron sólo con Cd. Esto se debe a la estimulación de la síntesis de metalotioneínas consecuencia de la administración de altas dosis de Zn.

En el presente trabajo se pretende determinar la influencia que, sobre los contenidos de Fe y Cu en hígado y riñones de ratas, produce la administración vía intraperitoneal (ip) de Cd (CdSO_4), y de Cd (CdSO_4 ; ip) con Zn (ZnCl_2) vía subcutánea (sc).

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon ratas albinas machos de la raza Sprague-Dawley, con un peso de 250 ± 35 g, procedentes del estabulario de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y alimentados con una dieta estandar (Interfauna Iberica). En todo el proceso los animales fueron mantenidos en condiciones ambientales controladas de temperatura ($25^\circ \pm 1^\circ\text{C}$) y humedad ($55 \pm 5\%$) y con libre acceso a agua y alimento.

Diseño experimental

En todos los experimentos llevados a cabo, los animales fueron agrupados en distintos lotes: grupo control (tratado sólo con suero salino al 0.9%), grupo tratado con CdSO_4 y grupo tratado con CdSO_4 más ZnCl_2 . Las soluciones de CdSO_4 y ZnCl_2 fueron administradas por vía ip y sc, respectivamente. En los grupos tratados con CdSO_4 más ZnCl_2 , la solución de ZnCl_2 fue inyectada 30 min antes de la solución de CdSO_4 . Una vez que los animales fueron sacrificados se midieron las concentraciones de Cu y Fe, en hígado y riñón, a las una y cinco semanas. Para ello se establecieron cinco grupos de animales:

Grupo 1: Control, ratas administradas con ClNa 0.9%.

Grupo 2: Ratas administradas con Cd (0.5 mg/kg/48hrs) durante cinco semanas.

Grupo 3: Ratas administradas con Cd (0.5 mg/kg/48hrs) y Zn (10mg/kg/48hrs) durante cinco semanas.

Grupo 4: Ratas administradas con Cd (0.5 mg/kg/48hrs) durante una semana.

Grupo 5: Ratas administradas con Cd (0.5 mg/kg/48hrs) y Zn (10mg/kg/48hrs) durante una semana.

Determinación de metales

Al final de cada una de las experiencias, se procedió a sacrificar los animales y extraer el hígado y riñones para la determinación de los metales. Seguidamente, estos órganos fueron pesados y congelados a -20°C hasta el momento del análisis. Una vez descongelados fueron homogeneizados, tomándose dos gramos del homogeneizado para su posterior digestión. Esta fue realizada con ácido nítrico hasta mineralización total. El exceso se eliminó con H_2O_2 (3%) y finalmente se enrasó a 25 ml con HCl (0.01N). Los metales (Cu y Fe) se midieron por espectrofotometría de absorción atómica usando las condiciones adecuadas para cada elemento (Claverie *et al.*, 1996).

Estudio estadístico

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) usándose para la comparación entre medias el t-test (Student), asumiendo que existen diferencias significativas cuando el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las concentraciones medias y cantidades totales de Fe y Cu en hígado y riñones de los cinco grupos de ratas estudiados se presentan en la Tabla 1. Las concentraciones hepáticas y renales de Fe y Cu en el grupo control no cambiaron significativamente durante el tiempo, por lo que los valores medios se incluyeron conjuntamente.

TABLA 1.

Concentraciones ($X \pm DE$) y cantidades de Cu y Fe en hígado y riñones para los cinco grupos de ratas estudiadas.

	Grupo control		Grupo CdSO ₄		Grupo CdSO ₄ + ZnCl ₂		Ratio (Cd + Zn/Cd)	
	1 semana	5 semanas	1 semana	5 semanas	1 semana	5 semanas	1 semana	5 semanas
HÍGADO								
% peso de hígado respecto al peso total de rata	3,38	4,11	3,56	3,26	3,44	3,26	0,97	1,00
Concentración de Fe (µg/g)	8,21± 1,270*		5,03 ± 0,97	4,51 ± 2,58	5,73 ± 1,04	8,07 ± 1,95	1,14	1,79
Fe total (µg)	68,6	83,5	48,1	47,1	44,8	90,7	0,93	1,92
Concentración de Cu (µg/g)	0,34 ± 0,03*		0,31 ± 0,06	0,29 ± 0,15	0,24 ± 0,03	0,50 ± 0,08	0,78	1,75
Cu total (µg)	2,83	3,44	2,93	3,01	2,30	5,67	0,78	1,88

C. CLAVERIE Y COLS.

ANAL. REAL ACAD. FARM.

RIÑONES

% peso de riñones respecto al peso total de rata	0,59	0,75	0,64	0,73	0,67	0,74	1,05	1,00
Concentración de Fe ($\mu\text{g/g}$)	4,51 \pm 1,08*		2,58 \pm 0,60	3,36 \pm 0,65	3,43 \pm 0,54	4,98 \pm 0,82	1,33	1,48
Fe total (μg)	8,83	10,2	4,54	7,89	5,18	12,59	1,14	1,60
Concentración de Cu ($\mu\text{g/g}$)	0,27 \pm 0,02*		0,24 \pm 0,06	0,48 \pm 0,08	0,20 \pm 0,07	1,07 \pm 0,21	0,82	2,20
Cu total (μg)	0,53	0,65	0,43	1,14	0,30	2,70	0,70	2,37

* Las concentraciones de Fe y Cu en el grupo control corresponden a la media de los valores obtenidos a 1 y 5 semanas.

Después de cinco semanas de tratamiento con Cd sólo y con Cd+Zn los porcentajes de los pesos de los hígados en relación al peso total de las ratas disminuyeron significativamente lo cual ha sido ya previamente observado (Mayer *et al.*, 1982), sin embargo, los pesos correspondientes a los riñones no presentaron diferencias importantes.

Se observa que, en general, en ambos grupos de tratamiento Cd y Cd + Zn, las concentraciones hepáticas y renales de Fe y Cu se encuentran afectadas. En el grupo de tratamiento con Cd sólo, los niveles (concentraciones y cantidades) de Fe en ambos órganos están significativamente ($p < 0,05$) disminuidos después del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de Fe hepático obtenidos después de 1 y 5 semanas de tratamiento. En este sentido, algunos autores (Dalgarno, 1980) han apuntado que la administración de pequeñas dosis de Cd pueden causar una disminución de la concentración de Fe en el hígado de ratas. En el caso de los riñones se puede ver que después de 5 semanas existe una tendencia a recuperar los niveles de Fe observados en el grupo control. Con respecto al Cu, aunque las cantidades de Cu retenidas en el hígado permanecen relativamente constantes o se incrementan ligeramente con el tiempo de tratamiento, las concentraciones hepáticas fueron ligeramente inferiores a la concentración media observada en el grupo control, encontrándose además una tendencia a disminuir la concentración en función del tiempo de tratamiento. Esto coincide con lo publicado por algunos autores (Dalgarno, 1980) que señalan que la ingesta de Cd es un factor importante en la reducción de la retención de Cu por el tejido hepático. En contraste con el tejido hepático, las concentraciones renales de Cu fueron similares a las detectadas en el grupo control después de 1 semana y, se incrementaron significativamente ($p < 0,05$) después de 5 semanas de tratamiento.

En lo que se refiere al grupo de tratamiento Cd+Zn, se observó que después de una semana de tratamiento la concentración de Fe es significativamente inferior, a la que se detecta en el grupo control, normalizándose el valor después de las cinco semanas de tratamiento. Por lo tanto, nuestros resultados parecen indicar que la administración de Zn

protege frente a la depleción hepática de Fe consecuencia de la administración de Cd anteriormente comentada. Los niveles medios de Fe en riñones después de 1 semana de tratamiento disminuyeron con respecto a los observados en el grupo control, y a las cinco semanas se encuentra un valor medio superior al detectado en el grupo control. Se puede inferir que la administración repetida en el tiempo de Zn puede proteger de las alteraciones en el metabolismo renal de Fe. El Cu presentó un comportamiento parecido al del Fe. Las concentraciones medias de Cu en hígado y riñones decrecieron significativamente ($p < 0,05$) después de 1 semana. Sin embargo, se detectó un importante incremento ($p < 0,05$) en ambos órganos después de 5 semanas de tratamiento, lo cual contrasta con lo apuntado por algunos autores (Behari y Tandon, 1980; Bonner *et al.*, 1981) que indican que la administración de Zn después de exposición a Cd tuvo poco efecto sobre las concentraciones de Cd, Cu o Zn en hígado, riñones, plasma o testículos. Probablemente, el aumento de la síntesis de metalotioneínas como respuesta a la administración repetida de Zn conjuntamente a la de Cd podría producir la movilización de Cu desde tejidos periféricos al hígado (González Padrón *et al.*, 1995). Por lo tanto, el tiempo de exposición podría jugar un papel decisivo, en lo que se refiere fundamentalmente a la adaptación del organismo a estos metales. Por otra parte, hay que señalar que después de cinco semanas de ambos tratamientos (Cd solo y Cd+Zn) los valores de la concentración de Cd en hígados fueron de $18,20 \pm 3,95$ y $38,25 \pm 7,34$ $\mu\text{g/g}$ respectivamente. Esto está en consonancia con lo indicado por Abdulla *et al.* [1], los cuales han señalado que cuando la concentración de Cd en el tejido hepático alcanza un valor de $20 \mu\text{g/g}$ se producen cambios del metabolismo del Cu.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ABDULLA, M. & CHMIELNIKA, J. (1990) *Biol. Trace Elem. Res.* 23: 25-53.
- (2) Behari, J. R. & Tandon S. K. (1980) *Toxicol. Lett.* 5:151-154.
- (3) BONNER, F. W., KING, L. J. & PARKE, D. V. (1981) *Toxicology* 19:247-253.
- (4) CLAVERIE, C., CORBELLA, R., MARTÍN, D. & DÍAZ, C. (2000) *Biol. Trace Elem. Res.* 75:1-9.
- (5) CLAVERIE, C., MARTÍN, D. & DÍAZ, C. (1996) *Rev. Toxicol.* 13: 89-92.
- (6) DALGARNO, A. C. (1980) *J. Sci. Food Agric.* 31: 1043-104

- (7) GONZÁLEZ PADRÓN, A., GONZÁLEZ IGLESIAS, J.L. & HARDISSON, A. (1995) *Rev. Toxicol.* 12: 86-91.
- (8) GROETEN, J. P., SINKELDAM, E. J., MUYS, T., LUTEN, J. B. & VAN BLADEREN, P. J. (1991) *Food Chem. Toxicol.* 29: 249-258.
- (9) MAYER, S. A., HOUSE, W. A. & WELCH, R. M. (1982) *J. Nutr.* 112: 954-961.
- (10) NORDBERG, G. F. (1978) *Environ. Health Perspect.* 25:3-41

Predicción de propiedades antimicrobianas de un grupo de quinolonas mediante Topología molecular.

MUT-RONDA, S.; SALABERT-SALVADOR, M.T.

Unidad de Investigación de Diseño de Fármacos y Conectividad Molecular.- Dpto. de Química Física. Universidad de Valencia.

ANTON-FOS, G.M.

Dto. de Ciencias Químicas. Universidad Cardenal Herrera- C.E.U.- Valencia.

RESUMEN

Se ha aplicado la topología molecular a la predicción de propiedades antimicrobianas (concentración mínima inhibitoria 50%, CMI50, en *Neisseria meningitidis*, *Capilobacter jejuni* y *Clostridium difficile*) para un grupo de quinolonas, utilizando un análisis de regresión multilíneal. Se han obtenido las correspondientes funciones de conectividad, siendo el criterio de selección diversos parámetros estadísticos como F de Snedecor, t de Student, cp de Mallow, etc. Los análisis de regresión muestran que el modelo predictivo propuesto por la conectividad molecular predice estas propiedades. Los correspondientes estudios de estabilidad y aleatoriedad realizados a los modelos seleccionados muestran una buena estabilidad y una nula aleatoriedad.

Palabras clave: Conectividad molecular.- QSAR.- Quinolonas.- Topología molecular.

SUMMARY

Prediction of antibacterial properties of a group of quinolones by molecular Topology

Molecular topology has been applied to the prediction of antimicrobial properties (minimum inhibitory concentration for 50%, MIC50, against *Neisseria meningitides*, *Campylobacter jejuni* and *Clostridium difficile*) for a group of quinolone antiinfectives, using multi-variable regression. The corresponding connectivity functions

were obtained, and the selection criterion was based on their respective statistical parameters. Regression analyses shows that the molecular connectivity model predicts these properties. The corresponding random and stability (cross-validation) study of the different models selected were carried out, showing good stability and null randomness in all cases.

Key words: Molecular connectivity.- QSAR.- Quinolones actiinfectives, molecular topology.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la Topología Molecular es una herramienta importante en la predicción de propiedades cromatográficas (1-5) y fisico-químicas (6,7) de diferentes grupos de sustancias. Este método describe a las moléculas como grafos topológicos de los que se deriva un número, el índice topológico (8,9). Los diferentes parámetros topológicos como los índices de conectividad molecular (10) se pueden utilizar para cuantificar estas propiedades.

En los estudios de relaciones cuantitativas estructura-actividad (Q.s.A.R.), los descriptores topológicos, se emplean para predecir la actividad farmacológica de las moléculas (11). Durante los últimos años los índices de conectividad molecular se han utilizado para predecir numerosas propiedades relacionadas con la actividad biológica de las sustancias (12). Los autores concluyen que es posible realizar correlaciones entre la topología molecular y la actividad biológica de las sustancias.

El objeto de este estudio es encontrar las relaciones entre la estructura química de un grupo de quinolonas y los índices de conectividad propuestos por Kier y May, para ello utilizamos concentración mínima inhibitoria 50 (MIC50) del grupo de las quinolonas estudiadas, frente a tres microorganismos causantes de frecuentes infecciones en los seres vivos (*Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile*). Se escogió este grupo de antimicrobianos dado el interés que en la actualidad tienen estos antimicrobianos (13, 14).

MÉTODOS

La estructura molecular se puede representar topológicamente mediante el grafo de hidrógenos suprimidos. Hay que advertir que la información concerniente a la contribución de los átomos de hidrógeno está implícita en este grafo. Para los alcanos existe una relación directa entre la valencia del vértice, δ_i , y el número de átomos de hidrógeno implicados en dicho vértice "i" (H), $\delta_i = 4-H$, donde 4 representa la valencia o número de electrones de valencia del átomo de carbono.

Los términos ${}^m\chi_t$ se definen para un subgrafo de tipo t que contiene m elementos unidos entre sí. Los subgrafos cuyos elementos no están todos conectados entre sí no se tienen en cuenta. El orden de los subgrafos se define como m. Los subgrafos se pueden clasificar en cuatro tipos: *path* (p), subgrafos cuyas valencias son iguales o inferiores a 2; *cluster* (c) subgrafos con valencia 3 o 4 pero no 2; *path-cluster* (pc), subgrafos con valencia 2 y alguna 3 o 4; *Cain* (ch), secuencias en las que se incluye al menos un ciclo.

Los índices de conectividad (${}^m\chi_t$) de Kier y Hall (10) basados en el índice de ramificación de Randic (15), se calculan a través de la siguiente expresión:

$${}^m\chi_t = \sum_{j=1}^{n_m} {}^mS_j \quad (1)$$

donde m es el orden del subgrafo; n_m es el número de subgrafos de tipo t y orden m y mS_j una cantidad calculada para cada subgrafo, definida por la ecuación:

$${}^mS_j = \left[\prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i) \right]^{-1/2} \quad (2)$$

donde j define a cada subgrafo de tipo t y orden m en particular.

La figura 1 muestra todos los subgrafos posibles del isopentano así como los correspondientes índices de conectividad.

Figura 1.- Subgrafos e índices de conectividad del isopentano

	Orden (m)				
Tipo (t)	0	1	2	3	4
Path (p)					
Cluster (c)					
Path-cluster (pc)					
Índices de Conectividad	${}^0\chi = 4.284$	${}^1\chi = 2.270$	${}^2\chi = 1.802$	${}^3\chi_P = 0.816$ ${}^3\chi_C = 0.408$	${}^4\chi_P = 0$ ${}^4\chi_C = 0$ ${}^4\chi_{PC} = 0.408$

Nosotros hemos utilizado cuatro índices ${}^m\chi_t$ de tipo path y cluster en nuestro trabajo, con valores comprendidos entre 0 y 4.

Las valencias de los vértices para átomos de carbono insaturados y para heteroátomos (N, O, S) se pueden calcular según la siguiente expresión:

$$\delta = Z^v - N_H \quad (3)$$

donde Z^v es el número de electrones de valencia del átomo considerado y N_H es el número de átomos de hidrógeno unidos para él. Para los halógenos emplearemos valores obtenidos empíricamente.

Para obtener la relación entre las propiedades de las quinolonas y sus índices de conectividad se ha empleado un análisis de regresión multilíneal. De esta manera obtuvimos la relación entre las CMI's de las quinolonas y sus índices de conectividad,

$$P = A_0 + \sum_{m,t} A_{m,s}^m \chi_t \quad (4)$$

donde P es la propiedad, y A_0 y $A_{m,t}$ los coeficientes de regresión de la ecuación obtenida. Una vez se ha obtenido la función de conectividad se puede calcular el valor para una molécula concreta no utilizada en la obtención de la función.

Los índices de conectividad empleados en este estudio (Tabla 1) se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 1, 2 y 3 empleando programas informáticos desarrollados en nuestro departamento (16). La función de conectividad (ecuación 4) se obtuvo por regresión lineal múltiple empleando el programa 9R del paquete estadístico BMDP (Biomedical computer programs, (17)). Para comprobar la calidad de las ecuaciones de regresión se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros estadísticos: coeficiente de correlación múltiples (r), desviación estándar (s), grados de libertad (d.f.), valores de la función F de Snedecor (F), CP de Mallow y t de Student (significación estadística).

Se realizaron ensayos de aleatoriedad y estabilidad para las ecuaciones seleccionadas.

- a) Aleatoriedad: Los valores de las variables independientes que forman parte de la ecuación se modifican de manera aleatoria. El valor de la propiedad (variable dependiente) también se modifica de igual manera. Después de cada modificación se ejecuta el programa BMDP 9R comparando el coeficiente de correlación obtenido con el de la ecuación seleccionada (18).
- b) Estabilidad (validación cruzada): se realiza mediante el método jackknife (19), eliminando n observaciones mediante un procedimiento aleatorio y ejecutando el programa de regresión. El proceso se repite tantas veces como sea necesario hasta que todas las observaciones se han eliminado un mínimo de una vez y un máximo de cuatro (siempre que el número de observaciones sea mayor que uno). Los coeficientes de correlación, las desviaciones

estándar y los residuales obtenidos se comparan con los de la ecuación seleccionada.

Las propiedades antimicrobianas investigadas fueron CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis* (NM), CMI₅₀ frente a *Campylobacter jejuni* (CJ) y CMI₅₀ frente a *Clostridium difficile* (CD). Los valores experimentales de estas propiedades se obtuvieron de diferentes fuentes bibliográficas (20-26).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los índices de conectividad molecular y los valores experimentales de las propiedades farmacológicas de las 16 quinolonas antibacterianas estudiadas se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	$^0\chi^V$	$^1\chi^V$	$^3\chi_C$	$^4\chi_P$	NM ($\mu\text{mol/L}$)	CJ ($\mu\text{mol/L}$)	CD ($\mu\text{mol/L}$)
Ciprofloxacino	17,881	9,468	1,387	3,788	0,121	0,453	27,13
Pefloxacina	17,251	8,913	1,462	3,432	0,180	1,440	--
Ofloxacina	19,236	9,865	1,663	3,769	0,083	0,719	23,61
Norfloxacina	16,304	8,540	1,173	3,394	0,157	1,253	--
Enoxacina	16,174	8,364	1,182	3,014	0,156	1,561	100,31
Flerpoxacina	17,637	9,042	1,603	4,055	--	1,056	67,689
Lomefloxacina	17,475	8,992	1,723	3,727	0,171	1,195	116,69
Esarfloxacin	20,37	10,609	2,172	4,868	0,153	0,204	15,93
Temafloxacina	21,109	10,731	1,854	4,081	0,024	0,144	--
Difloxacina	20,361	10,373	1,735	3,514	0,050	--	--
Tosufloxacina	20,056	10,151	1,734	3,991	--	--	3,86
CI 934 ^a	18,889	10,079	1,544	4,257	0,158	--	--
A-56620 ^b	19,414	10,001	1,446	3,476	0,052	--	--
OPC-171116 ^c	19,622	10,327	1,75	3,666	--	--	43,52
AM-1155 ^d	20,082	10,381	1,754	4,574	--	0,267	2,079
NM-394 ^e	18,231	9,938	1,242	3,839	--	--	35,80

^a Ácido 1-etil-7-[3-(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolin carboxilo.

^b ácido 1-*p*-fluorfenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolon-3-carboxílico-clorhidrato.

^c Ácido[(±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-5-metil-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico clorhidrato].

^d Ácido [(±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico].

^e Ácido {6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(1-piperazinil)-4-*H*-[1,3]tiazeto[3,2-1]-quinolin-3-carboxílico}.

Las ecuaciones seleccionadas y los parámetros estadísticos de los compuestos estudiados fueron los siguientes:

$$\text{NM} = (-0.040 \pm 0.006)^0 \chi^V + (0.085 \pm 0.018)^4 \chi^P - (0.5441 \pm 0.080) \quad (5)$$

$n = 11 \quad r = 0.932 \quad s = 0.023 \quad \text{d.f.} = 10 \quad F = 26.51 \quad \text{CP} = 4.00$

$$\text{CJ} = (-0.591 \pm 0.071)^0 \chi^V + (6.437 \pm 0.680) \quad (6)$$

$n = 10 \quad r = 0.946 \quad s = 0.184 \quad \text{d.f.} = 9 \quad F = 68.62 \quad \text{CP} = 3.00$

$$\text{CD} = (-36.929 \pm 6.2616)^0 \chi^V + (86.388 \pm 30.220)^3 \chi^C + (593.328 \pm 85.922) \quad (7)$$

$n = 10 \quad r = 0.924 \quad s = 17.022 \quad \text{d.f.} = 9 \quad F = 20.55 \quad \text{CP} = 3$

La significación estadística de todas las ecuaciones es superior a 99.9%, al igual que la de todas las variables, excepto $^4\chi^P$ en la ecuación 5 cuya significación es del 99% y $^3\chi^C$ en la ecuación 7 cuya significación es del 95%.

La correlación entre las variables independientes en la ecuación 5 es de 0.633 y en la ecuación 7 de -0.761.

En la Tabla 2 se muestra el estudio de aleatoriedad de las ecuaciones. Como puede observarse en el caso de *Neisseria meningitidis* se obtuvo un coeficiente de correlación superior a 8.0 para el estudio de la variable independiente y 3 en la de variable dependiente, así la posibilidad de obtener un coeficiente de correlación superior a 0.9 es considerablemente inferior a 0.01 y a 0.03 respectivamente. Para *Campylobacter jejuni* se obtuvieron 4 coeficientes de correlación superiores a 0.8 en el estudio de la variable independiente y 13 en el de la variable dependiente, lo que indica una posibilidad menor del 0.040 y del 0.013 de encontrar coeficientes de correlación superiores a 0.9 respectivamente. Por último para *Clostridium difficile* se observaron 2 coeficientes de correlación mayores de 0.8 para el estudio de la variable

independiente y sólo 1 mayor de 0.8 para la variable dependiente, por lo que la probabilidad de encontrar coeficientes de correlación mayores de 0.9 es respectivamente mucho menor del 0.02 y del 0.01. Todo ello hace obvia la conclusión de la no aleatoriedad de las ecuaciones seleccionadas.

TABLA 2

Coefficientes de correlación obtenidos en el estudio de la aleatoriedad para las funciones de conectividad de la CMI₅₀ frente a Neisseria meningitidis, Campylobacter jejuni y Clostridium difficile de las quinolonas.

Rango de r	Variable modificada					
	Independiente (100 correlaciones)			Dependiente (100 correlaciones)		
	Número de valores			Número de valores		
	NM	CL	CD	NM	CJ	CD
< 0.1	1	21	5	1	26	2
0.1-0.2	9	18	6	11	14	14
0.2-0.3	15	23	11	23	15	14
0.3-0.4	16	18	15	13	19	18
0.4-0.5	16	9	18	17	13	11
0.5-0.6	22	6	16	15	7	16
0.6-0.7	13	1	14	14	1	12
0.7-0.8	17	2	11	3	4	13
0.8-0.9	1	2	4	3	1	0
>0.9	0	0	0	0	0	0

La validación cruzada o estudio de estabilidad para las ecuaciones seleccionadas se realizó variando el número de eliminaciones realizadas para cada propiedad en particular, observando que al aumentar el número de eliminaciones el modelo se volvía más inestable, lo cual es perfectamente predecible debido a la disminución de los grados de libertad del modelo. En las tres ecuaciones seleccionadas, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile* se eligió el estudio de estabilidad para una eliminación repitiendo la correlación un total de 11 veces. Esto corresponde en todos los casos al 10% de las observaciones, que es el valor recomendado por diferentes autores (Tablas 3, 4 y 5) (12). La comparación de los resultados obtenidos para los modelos con una eliminación frente a los de las ecuaciones originales

muestra en todos los casos la estabilidad de las ecuaciones seleccionadas ya que se obtienen desviaciones estándar mínimas para cada uno de los coeficientes así como para las variables independientes. El análisis de los residuales obtenidos para el modelo con una eliminación frente a los del modelo original muestra discrepancias mínimas para ambas medias así como para sus desviaciones estándar, un aspecto del estudio que refuerza la calidad predictiva del modelo seleccionado.

TABLA 3

Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con tres variables para la CMI₅₀ frente a Neisserie meningitidis para las quinolonas estudiadas

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.932		0.932	0.010
Desviación estándar	0.023		0.023	0.002
Coefficiente de χ^2	-0.040	0.006	-0.040	0.006
Coefficiente de χ^2_P	0.085	0.018	0.085	0.020
Constante	0.544	0.080	0.546	0.085
Media residuales	0.017	0.003	0.017	0.003
Residuales menores que una desviación estándar	63.64%		69.42%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	36.36%		30.58%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		0%	

TABLA 4

Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con dos variables para la CMI₅₀ frente a Campylobacter jejuni para las quinolonas estudiadas

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.946		0.946	0.014
Desviación estándar	0.184		0.184	0.024

Coefficiente de $^0\chi^v$	-0.591	0.071	-0.591	0.076
Constante	6.437	0.680	6.440	0.724
Media residuales	0.120	0.038	0.121	0.038
Residuales menores que una desviación estándar	80.00%		81.00%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	20.00%		19.00%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		0%	

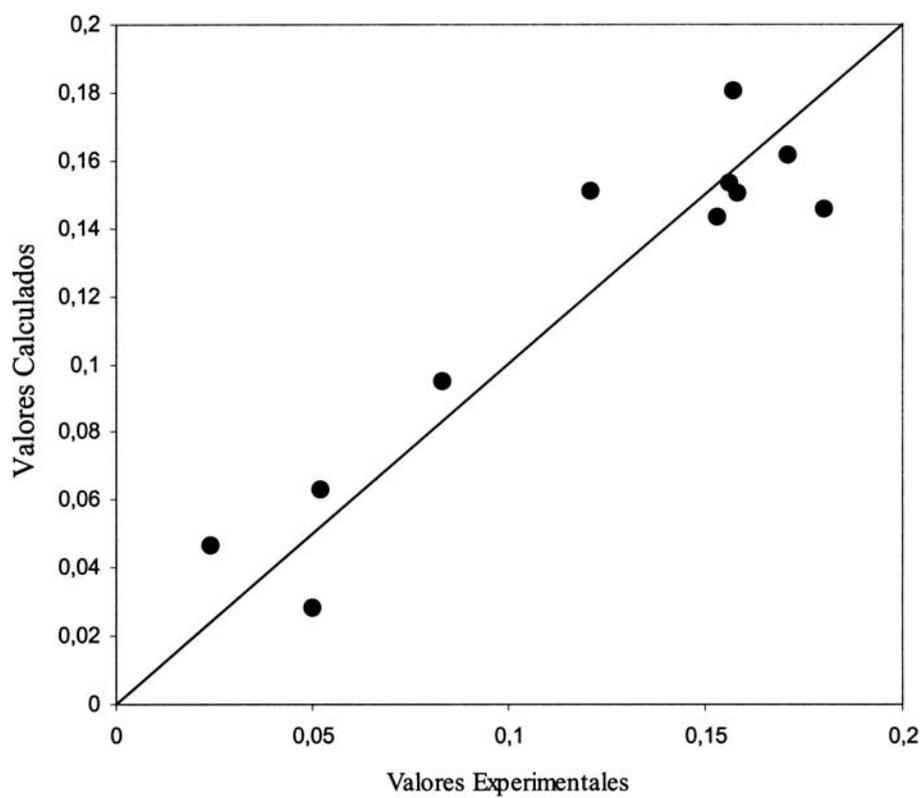
TABLA 5

*Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con dos variables par ala CMI_{50} frente a *Clostridium difficile* para las quinolonas estudiadas.*

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.924		0.924	0.017
Desviación estándar	17.022		16.965	1.631
Coefficiente de $^0\chi^v$	-36.929	6.261	-36.769	6.697
Coefficiente de $^3\chi_C$	86.388	30.220	86.739	32.469
Constante	593.328	958.922	589.713	91.999
Media residuales	11.092	2.977	11.528	3.026
Residuales menores que una desviación estándar	70.00%		71.00%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	20.00%		28.00%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		1.00%	

La comparación entre los valores experimentales y los valores calculados con el modelo seleccionado para las propiedades estudiadas (ecuaciones 5, 6 y 7) se muestran en las figuras 2, 3 y 4.

Figura 2.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis* de once quinolonas (ec. 5)



La contribución del índice ${}^0\chi^V$ (ecuación 5) al valor de la propiedad es negativa, lo que significa que moléculas con un valor

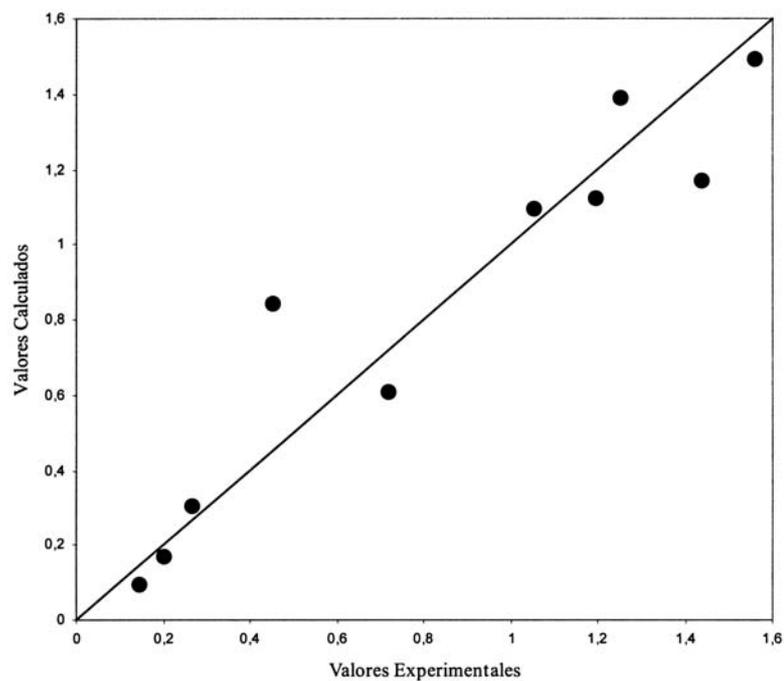


Figura 3.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI_{50} frente a *Campylobacter jejuni* de diez quinolonas (ec. 6)

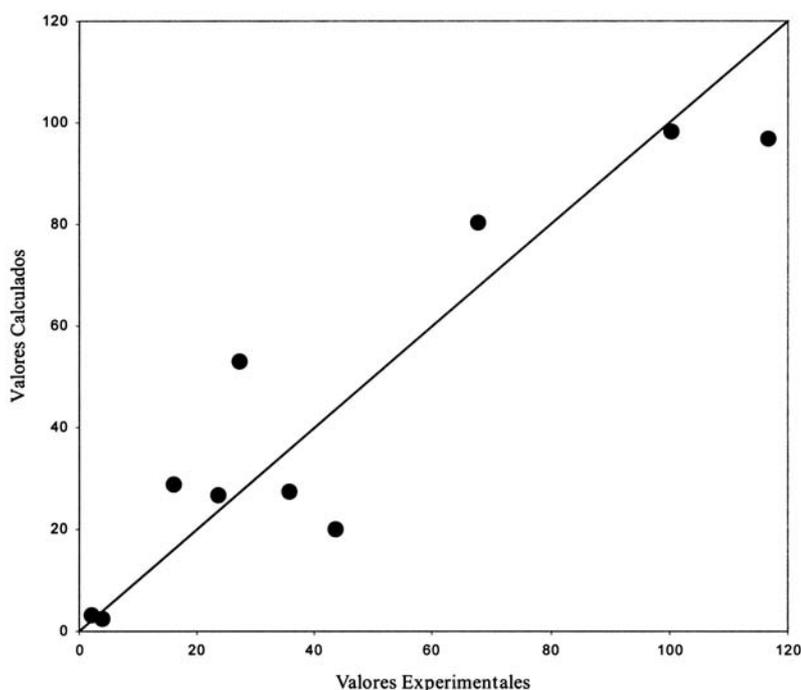


Figura 4.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI_{50} frente a *Clostridium difficile* de diezquinolonas (ec.7)

elevado de dicho índice tendrán valores bajos de CMI_{50} frente *Neisseria meningitidis*, como por ejemplo temafloxacin (${}^0\chi^V = 21.109$ y $CMI_{50} = 0.024 \mu\text{mol/L}$) y difloxacin (${}^0\chi^V = 20.361$ y $CMI_{50} = 0.153 \mu\text{mol/L}$). La esparfloxacin presenta un valor anormalmente elevado de la propiedad ($CMI_{50} = 0.153 \mu\text{mol/L}$) a pesar de tener un valor grande de dicho índice (${}^0\chi^V = 20.370$) debido a que en este caso el índice ${}^4\chi_P$ contribuye a la regresión de forma positiva y presenta también un valor elevado (4.868). Aquellas moléculas con valores bajo del índice ${}^0\chi^V$, tales como norfloxacin o enoxacin (${}^0\chi^V = 16.304$ y ${}^0\chi^V = 16.174$ respectivamente) presentarán valores elevados de la propiedad ($CMI_{50} = 0.157 \mu\text{mol/L}$ y $CMI_{50} 0.156 \mu\text{mol/L}$ respectivamente).

La presencia de un único índice ${}^1\chi^V$ en la ecuación 6 precedido de un signo negativo, teniendo en cuenta además que se trata de un índice de valencia, nos indica la importancia de los heteroátomos en el valor de inhibición de la propiedad estudiada. Este índice nos da una idea del volumen molecular (27), por tanto moléculas con un gran volumen molecular, como es el caso de esparfloxacina, temafloxacina o AM-1155 (${}^1\chi^V = 10.609$, ${}^1\chi^V = 10.731$ y ${}^1\chi^V = 10.381$ respectivamente) presentan los valores más bajos de CMI₅₀ frente a *Campylobacter jejuni* (1.561 y 1.440 respectivamente).

La presencia del índice ${}^3\chi_c$ en la ecuación 7, que es un parámetro estructural relacionado con el número de sustituyentes (28) nos indica que las moléculas con más pequeño de la propiedad, como es el caso de esparfloxacina, tosufloxacina y AM-1155 cuyas CMI₅₀ frente a *Clostridium difficile* son 15.927, 3.858 y 2.079 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente, mientras que moléculas con un valor del índice relativamente bajo como enoxacina o NM-394 poseen valores de la propiedad mucho más elevados (100.306 y 35.798 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente).

CONCLUSIÓN

El método de conectividad molecular se puede aplicar en la predicción de los valores de CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile* para el grupo de las quinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ANTÓN-FOS, G.M.; GARCÍA MARCH, F.J.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; SALABERT – SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL-POZO, R.A. (1994) Calculation of chromatographic parameters by molecular topology: sulphamides. *J. Chromatogr. A*, 672: 203-211.
- (2) DE JULIÁN-ORTIZ, J.V.; GARCÍA-DOMÉNECH, R.; GÁLVEZ-ÁLVAREZ, J.; SOLER-ROCA, R.M.; GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M. (1996) Use to topological descriptors in chromatographic chiral separation. *J. Chromatogr. A*, 719: 37-44.
- (3) GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; SALABART-SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL-POZO, R.A.; DE JULIÁN-ORTIZ, J.V. (1996)

- Prediction of chromatographic properties for a group of natural phenolic derivatives by molecular topology. *J. Chromatogr. A.*, 719: 45-51.
- (4) TORWSKI, M.; KALISZAN, R. (1998) Collagen immobilised on silica derivatives as a new stationary phase for HPLC. *Biomed. Cromatogr.* 12: 187-192.
 - (5) COLLATNES, E.R.; TONG, W.; WEISH, W.J.; ZIELINSHI, W.L. (1996) Use of moment of inertia in comparative molecular analysis to model chromatographic retention of nonpolar solutes. *Anal. Chem.* 68: 2038-2043.
 - (6) SABLJIC, A.; PROTIC, M. (1982) Relationship between molecular connectivity indices and soil sorption coefficients of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 162-165.
 - (7) DOWDY, D.L.; MCKONE, T.E.; HSIEDH, D.P. (1996) Prediction of chemical biotransfer of organic chemicals from cattle diet beef and milk using the molecular connectivity index. *Environ. Sci. Tech.* 30: 984-989.
 - (8) Kier, L.B. (1987) Indexes of molecular shape from chemical graphs. *Med. Res. Rev.* 7: 417-440.
 - (9) POLIGLIANI, L. (1996) Modeling with special descriptors derived from a medium-sized set of connectivity indices. 100: 18065-18077.
 - (10) KIER, L.B.; HALL, L.H. (1976) In: de Stevens, G. (ed.) *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, Academic Press, New York, pp. 168-184.
 - (11) TONG, W.; PERKINS, R.; STRELITZ, R.; COLLANTES, E.R.; KEENAN, S.; WELSH, W.J.; BRANHAM, W.; SHEEHAN, D.M. (1997) quantitative structure-activity relationship (Qsars) for estrogen binding to the estrogen receptor: predictions across species. *Environ. Health Perspect.* 105: 116-1124.
 - (12) KIER, L.B.; HALL, L.H. (1986) In: Bawden, D. (ed.) *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*, Research Studies Press, Letchworth, pp. 1-256.
 - (13) KAMENSKA, V.; MEKENYAN, O.; STEREV, A.; NEDJALKOVA, Z. (1996) Application of the dynamic quantitative structure-activity relationship method for modeling antibacterial activity of quinolone derivatives. *Arzneimittelforschung* 46: 423-428.
 - (14) LLORENTE, B.; LECLERC, F.; CEDERGREM, R. (1996) Using SAR and QARS analysis to model the activity and structure of the quinolone-DNA complex. *Bioorg. Med. Chem.* 4: 61-71.
 - (15) RANDIC, M. (1975) On Characterization of molecular branching. *J. Am. Chem.* 97: 6609-6615.
 - (16) CIUDAD, J.; GARCÍA, R.; GÁLVEZ, J. (1987) Algoritmo para el cálculo de los índices de conectividad. Su aplicación a la determinación de la refracción molar de un grupo de moléculas. *An. Quim.* 83: 385-389.
 - (17) DIXON, W.J. (1982) BMD manual: *Biomedical Computer Programs*, University of California Press, Los Angeles CA, Págs. 264-277.

- (18) TOPLISS, J.G.; COSTELLO, R.J. (1972) Change correlations in structure activity studies using multiple regression analysis. *J. Med. Chem.* 15: 1066-1068.
- (19) GRAY, H.L.; SHUCANY, W.R. (1972) The Generalized Jackknife Statistic, New York, Marcel-Dekker, Págs. 1-92.
- (20) THORNSBERRY, C. (1998) The in vitro antibacterial activity of quinolones: A review. In: Kuhlmann, J.; Dalhoff, A.; Zeiler, H.J. (eds.) *Quinolones Antibacterials*, Springer-Verlag, Berlín, Págs. 167-178.
- (21) DALHOFF, A.; BERGAN, T. (1998) Pharmacokinetics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlmann, J.; Dalhoff, A.; Zeiler, H.J. (eds.) *Quinolones Antibacterials*, Springer-Verlag, Berlín, Págs. 179-206.
- (22) GOOTZ, T.D.; BRIGHTY, K.E. (1998) Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterial. In: Andriole, V.T. (ed.) *Quinolones*, Academic Press, 2nd edition, San Diego, Págs. 29-80.
- (23) STEIN, G.E.; SCHOOLEY, S.; McMILLAN, J. (1998) Urinary pharmacodynamics of low dose ciprofloxacin and ofloxacin. *Diag. Microb. Infect. Dis.* 30: 261-265.
- (24) OZAKI, M.; TOMII, Y.; MATSUDA, M.; SEGAWA, J. KITANO, M.; KISE, M.; NISHINO, T. (1998) In vivo antibacterial activity of a produg of NM394, a thiazetoquinoline carboxylic acid derivative. *Chemotherapy* 44: 21-30.
- (25) FUKUDA, J.; HORI, S.; HIRAMATSU, K. (1998) Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and the norA transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 42: 1917-1922.
- (26) MARTIN, S.J.; MEYER, J.M.; CHUCK, S.K.; JUNG, R.; MESSICK, C.R., PENDLAND, S.L. (1998) Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *An. Pharmacother.* 32: 320-336.
- (27) PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; ANTÓN-FOS, G.M.; GARCÍA-MARCH, F.J.; SALABERT-SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL POZO, R.A.; JAEN-OLTRA, J. (1995) Prediction of chromatographic parameters of barbiturates by molecular topology. *Cromatographia*, 41: 167-174.
- (28) CERCÓS-DEL-POZO, R.A.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; GÁLVEZ-ÁLVAREZ, J.; SALABERT-SALVADOR, M.T.; GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M. (1996) Correlation of pharmacological properties of a group of hypolipemic drugs by molecular topology. *J. Pharm. Pharmacol.* 48: 240-244.

Intervención del Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid en la edición de la *Farmacopea Matritense**

MARÍA DEL CARMEN FRANCÉS y MARÍA JOSÉ ALIAGA
Real Academia de Farmacia.- Instituto de España.-Madrid.

RESUMEN

La *Farmacopea Matritense* es la más antigua de las farmacopeas nacionales editada en España. Apareció en 1739 con carácter oficial como primer código farmacéutico obligatorio de ámbito nacional. Publicada por el Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid, su segunda edición vio la luz en 1762 y corrió igualmente a cargo del Colegio, corporación antecesora de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España. Las Actas y Documentos de su Archivo, sus Estatutos fundacionales así como la misma *Farmacopea*, han sido las principales fuentes para la realización de este trabajo.

El Real Tribunal del Protomedicato, organismo responsable de la publicación de la *Farmacopea Matritense*, otorgó al Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid la facultad de imprimir la obra, aunque se encargó de supervisarla, cediendo a éste los derechos de su venta con lo que el beneficio obtenido era invertido en la conservación y mantenimiento del Jardín Botánico que poseía la Corporación en su sede de la calle Barquillo.

El Colegio corrió con todos los gastos anejos a la publicación. Para la primera edición, por carecer de los fondos necesarios, hubo de anticipar el dinero y obtuvo el préstamo de uno de sus miembros, siendo notable la rapidez con que actuó la Directiva colegial. Por el contrario, la aparición de la segunda edición de la *Farmacopea Matritense* se retrasó de forma que el plan trazado por el Colegio para la misma, aprobado por el Real Tribunal del Protomedicato, no se llevó a cabo en su totalidad pues siendo una obra imprescindible para el ejercicio profesional urgía editarla y sólo se incluyeron en ellas las correcciones y adiciones imprescindibles para su más pronta

* Comunicación presentada al 34º Congressus Internatinalis Historiae Pharmaciae celebrado en Florencia (Italia) del 20 al 23 de octubre de 1999.

publicación. Se justifica documentalmente que la segunda edición no fue más que una simple reproducción de la primera edición en la que se introdujeron correcciones no significativas.

Palabras Clave: Farmacopea española.- Real Colegio de Boticarios.- Madrid—Siglo XVIII.

SUMMARY

The role of the Royal College of Pharmacists of Madrid in the publication of the *Pharmacopoeia Matritensis*

The *Farmacopea Matritense* is the oldest of the national pharmacopoeias published in Spain. It appeared in 1739 officially as the first binding national pharmaceutical code. Published by the Royal College of Pharmacists of Madrid, the second edition appeared in 1762, also at the hands of the College, the predecessor to the Spanish Institute's Royal Academy of Pharmacy. The Minutes and Documents from its Archives, its founding Articles and the *Pharmacopoeia* itself were the basis for this project.

The *Real Tribunal del Protomedicato* (the medical profession's supervisory body) which was responsible for publication of the *Pharmacopoeia*, granted the College of Pharmacist of Madrid authority to print the work, although it undertook the supervision, and assigned the College all the rights for sale, and the proceeds were invested in the conservation and maintenance of the Corporation's Botanical Garden in its headquarters in the street Barquillo.

The College met all the expenses associated with the publication. For the first edition, in the absence of the necessary funds, the money had to be advanced, and it secured a loan from a member. The rapidity with which the directors of the College acted was note worthy. On the other hand, the arrival of the second edition of the *Farmacopea Matritense* was delayed so that the plan outlined by the College for it and approved by the *Real Tribunal del Protomedicato* was not implemented in full: as a work which was essential for professional practice, it was a matter of urgency that it be edited, and it included only the corrections and additions necessary for its earliest publication. There is documentary justification that the second edition was no more than a simple reproduction of the first, with insignificant corrections added.

Key words: Spanish pharmacopoeia.- Royal College of Pharmacist.- Madrid.- 18th Century.

La *Pharmacopoeia Matritensis* (Matriti, Typ. Regia, 1739) es la primera farmacopea de ámbito nacional editada en el territorio que hoy constituye el estado español (1). Cumple con el requisito que todo libro de sus mismas características debe tener para ser denominado propiamente *farmacopea*: esto es, se trata de un texto oficial impuesto por el Estado para ser seguido por médicos y farmacéuticos como guía en la prescripción y preparación de medicamentos (2).

I. ANTECEDENTES

La *Farmacopea Matritense* tuvo carácter nacional en virtud de lo legislado por Real Pragmática de Felipe II dada en 1.593, incorporada a las Leyes del Reino, que ordenaba que se “hiciese” una farmacopea “general” y que fuese función del Real Tribunal del Protomedicato el llevarla a cabo. Pero este organismo no dispuso la tenencia obligatoria de dicho código hasta el siglo XVIII exigiéndole en las oficinas de farmacia de todos los boticarios sujetos a su jurisdicción para que se atuviesen a lo prescrito en él en cuanto a la composición de “medicinas”, tanto galénicas como químicas, siguiendo estrictamente el método indicado en el mismo a la hora de elaborarlas (3).

En consecuencia, la disposición dada por Felipe II para la formación de la referida farmacopea general no se cumpliría hasta, aproximadamente, siglo y medio más tarde, cuando se publicó por el Real Colegio de Boticarios de Madrid con el nombre de *Farmacopea Matritense*, en el año 1739. El nombre no limitaba el ámbito territorial de su aplicación ya que la elección del término “matritense” obedece a la antigua costumbre de denominar las farmacopeas con el gentilicio de la ciudad de origen. Así pues, a pesar de este apelativo, se utilizó como farmacopea oficial en toda España. El Real Colegio de Boticarios de Madrid es el antecedente remoto de la actual Real Academia de Farmacia y desde el momento de su creación –en la época de Felipe V- se le había conferido, como una de sus misiones, la de publicar una farmacopea (4), con la cual contribuía al “cultivo y adelantamiento de la Farmacia, Chimia, Botánica, e Historia natural” en cumplimiento de sus Estatutos fundacionales, dados en 21 agosto de 1737 (5). La búsqueda documental realizada en el Archivo y Biblioteca de la Real Academia de Farmacia

arroja datos de interés relativos a la intervención del Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid en la edición de la *Farmacopea Matritense* (Fig. 1).

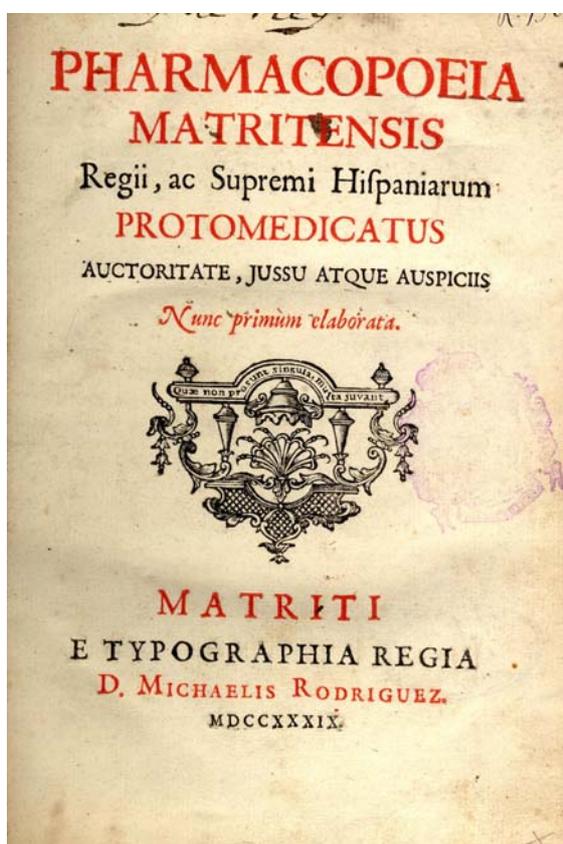


Figura 1.- Portada de la Farmacopea Matritensis, edición príncipe, 1739

II. INTERVENCIÓN DEL COLEGIO EN LA PRIMERA EDICIÓN DE LA FARMACOPEA MATRITENSE

Los fines científicos de la Corporación, confirmados por el monarca al aprobar sus Estatutos, implicaban la concesión de una licencia real a la Corporación para publicar la obra. Tal hecho se refleja por primera vez en el acta correspondiente a la “Junta Particular de Oficiales” celebrada en 4 de mayo de 1738. En ella se trataron varios puntos sobre la cesión de la *Pharmacopea* hecha por el Real Tribunal del Protomedicato al Colegio “y otras cosas pertenecientes a esto” (6). Estatutariamente, el Colegio se hallaba “sujeto” al Real Tribunal del Protomedicato, a quien debía dar cuenta, “puntualmente”, de todo cuanto en el campo de la Farmacia “ocurriere digno de su noticia” (7) y así lo había ordenado el Doctor Baltasar de la Torre y Ocón, Presidente Subdelegado de dicho Tribunal, en 14 de septiembre de 1737 (8).

El 6 de mayo de 1738, se convocaba a todos los miembros del Colegio a Junta General en la cual su Secretario, Juan Moreno Bote, leyó una carta enviada por José Cerví –primer médico de Felipe V y Presidente del Real Tribunal del Protomedicato- comunicando haber otorgado a la Corporación la facultad de imprimir “el libro *Pharmacopea Matritense*”; además el Protomedicato autorizaba al Colegio a lucrarse con el producto de su venta. Se acordó entonces dar comisión a los Colegiales que componían la Junta Particular para que buscasen los fondos para la impresión, así como para agasajar a Cerví por el beneficio que recibía el Colegio con dicha cesión. Igualmente se acordó satisfacer a las personas que prestasen el dinero para tales gastos con lo que se obtuviera de la venta del libro (9). Aparte del Secretario, integraban la Junta Particular: José Ignacio Muñoz de Valdivieso, en el “Empleo” de Director; Sebastián Martínez y Gregorio de Ahedo, en el de Diputados; Miguel García de la Parra, en el de Fiscal; Francisco Ortiz Crespo, en el de Tesorero; y Lorenzo Alquizaleta, en el de Contador (10).

A primeros de agosto del mismo año, la Junta General del Colegio llegó a un acuerdo sobre la suma necesaria para imprimir la *Farmacopea Matritense* y la forma en que había de aportarla. Al habersele cedido la propiedad de la obra, sopesó la cuantía de los ingresos que su venta le reportaría cifrando el desembolso inicial en cuarenta mil trescientos

veinte reales de vellón. Con el voto mayoritario de los asistentes, delegó en la Junta Particular la decisión final sobre el modo de financiación, dándole al respecto un “poder amplio y General” que habrían de ratificar con su firma todos los Colegiales, incluidos los ausentes: la Directiva quedaba encargada de conseguir dicha cantidad –“a crédito del mismo Colegio”- bajo las condiciones de “un interés regular y moderado” (11). La aportación económica resulta notable atendiendo a los escasos “caudales con que se halla” entonces la Corporación “por estar en los principios” de su formación “y los excesivos gastos que por esta razón” ha tenido. Para ayudar a su subvención, la Junta Particular acordaba en 11 de agosto de 1738 que desde este día los Colegiales pagasen dos doblones como cuota de ingreso (12). Además, se apresuró a gestionar el préstamo el cual consiguió, precisamente, de uno de sus miembros y así, en 14 de aquel mes, el Director y Oficiales de la Junta Particular “otorgaron” escritura por valor de los 40.320 reales acordados por el Colegio, a favor de Sebastián Martínez, comprometiéndose a devolverle este capital –más los intereses anuales que devengase- en el plazo de tres años, es decir, el 14 de agosto de 1741. Actuó como testigo Juan Alfonso López León, vecino de Madrid, escribano de S.M. y Receptor de los Reales Consejos. El préstamo se destinaría a costear todos los gastos ajenos a la edición (13) (Fig. 2). Como Diputado Primero o Primer Vice-Director, Sebastián Martínez era responsable de la compra y preparación “de todas las Drogas” que el Colegio precisara, para lo cual recibía el correspondiente libramiento con la obligación de llevar cuenta y razón de los desembolsos (14). Tras escriturar el préstamo para la edición de la *Farmacopea Matritense*, la Junta Particular le nombró encargado de las compras de papel, pagos al impresor y otros pormenores. Finalmente, en 28 de diciembre de 1738, se acordó que, una vez concluida la impresión y encuadernación, la nueva *Pharmacopea* quedase bajo la custodia de este Colegial para su venta (15).

Recuerdo sobre la...
 Compara a Juan...
 Sebastian Martinez...
 En confirmacion...
 Gual...
 Apote...
 Colegio...
 mill...
 de D. Sebastian...
 Colegio...
 En otro...
 Verdadero...
 y uno...
 modificado...
 tu...
 Ocho...
 en quatro...
 de...
 octo...
 libro...
 otras...
 los...
 don...
 85...
 Juan...
 65

Figura 2.- Juan Moreno Bote, Secretario del Real Colegio de Boticarios de Madrid, deja constancia en el Libro de Juntas nº 7 que se ha escriturado en 14 de agosto de 1738 el préstamo efectuado por el Colegial Sebastián Martínez para que la Corporación pudiera imprimir la primera edición de la Farmacopea Matritense. Folio 7

En 1739 vería la luz la primera edición del código español con el título “*Pharmacopoeia Matritensis*” debida a la tipografía de Michaelis Rodríguez y para que no hubiera duda en su portada se indicaba: “Nunc primùm elaborata”

III. INTERVENCIÓN DEL COLEGIO EN LA SEGUNDA EDICIÓN DE LA FARMACOPEA MATRITENSE

El primer acuerdo acerca de la reimpresión del código farmacéutico se tomó en 1756, fecha en que la Corporación se hallaba dirigida por Francisco Lerma (16), aunque la autorización estatal no llegaría hasta 1760. La segunda edición de la *Pharmacopoeia Matritensis* apareció en 1762 (Matriti, Typ. Antonii Perez de Soto) (Fig. 3).

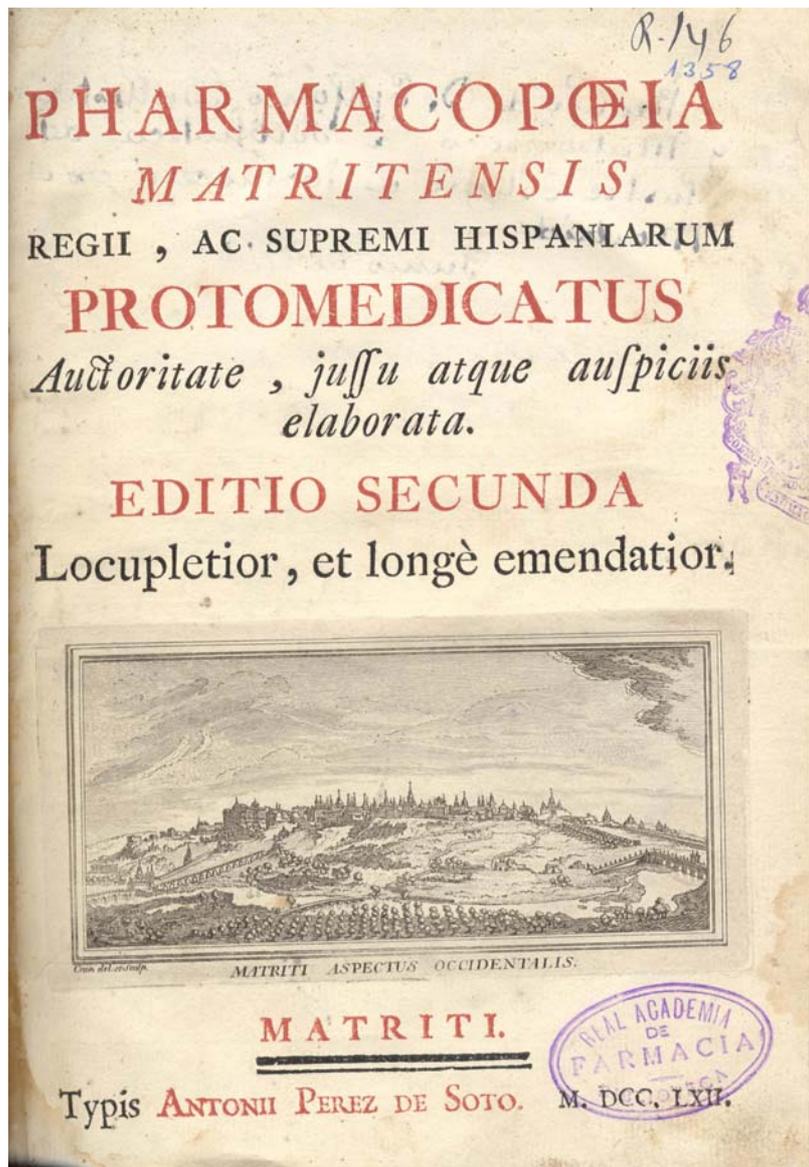


Figura 3.- Portada de la Farmacopea Matritensis 2ª edición, 1762

El día 23 de abril de 1756, al haberse agotado los ejemplares de la “Pharmacopea Matritense”, Lerma propuso que “se reimprimiese” y la Junta Particular acuerda que el “Director pratique” cuantas diligencias sean necesarias, tanto “en el Consejo Real como en el tribunal del Real Proto-Medicato”, a fin de obtener permiso “para reimprimir dicha Pharmacopea” (17). Días después, la misma Junta aprueba un memorial redactado por su Director, que firman todos sus integrantes, mediante el cual “suplica” nueva licencia y privilegio para poder reeditar la *Pharmacopea Matritense* y para que se le conceda “al mismo tiempo la facultad de hacer las adiciones y correcciones” que el Real Tribunal del Protomedicato juzgue” convenientes, según el estado en que se halla la Medicina en España” y el método seguido “en las Cortes mas cultas de Europa en esta especie de obra”. El Colegio presentará oportunamente las referidas modificaciones a dicho Tribunal “para solicitar su aprobación”. Dado que ya no queda “ejemplar alguno” de “la Impresión de la Pharmacopea”, la cual “están pidiendo de varias partes del reino los profesores de Medicina, Cirugía y Pharmacia” y considerando, por otra parte, que desde la fecha de su primera edición es preciso añadir “varias cosas” y “reformular” otras –“como regularmente sucede en las obras de esta naturaleza por los varios descubrimientos” surgidos “de la observación, y experiencia”-, el Real Colegio de Boticarios pide a los responsables del Real Tribunal del Protomedicato “la continuación de su protección generosa” (18).

En respuesta al memorial presentado por la Corporación, el primero de mayo de 1756, se le encomendaba la misión de revisar, imprimir y vender la segunda edición de la *Farmacopea Matritense*. Dos días después, el Director lo comunicaba a la Junta Particular señalando que el Real Tribunal del Protomedicato habría de supervisar la obra antes de sacarla a la luz pública “cediendo el usufructo que ella diese” para cubrir el coste de su impresión, y para la “conservación del Jardín Botánico y demás gastos” que tuviera el Colegio. Éste obtenía así unos beneficios que pertenecían de derecho a la Real Hacienda y que invertiría principalmente en el mantenimiento del Jardín Botánico de que disponía en su sede de la calle Barquillo. Se acordó en esa Junta que de las correcciones y adiciones se encargaran los Colegiales Juan Bayo y

Clemente Zaydín, éste último ex –Director de la Corporación, atendiendo la expresa recomendación realizada por el Real Tribunal del Protomedicato (19). Dirigió la redacción José Hortega –quien por entonces ocupaba el cargo de Fiscal- y en ella intervinieron todos los miembros del Real Colegio pues para la corrección y adición “se hacía preciso que cada uno” diera “noticia y razón de los defectos” que hubiese “notado en la Pharmacopea” y de si conociese algún medicamento nuevo (20). El proyecto trazado por José Hortega para la reedición de la *Pharmacopea Matritense* se presentó a la Junta Particular el día 9 de junio de 1756, siendo atentamente estudiado por sus integrantes quienes, después de hacer “las reflexiones que pide tan gran asunto, aprobaron dicho plan” (21). En la Junta Particular celebrada el día 4 de julio de 1757, “se acordó formar la Pharmacopea Matritense arreglada al Plan que tiene aprobado el (...) Protomedicato” (22). Sin embargo, se suspenden las diligencias relativas a la reimpression de la farmacopea.

Pasados tres años, estando la Corporación bajo la presidencia de Bartolomé Fernández Ortiz, se encarga a José Hortega la corrección y a Francisco Brihuega la impresión (16), Brihuega ocupa a la sazón el cargo de Diputado 2º. Además, se acuerda abonar a José Hortega “todos los gastos que ocurran en la corrección de la Pharmacopea Matritense y que elija” a sus ayudantes para lo que la Junta Particular le da al respecto “todas sus facultades” en 4 de julio de 1760 (23). Para entonces la obra se halla “arreglada en parte” y la Junta General determina a la semana siguiente que Hortega “la corrija” y concluya, pudiendo nombrar además algún otro Colegial “que le alivie”, dada la extensión del trabajo, y que están también a su cargo “las Instituciones Pharmaceuticas que el Colegio tiene ofrecidas al Real Prothomedicato” (24). No obstante, también en esta ocasión se suspendió la impresión corregida del texto (16). En consecuencia, el Colegio desiste del nuevo plan para la impresión del código.

Cuatro meses después, en la Junta Particular celebrada el 17 de noviembre de 1760, se decide pedir al Real Tribunal del Protomedicato que “confirme la gracia de poder reimprimir la Pharmacopea Matritense” adicionada “como dicho tribunal la concedió” en 1756, en atención a ser una de las obras mejor recibidas en Europa “y no hallar por util la impresión de la nueva por no dar lugar a mayor demora” que perjudique

tanto al beneficio “de los Profesores como al mayor bienestar del Real Colegio” (25). Tal premura impide incluir todas las modificaciones previstas para la nueva edición.

La respuesta del Real Tribunal del Protomedicato al “pedimento para la reimpresión de la Pharmacopoea matritense antigua” presentado por el Colegio es: “que se presente dicha Pharmacopea”, con sus correcciones y el catálogo de las “medicinas” que deban añadirse “para hacer” su cometido; lo cual se pone en conocimiento de la Junta Particular el día 27 del mismo mes de noviembre (26).

A finales del año, se acuerda encargar un retrato del Rey “para la Pharmacopea Matritense, pero que antes se pida” a S.M. “la licencia” para dedicarle la obra. A tal fin “fueron nombrados” el Director “y Diputados” (27). Estos últimos –José Burruezo y Francisco Brihuega- ejercían como Apoderados del Colegio junto al Director desde mediados de diciembre (28). El monarca admitió la dedicatoria en enero de 1761 mediante una Real Orden de la Secretaría de Gracia y Justicia, de la que se pasó comunicación a Juan Curiel, Juez de Imprentas (29) (Fig. 4).

228

se pudiese **Haber** ante el
voto del Pleito; la Junta de-
termino asi por lo dicho como
por otro assumpto el q. se pro-
pocion para este año los em-
pleos

Se ^{or}pidio al Rey nuestro
Majestad para la Dedicato-
ria la que concedio como se
puede como consta de h. orden
de la ^{ria} Real de gracia y Justicia y
mandado noticial al ^{or} Sr.
Juan Curiel Tizon se impite
como el Colegio de Boticarios
tiene dha. Concesion

Haviendose echo las noti-
ficaciones a los herbanios se
cuadró sobre el abuso q. to-
rancia de vender medicam.
quero les es permitido; respondie-
ron obedecerian firmados en
sus tiendas la Peticion q. to-
ella proveido que es como sigue

D. Fern. Davila de Tizon
Secretario de S. M. y Procu-
rator del tribunal de S. M. de
Medicatos: Certifico, que ante

Figura 4.- José Jerónimo Ruiz, Secretario del Real Colegio de Boticarios de Madrid, refleja en el acta de la Junta Particular de 6 de enero de 1761 el consentimiento del rey Carlos III para que figurara su retrato en la segunda edición de la Farmacopea Matritense. Libro de Juntas nº 7. Fol. 228

El 12 de febrero de 1761, la Junta General elige para la corrección del texto al Director, Fernández Ortiz, y a José Zabaleta, Colegial Decano, quien ocupa el cargo de Tesorero. El Director, “en virtud de las facultades que tiene para la impresión de la *Pharmacopoea Matritense* ha comprado una porción de papel”, la cual presenta a la Junta para su aprobación. Se suscita entonces “sobre este particular una formal controversia, unos que aquel, otros que otro distinto, y algunos que papel fino” de Holanda, disolviéndose la Asamblea sin llegar a un acuerdo (30).

A primeros de julio de 1762, en la Junta Particular celebrada en casa de José Zabaleta se tratan “varios asuntos” acerca de la *Pharmacopoea Matritense* estando ya “concluida su impresión”. Se acuerda que el Vicedirector, José Burruezo, se entere “de que pliegos de papel” se compone y en cuánto se deben tasar “los adornos que lleva” su encuadernación, así como el “Retrato del Rey N.S.”, Carlos III, y la lámina que muestra” la vista occidental de Madrid, para que todo se tenga presente antes que llegue el caso de venderse (31). Las planchas de cobre cinceladas que fueron utilizadas para la impresión de estos grabados se conservan en el Museo de la Real Academia de Farmacia.

Finalmente, en la Sesión General del 18 de septiembre se trata “sobre los empréstitos” que el Director “tiene hechos al Colegio”, decidiéndose “que en la primera junta que se celebre se diputen dos colegiales para recoger las *Pharmacopoeas* de Casa del Impresor y que de ellas se haga pago al Señor Don Bartolomé Ortiz” (32). Se deduce que el Director adelantó el dinero para la reimpresión y que Francisco Brihuega, a la sazón Secretario interino, así como Antonio Moreno Bote, Diputado 2º en ese año, quedarían encargados de la distribución y venta del código.

Todo ello no viene sino a justificar documentalmente la deducción a que llegó Rafael Folch Andreu tras el estudio de ambos códigos (33).

Actualmente, la Real Academia de Farmacia de Madrid conserva ambas ediciones de la *Pharmacopoeia Matritensis*. En la Biblioteca hay varios ejemplares de la segunda, mientras que el único ejemplar de la primera edición se halla expuesto en el Museo. En octubre de 1992 ambas obras formaron parte de la exposición de libros organizada por la Real Academia de Farmacia con motivo de las Jornadas de Puertas Abiertas de las Reales Academias del Instituto de España.

REFERENCIAS

- (1) FOLCH ANDREU, R. (1956) "Las Farmacopeas Nacionales Españolas" *Archivos Iberoamericanos de Historia de la Medicina* 8, 1: 249.
- (2) SUÑÉ ARBUSSÀ, J.M.(1985) "Las farmacopeas como fuente para la Historia de la Farmacia". En *Libro de Actas. Congreso Internacional de Historia de la Farmacia*. Granada. Pág. 61.
- (3) FOLCH ANDREU, R. (1956) "Las Farmacopeas españolas". En *Actas del XV Congreso Internacional de Historia de la Medicina* (Vol. 1) Alcalá de Henares. Madrid. Pág. 248.
- (4) BOSQUEJO HISTÓRICO (1949) *Anuario de la Real Academia de Farmacia*, nº 2 Madrid. Instituto de España. Real Academia de Farmacia Págs. 12-13.
- (5) *Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid, aprobados y confirmados por su Magestad, que Dios guarde (1737)* Madrid, Imp. Real. Estatuto I. Pág. 4.
- (6) ARCHIVO REAL ACADEMIA DE FARMACIA. Libro 7: "*Juntas Generales desde el año 1737 fundación del Colegio hasta el año 1767*". Junta Particular de Oficiales de 4-5-1738 . Fol. 4v.
- (7) Locus cit. Nº 5. Estatuto XXXVIII. Pág. 18
- (8) Ibidem. Pág. 26.
- (9) Loc. cit. Nº 6 Junta General de 6-5-1738. Fols 5 y 5v.
- (10) Loc. Cit. nº 5. Estatuto III y "Extracto de la Junta General de Eleccion, que celebró el Real Colegio de Profesores Boticarios de esta Corte, con asistencia del Real Protomedicato, en 24 de Septiembre de 1737". Págs. 5 y 27.
- (11) Loc. Cit. Nº 6. Junta General de 4-8-1738. Fols. 6 y 6v.
- (12) Ibidem. Junta Particular de Oficiales de 11-8-1738. Fol. 6v.
- (13) Ibidem. "Acuerdo sobre las ss^{ra} otorgada a favor de D. Sevastian Martinez". 4-8-1738. Fol. 7
- (14) Loc. cit. Nº 5. Estatuto VIII. Págs. 6 y 7.
- (15) Loc. Cit. Nº 6 Junta Particular de Oficiales de 28-12-1738. Fol. 8.
- (16) FRANCÉS CAUSAPÉ, M.C. (1989) "La Farmacia durante el reinado de Carlos III" *Anal. Real Acad. Farm.* 55: 74-92.
- (17) Loc. Cit. nº 6 Junta Particular de 23-4-1756- Fols. 135v y 136.
- (18) Ibidem. Junta Particular de 29-4-1756. Fols. 136v –138.
- (19) Ibidem. Junta Particular de 3-5-1756. Fols. 138v-140.
- (20) Ibidem. Junta General de 11-5-1756. Fol. 140v.
- (21) Ibidem. Junta Particular de 9-6-1756. Fols. 142v y 143.
- (22) Ibidem. Junta Particular de 4-7-1757. Fol. 153.
- (23) Ibidem. Junta Particular de 4-7-1760. Fol. 221v.
- (24) Ibidem. Junta General de 12-7-1760. Fol. 221v.
- (25) Ibidem. Junta Particular de 17-11-1760. Fol. 223.
- (26) Ibidem. Junta Particular de 21-11-1760. Fol. 224.

- (27) Ibidem. Junta Particular de 21-12-1760. Fol. 227.
- (28) Ibidem. Junta General de 12-12-1760. Fol. 226v.
- (29) Ibidem. Junta Particular de 6-1-1761. Fol. 228.
- (30) Ibidem. Junta General de 12-2-1761. Fol. 233.
- (31) Ibidem. Junta Particular de 4-7-1762. Fol. 253v.
- (32) Ibidem. Junta General de 18-9-1762. Fol. 258v.
- (33) FOLCH ANDREU, R. (1956) Locus cit. N° 1. Págs. 251-252.

Anal. Real Acad. Farm: 67:

Estudio realizado por un Farmacéutico militar español sobre nuevas ediciones de Farmacopeas extranjeras en la primera mitad del Siglo XX*

MARÍA DEL CARMEN FRANCÉS; MARÍA ISABEL LARENA.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. España.

RESUMEN

Ciro Benito del Caño (1872-1945), farmacéutico militar, tuvo destinos en Ultramar y en Madrid. Formó parte del Consejo de Redacción de la revista "*Boletín de Farmacia Militar*" y llegó a ser Director de ella en 1.924. La revista "*Boletín de Farmacia Militar*" se halla en Madrid en la Hemeroteca Municipal, en la Escuela de Sanidad Militar y en el Parque de Recursos Sanitarios.

Ciro Benito del Caño escribió en las páginas del "*Boletín de Farmacia Militar*", durante los años 1926 y 1927, cuatro artículos realizando un análisis descriptivo de las nuevas ediciones de las Farmacopeas de los Estados Unidos y Soviética en el primero de esos años así como de la Holandesa y Mejicana en el segundo. En dichos artículos señala lo más original que introducen dichos Códigos en comparación con ediciones anteriores. Además recoge lo más actual, desde el punto de vista científico, que puede ser aplicable para la preparación de una nueva edición de la Farmacopea Española en el futuro, hecho sumamente interesante para ser tenido en cuenta ya que la edición vigente databa del año 1905 (séptima edición) y hasta 1930 no vería la luz la octava edición.

* Comunicación presentada al 34º Congressus Internationalis Historiae Pharmaciae celebrado en Florencia (Italia) del 20 al 23 de octubre de 1999.

Palabras clave: Biografía.- Ciro Benito del Caño.- Farmacia militar.- Farmacopea.- Revista Farmacéutica

SUMMARY

Study by a spanish military pharmacist about new editions of foreign Pharmacopoeias in the first half of 20th century

Ciro Benito del Caño was a spanish military pharmacist who worked in Madrid and overseas. He participated in the editorial board of the magazine "*Boletín de Farmacia Militar*". In 1924 he was the director of this magazine that is in Hemeroteca Municipal, Escuela de Sanidad Militar and Parque de Recursos Sanitarios in Madrid.

He wrote in this magazine some articles about foreign pharmacopoeias like United States of America, Soviet, Holland and Mexico in 1926 and 1927. He wrote the most original things about each of them in comparison with previous editions.

Ciro Benito del Caño wrote some conclusions that everybody should know before writing a new pharmacopoeia in Spain from Scientific point of view like reference for reprinting a spanish pharmacopoeia in 1930, when the last one was published in 1905.

Key words: Biography.- Ciro Benito del Caño.- Military pharmacy.- Pharmacopeia.- Pharmacist review.

Ciro Benito del Caño nació en Encinas de Esguevara, provincia de Valladolid, el 3 de Agosto de 1872. Estudió Farmacia en la Universidad Central de Madrid, terminando sus estudios en 1893 tras verificar y aprobar los ejercicios de grado de Licenciado. Ingresó en el Ejército como Farmacéutico 2º por oposición el 14 de Junio de 1895, siendo destinado al Hospital Militar de Sevilla. Posteriormente fue destinado a petición propia a Filipinas, destino en el que permaneció desde el 6 de Noviembre de 1897 al 16 de Marzo de 1899. Ascendió a Farmacéutico 1º el 26 de Agosto de 1899. En 1903 se le concedió la Medalla de Filipinas con el pasador de Luzón y también la medalla de Alfonso XIII. En 1906 le fue concedida una mención honorífica por el trabajo titulado "*Sinapsis práctica de análisis de orinas*" publicado en Madrid. En 1910 se le concede la Cruz de 1ª clase del Mérito Militar con distintivo blanco en

recompensa por la obra "*Prontuario Farmacéutico-Militar de los medicamentos modernos*" publicado en Madrid en 1912.

En ese mismo año forma parte como vocal de distintos Tribunales de oposiciones para el ingreso en el Ejército de Farmacéuticos 2º, practicantes y mozos de Farmacia.

El 30 de Diciembre de 1914 ascendió a Farmacéutico Mayor y a Subinspector Farmacéutico de 2ª clase en 1920, siendo en este año cuando se le concede la Real y Militar Orden de San Hermenegildo.

En 1923 fue designado como representante del Laboratorio Central de Medicamentos en el IX Congreso organizado por la Asociación Española para el progreso de las Ciencias en Salamanca. Formó parte del Consejo de Redacción de la revista "*Boletín de Farmacia Militar*" y llegó a ser director de ella en 1924.

En 1925 asistió al III Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares. En 1930 se le concedió la Placa de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo.

En 1931 pide el retiro voluntariamente y muere en Madrid el 19 de Enero de 1945.

Ciro Benito del Caño, farmacéutico militar, gran estudioso de los medicamentos, escribe una serie de artículos sobre Farmacopeas extranjeras de reciente aparición como son la de Estados Unidos de

América, Soviética, Holandesa y Mejicana (1,



2).

Retrato de D. Ciro Benito del Caño, farmacéutico militar

LA NUEVA FARMACOPEA DE ESTADOS UNIDOS

El código oficial norteamericano aparece como la 10ª edición y empieza a regir desde 1926. Ciro Benito del Caño hace una descripción de éste con las nuevas orientaciones que introduce. En primer lugar su redacción está encargada a una numerosa comisión integrada por miembros de la Sanidad Militar, de la Sanidad pública y de distintas corporaciones, así como representaciones farmacéuticas de cada una de las Universidades de los Estados Unidos. A su vez esta comisión se compone de 15 subcomisiones de trabajo y otra que debía de ser ejecutiva. A los miembros médicos se les confió la introducción de los nuevos productos de valor real terapéutico, la exclusión de aquellos cuya composición o modo de fabricación se conserve secreta y fijar la posología de los medicamentos a título informativo o indicativo.

Dice el autor que esta Farmacopea consta de 2 partes. La 1ª reúne monografías sobre preparaciones de productos químicos y drogas animales y vegetales por orden alfabético. La 2ª abarca los métodos generales de ensayos, composición y preparación de reactivos y numerosas tablas de equivalencias, alcohometría, densidades, etc.

Destaca el autor la no admisión de ningún producto que no sea susceptible de ser ensayado, bien para comprobar su composición química o su valor farmacodinámico.

Desde el punto de vista botánico, señala las mejores condiciones para la recolección de las plantas y obtener el máximo rendimiento. En los productos vegetales realizan una descripción macro y microscópica de los mismos. Y por último, en cuanto a la nomenclatura botánica, adoptan las reglas seguidas por los Congresos Internacionales (3).

LA FARMACOPEA SOVIÉTICA

Ciro Benito del Caño describe el primer código oficial de medicamentos, aparecido en 1926, establecido por el nuevo régimen ruso titulado "*Farmacopea del Estado de la Unión Soviético-Socialista Republicana*", destacando el enorme interés de ésta por las transformaciones sufridas por el país, que por la falta de comunicación con el mismo, se ignoraba la marcha y rumbo que había tomado la Farmacia durante ese período. Como consecuencia de los cambios originados, se decretó la completa nacionalización del Servicio de Sanidad, suprimiendo la propiedad privada de las Farmacias.

Antes de adoptar un acuerdo referente a la inclusión y exclusión de medicamentos, descripción y plan a seguir en la confección de la Farmacopea, se creó una Comisión con 6 subcomités para que los expertos técnicos expusieran su opinión. Establecieron que la nueva Farmacopea era la única oficial para todo el territorio. Además se incentiva el empleo de materiales vegetales rusos en estado fresco donde sea practicable, en vez de importarlos del extranjero. También, debe preferirse el uso de productos más baratos cuando la equivalencia haya sido determinada científicamente, sin excluir los más caros. Y finalmente, la dispensación de drogas heroicas se rige por lo acordado en la Conferencia de Bruselas en 1902.

El texto se halla escrito en ruso, pero los nombres con que encabezan los medicamentos están en latín. Debajo del título latino aparece el oficial en ruso. En los medicamentos sintéticos se designa el nombre oficial y como sinónimo el más conocido comercialmente, aunque a veces emplean el nombre latino para abreviar.

En cuanto a la nomenclatura de las plantas adoptan el sistema de Engler, con la descripción de sus caracteres. En las monografías de los materiales se señalan los principales caracteres morfológicos e histológicos, especificando los ensayos que las evidencian e indicando su comercio y distribución.

Los apéndices están inspirados en la Farmacopea de los Estados Unidos. De ellos destacan los métodos biológicos de ensayo de los medicamentos con los aparatos empleados, generalmente en los laboratorios de control; bibliografía farmacéutica necesaria para la publicación de esta Farmacopea, etc.

Dice el autor que ha servido de base para que el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones convocara una conferencia para establecer un método internacional de valoración de ciertos productos biológicos, químicos y otros vegetales (4).

NUEVA FARMACOPEA HOLANDESA

El texto de esta Farmacopea, publicada en 1927, aparece en holandés, y el latín es empleado únicamente en la designación de los títulos.

Ciro Benito del Caño destaca una serie de innovaciones en comparación con las últimas ediciones de otras Farmacopeas extranjeras, entre las que destaca:

La descripción de ensayos, pruebas y reacciones para determinar la identidad y pureza de sustancias y materiales, agrupados en el prólogo del libro así como las reacciones para descubrir las impurezas de los cuerpos que han llegado a establecerse marcando el límite prueba.

Sin embargo critica que no se ha tenido en cuenta la resolución adoptada en la II Conferencia Internacional celebrada en Bruselas relativa a preparaciones heroicas por no haber recibido oficialmente las conclusiones cuando la confección de la Farmacopea se estaba realizando, pero dice que serán tomados en consideración en forma de suplemento, tan pronto como lo reciban.

Las monografías han sido mejoradas y completadas, en comparación con la edición precedente, notándose un mayor uso y aplicación del refractómetro como medio de ensayo.

También destaca una sección consagrada a la esterilización, en la que se indica el procedimiento a seguir en medicamentos especiales.

El único ensayo fisiológico insertado es el que concierne a la digital, según método de Hatcher-Magnus, basado en la determinación de la dosis mínima mortal por continuas inyecciones intravenosas a un gato anestesiado. Además se incluyen dos nuevas preparaciones de digital, una para ser administrada por vía bucal y otra por vía hipodérmica.

El capítulo de antídotos se redacta según los recientes progresos de la época.

En los apéndices, dice el autor que se reúnen reactivos, soluciones comparativas, indicadores, relación de medicamentos titulados de uso en botiquines, de venenos oficiales que deben ser guardados bajo llave y por último un índice general, donde, en forma de tablas, se encuentran las dosis máximas y otras indicaciones especiales (5).

LA FARMACOPEA MEJICANA

Ciro Benito del Caño menciona las distintas ediciones de esta Farmacopea, así dice que la 1ª edición fue publicada en 1874 y las sucesivas datan de los años 1884, 1896, 1904 y recientemente la 5ª edición en 1927. Resalta el estudio que se realiza en esta Farmacopea, en común con la Soviética, sobre especies indígenas nacionales aprovechables en terapéutica para ir reemplazando con ellas a las análogas exóticas, por lo beneficioso que resulta, desde el punto de vista económico, y por fomentar parte de la riqueza nacional.

Dice que el texto de esta Farmacopea, escrito en español, esta dividido en cuatro partes:

1ª Introducción, en donde aparece una lista de abreviaturas usadas en el texto y en las prescripciones, tablas de correspondencia de pesas y medidas, puntos de fusión, mezclas frigoríficas, equivalencias termométricas, pesos específicos de varios líquidos, pesos atómicos, incompatibilidades químicas, reactivos y soluciones volumétricas.

2ª Productos vegetales, animales y minerales.

3ª Productos químicos por orden alfabético en español, dando a conocer sus sinonimias equivalentes en latín, francés e inglés. También fórmulas químicas, caracteres, preparación, ensayos, usos terapéuticos, dosis y en algunos casos antídotos e incompatibilidades.

4ª Productos farmacéuticos, en donde se agrupan las preparaciones farmacéuticas, constituyendo una especie de formulario.

La sección farmacológica presenta un especial interés por incluir un gran cantidad de drogas indígenas, representadas algunas en monografías en donde se indica su título oficial en español y además los sinónimos en mejicano, maya y otras lenguas nativas, así como en latín, francés e inglés. También en esta sección se encuentra una parte destinada a la descripción y estudio de la estabilización de plantas frescas, según los métodos de Goris y Arnold y Bourquelot, complementado por observaciones sobre la aplicación práctica de estos métodos, basados en experiencias de la época.

Agrupar algunas leyes que afectan a la Farmacia, así como la regulación referente al comercio de productos y sustancias tóxicas y del cultivo de plantas que puedan ser objeto de tráfico pernicioso.

Por último, incluye un índice general y otro de nombres latinos (6).

En 1930 y 1931, Francisco Cignoli escribe en la revista "*El Restaurador Farmacéutico*" una serie de artículos bajo el título "*Farmacopeas*" en donde realiza una serie de críticas sobre la revisión y redacción de nuevas Farmacopeas. Dice que la Farmacopea Norteamericana expresa el criterio con que se formula este código oficial como son el establecimiento de tipos o normas para las drogas y medicamentos de utilidad terapéutica o de necesidad farmacéutica suficientemente usados en el ejercicio de la medicina en los Estados Unidos y sus posesiones, la adopción de ensayos que permitan la identificación, calidad y pureza de los mismos asegurando la uniformidad de los principios activos y sus propiedades físicas. También dice que las revisiones de la mayoría de las Farmacopeas no se realizan de forma

regular, pero el Comité de redacción de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, que es permanente, queda autorizado para preparar un suplemento con cambios en cualquier época que crea conveniente, circunstancia que no se da en otros países.

Este autor también menciona, como Ciro Benito del Caño, las Farmacopeas extranjeras de nueva edición. Así mismo cita las reimpresiones vigentes como la Farmacopea Española 7^o edición de 1927 y la Argentina 2^a edición de 1928; la revisión de otras Farmacopeas como la Helvética, Turca, etc. También, menciona otras Farmacopeas en fase de preparación como la Polaca. Por último considera que es necesario asimismo la revisión de la 2^a edición de la Farmacopea Argentina (7, 8, 9, 10).

Ciro Benito del Caño toma como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos de América y espera que la composición de la comisión para la redacción en español sirva de modelo para formar el código oficial en nuestro país. Esta reflexión también es contemplada en un artículo de la revista "*La Farmacia Moderna*", de autor desconocido, en la última época.

Como conclusiones debemos destacar que ambos científicos estaban de acuerdo en una serie de premisas para la edición de una Farmacopea oficial:

1^o Necesidad de unificar la redacción de las Farmacopeas, tema tratado en distintos Congresos Internacionales farmacéuticos, mediante la creación de una secretaría internacional farmacéutica de la Farmacopea.

2^o Actualización e incorporación de los adelantos científicos contemporáneos al texto.

3^o La redacción de una Farmacopea debe ser responsabilidad de comisiones constituidas por farmacéuticos de reconocido prestigio, así como por otros sanitarios como veterinarios, odontólogos, etc para que responda a las necesidades profesionales y sanitarias reales.

4^o Compromiso de revisión de las Farmacopeas en periodos de tiempo corto.

Concretamente en España, la falta de los anteriores criterios tuvo como consecuencia la reimpresión de la Farmacopea Española en 1915 y 1927. La 10ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos sirvió de base para contar con una nueva edición de la Farmacopea Española en 1930 (11, 12, 13).

Referencias:

- (1) ROLDÁN Y GUERRERO, R. (1963-1976). *Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles.* Tomo I (1963). Madrid, Gráf. Valera, S.A. Pág. 356.
- (2) ARCHIVO GENERAL MILITAR DE SEGOVIA. *Hoja de servicios de D. Ciro Benito del Caño.*
- (3) BENITO DEL CAÑO, C. (1926). La nueva farmacopea de los Estados Unidos. *Boletín de Farmacia Militar* 4:71-73.
- (4) Ibidem. Farmacopea soviética. Pág. 296-304.
- (5) Ibidem. (1927). Nueva farmacopea holandesa. Pág. 34-38.
- (6) Ibidem. La farmacopea mejicana. Pág. 102-114.
- (7) CIGNOLI, F. (1930) Farmacopeas. *El Restaurador Farmacéutico* LXXXV, 23:637.
- (8) Ibidem. (1931). LXXXVI, 1:12.
- (9) Ibidem. 2:41.
- (10) Ibidem. 4:100-102.
- (11) *La Farmacia Moderna* (1926) XXXVII, 7:108-110.
- (12) BLANCO, A.W. (1926). *La Farmacia Moderna* XXXVII, 23:360-362.
- (13) LARENA MILLÁN, M.I. (1998). *Contribución a la Historia de la Farmacia Militar a través de las revistas sanitarias especializadas.* Tesis doctoral inédita. Madrid. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Pág. 561-562.

Anal. Real Acad. Farm. 2001, 67:

Revisión

Geoquímica de las aguas minero-medicinales de Galicia*

ANTONIO RAMÍREZ ORTEGA

Académico Correspondiente

RESUMEN

Después de una descripción de la geología general de Galicia, para conocer sus diferentes zonas con la variada composición de sus rocas, estructuras y edad geológica, se clasifican sus aguas minerales, según su temperatura, contenido en elementos químicos y su pH. Finalmente, se mencionan los manantiales de aguas minerales utilizados en los balnearios, industria embotelladora y fuentes de uso tradicional más importantes, relatando una breve historia de los mismos, su composición química, temperatura y su entorno geológico, que muestra la relación geoquímica existente entre esas tres características de las aguas minerales de Galicia.

Palabras clave: Aguas minerales.- Balnearios.- Industria embotelladora.- Fuentes tradicionales.

SUMMARY

* Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Farmacia. Madrid, 30 de noviembre de 2000.

Geochemistry of the minero-medicinal waters of Galicia

After a description of the general geology of Galicia for the knowledge of different zones with varied composition of its rocks, structure and geological age, their mineral waters are classified according its temperature, content in chemical elements and pH. Lastly, the springs of mineral waters used in spas, bottling industry and the most important springs of traditional use are mentioned, reporting a brief story of every one, its chemistry composition, temperature and geological situation, that explain the geochemical relationship existing among those three characteristics of the mineral waters of Galicia.

Keys words: mineral waters, spas, bottling industry, traditional springs.

Excmo. Sr Director

Excmas. Sras. Académicas y Excmos. Sres. Académicos

Señoras y Señores:

Hoy es para mi uno de los días más felices de mi vida, al ingresar en la Real Academia de Farmacia, donde he oído y aprendido tantos temas científicos desde hace ya unos años. Aquí no sólo he adquirido unos interesantes conocimientos farmacéuticos y de sus ciencias afines; sino que he encontrado también un espléndido ambiente de trabajo, rodeado siempre de una magnífica amistad procedente de todos sus académicos y de todo el personal administrativo de la misma.

Por todo ello estoy muy agradecido a todos los miembros de esta insigne Real Corporación Científica y en especial a los que propusieron mi ingreso en ella, como son: la Excmo. Dra. Dña. María Cascales Angosto, y los Excmos. Dres. D. Manuel Domínguez Carmona y D. Gaspar González González, que junto con la Comisión de Admisiones, presidida por la Excmo. Dra. Dña. María del Carmen Francés Causapé y sus vocales, dieron curso a mi solicitud. Agradezco mucho también el afectuoso apoyo, que tuve desde la presentación de mi solicitud de ingreso, del Excmo. Dr. D. León Villanúa Fungairiño y su amabilidad de ofrecerse en hacer hoy mi presentación. Con él como presidente de la Comisión para el estudio de los manantiales de aguas minero-medicinales y con todos los especialistas de su grupo, deseo poder trabajar en este

tema, que tanto me atrae, y ayudar todo lo posible al aplicar mi experiencia en las aguas de Galicia y Cataluña.

Quiero tener un particular recuerdo en esta ocasión del insigne académico Excmo. Dr. D. Juan Manuel López de Azcona (q.e.p.d.), que gracias a mi amistad con sus hijos, conocí y tuve la suerte de comenzar a trabajar como becario en el Instituto Geológico y Minero de España, en las investigaciones geomineras que él dirigía en Galicia. Por este primer encuentro, durante mi vida estudiantil, con esta relevante persona científica y bondadosa, que tuve la suerte de tenerle como maestro, comencé a sentir una gran atracción por todos los temas de investigación, que él enseñaba e inculcaba con gran afecto y ciencia.

Mi primer encuentro con las Reales Academias fue gracias al Excmo. Dr. D. Jesús Mir Amorós, que propuso mi ingreso, como académico correspondiente, en la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona. El que es un gran científico, trabajó en las minas de potasa, y fue profesor de La Escuela Técnica de Minas de Manresa, donde yo también trabajé y estuve como profesor. De él siempre recibí sabios consejos en mi labores de investigación en la Cuenca Potásica Catalana, en la que también curiosamente había trabajado el Dr. López de Azcona, dejando un buen recuerdo e ingresando también en la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona. Posteriormente, una vez trasladado por mis trabajos en la empresa Explosivos Rio Tinto a Madrid, el Dr. López de Azcona, me propuso para mi ingreso como académico correspondiente en la Real Academia de Doctores y seguidamente empezó, también gracias a él, mi asistencia a las sabias sesiones científicas que siempre hay en esta Real Academia de Farmacia.

INTRODUCCION

El estudio geoquímico de una zona, por medio de muestras de aguas tomadas en manantiales o en pozos, nos indica la existencia de los diferentes elementos minerales que se ha encontrado en su recorrido desde el área de recarga, donde se infiltran las aguas meteóricas y de escorrentía, hasta el área de descarga, donde surgen o se captan; pero

además en este último lugar puede haber mezcla con aguas superficiales, que han tenido otro recorrido, variando así su composición final.

Por todo ello, en las investigaciones geoquímicas, es necesario realizar previamente un reconocimiento hidrogeológico de la zona y de sus alrededores, basado en las observaciones de las diferentes rocas de la misma con sus constituyentes mineralógicos y de todos sus componentes químicos. Además se debe estudiar sus características físicas en cuanto a la porosidad y permeabilidad, y, finalmente, la estructura tectónica de la zona, y especialmente las fracturas de sus terrenos geológicos (1).

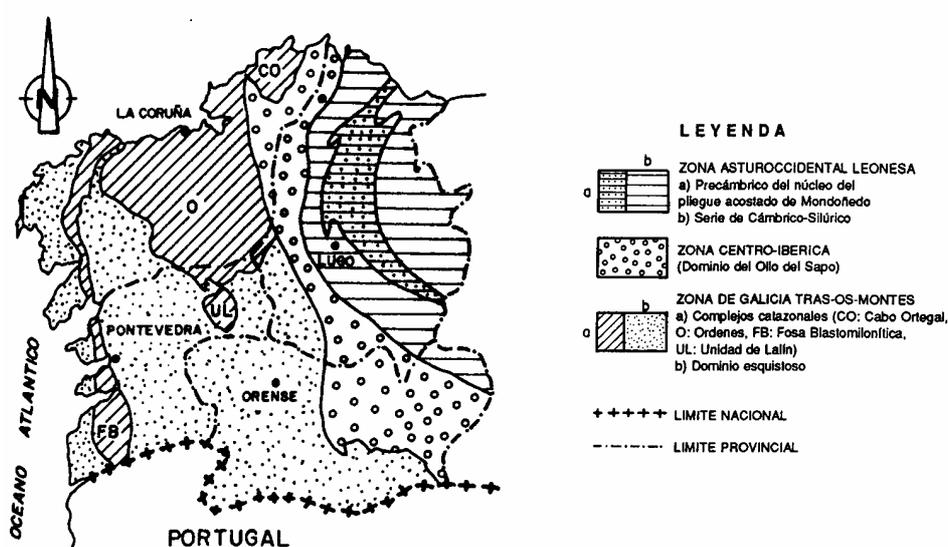
Las aguas naturales nunca son puras, todas tienen disueltas en mayor o menor proporción sales, gases y algunos compuestos orgánicos. La variedad y la cantidad en esos componentes son los que determinan sus características no sólo físicas y químicas, sino también sus diferentes usos como aguas de bebida de distribución pública o envasada y en muchos casos, utilizadas como terapia en los balnearios (2).

Si las aguas meteóricas infiltradas en el subsuelo, llegan a alcanzar grandes profundidades, adquieren altas temperaturas, debido principalmente al gradiente geotérmico (3); es decir, el aumento de temperatura con la profundidad en la corteza terrestre. Este se expresa: por los metros que es necesario profundizar en el subsuelo, para que las rocas adquieran un grado más de temperatura, estimándose un valor medio el de 33 m por grado centígrado.

La energía calorífica de la corteza terrestre está originada por la desintegración de los elementos radiactivos, como el uranio, el torio y el potasio, junto con los elementos procedentes de su transmutación, como el radio, radón y otros, que son también radiactivos, presentes en algunas rocas, principalmente en los granitos, en las arcillas, en algunas areniscas y cuarcitas, en las rocas bituminosas e incluso en los lignitos.

La altas temperaturas del subsuelo y las grandes presiones a las que pueden estar sometidas por la misma columna hidrostática, son las causas por las cuales las aguas subterráneas, que tienen una circulación profunda, reaccionan y adquieren importantes contenidos en sólidos disueltos, obtenidos de los diferentes minerales con los que han tenido contacto y descompuesto químicamente en su recorrido subterráneo.

El grado de alterabilidad de los distintos minerales de las rocas, la estructura de las mismas, la movilidad de sus elementos, que a su vez depende de la acidez o alcalinidad y del potencial oxidación-reducción del agua con la que está en contacto, la existencia de barreras geoquímicas, y las condiciones meteorológicas del ambiente en las que se encuentren, son las que finalmente determinan la composición química de esas aguas.



GEOLOGIA GENERAL DE GALICIA

En Galicia existe una gran variedad de aguas minero-medicinales debido a la diversidad de terrenos que en ella se encuentran, constituidos por todas las clases de rocas (4). Estas, debido a su antigüedad geológica, se han visto afectadas por importantes procesos de plegamiento y fracturación, que dieron lugar a grandes y profundas fallas, permitiendo el paso de aguas subterráneas, procedentes de aguas meteóricas, adquiriendo en su recorrido un variado contenido en sales disueltas. Además muchas de ellas son de carácter termal.

Galicia se encuentra en la zona noroccidental de la Península Ibérica, es decir, en el noroeste del Macizo Hespérico, constituyendo el segmento meridional de la Cadena Hercínica Europea, esto es, la prolongación del Macizo Armoricano en su Cordillera Ligeriense de la Bretaña, del que se separó al abrirse el Golfo de Vizcaya, desde finales de la era Primaria hasta finales de la Secundaria (5). Las diferentes zonas en las que, estructural y estratigráficamente, se puede dividir ese Macizo dentro de la Comunidad Gallega, son:

a) Zona de Galicia Tras-os Montes, bordeada por las costas atlánticas septentrional y occidental, y limitada al este por una línea de arqueada, que partiendo de Valdoviño (A Coruña) se extiende delimitando una ancha franja N-S, pasando por las cercanías del punto de encuentro más septentrional de las provincias de Pontevedra y Lugo, cerca de Pallas de Reis. Esta línea sigue hacia el sur encontrándose entre Monforte de Lemos y Ferréira de Pantón en la provincia de Lugo, siguiendo la falla de Valdoviño, que llega hasta las cercanías de Monforte de Lemos, y después entra en la provincia de Ourense, atravesando el río Sil. Desde allí, continúa por Castro Caldelas, Pobra de Trives y A Gudiña, y más adelante, hacia el este penetra en Portugal en las proximidades de Hermisende.

Geológicamente los terrenos están formados principalmente por el Dominio de los Esquistos Arenosos, que cubren la mayor parte de la provincia de Pontevedra y aproximadamente la mitad occidental de las de Ourense y A Coruña. Dentro de esta zona existen los extensos Complejos de Ordes, Lalín y del cabo Ortegal, que han estado sometidos a un metamorfismo de alto grado, y están constituidos por metasedimentos como las anfibolitas y rocas magmáticas básicas como los gabros. Ambos se encuentran en Carballo y Tordoia (A Coruña). Estos complejos incluyen también amplias áreas de Arzúa (A Coruña) y Silleda (Pontevedra). En el cabo Ortegal, además de los metasedimentos existen rocas magmáticas ultrabásicas, como son las peridotitas.

También, existe una larga y estrecha franja, denominada "Fosa Blastomilonítica", o Unidad de Malpica-Tui, que se extiende de norte a sur entre esas dos ciudades en una estrecha franja de unos 8 km de anchura, pasando por Noia, Vilagarcía de Arousa, Pontevedra, Redondela

y Vigo, siguiendo una dirección aproximadamente norte-sur. Su petrología es compleja estando formada principalmente por metasedimentos con grandes cristales de plagioclasas y ortoneises biotíticos con inclusiones anfibolíticas. Su origen es alóctono estando delimitada por fallas normales y en algunos tramos existen intrusiones de granitoides.

b) Zona Centro-Ibérica, constituida por un antiforme en cuyo núcleo aflora una formación de porfiroides precámbricos o Dominio del "Ollo de Sapo", nombre dado por los aldeanos de la Ria do Barqueiro (A Coruña-Lugo) a los neises de la Isla de Coelleira del Concello de Vicedo (Lugo). Estos tienen grandes cristales de feldespato en forma oblonga bordeados por biotita, dentro de una matriz de composición granítica. El límite occidental de esta zona lo constituye la falla de Valdoviño (A Coruña) y el oriental la falla de Viveiro (Lugo).

Al norte existen dos ramales: uno comienza en Punta Corbeira, cerca de Cedeira (A Coruña) y el otro es una franja que comprende desde la Punta da Estaca de Bares (A Coruña) hasta la falla de Viveiro (Lugo). Los dos se unen cerca de A Igrexa (A Coruña), extendiéndose hacia el sur por Guitiriz, Guntín y Quiroga en Lugo, A Rúa, Viana do Bolo y A Veiga en Ourense, donde tiene su mayor extensión, continuando en un largo recorrido por La Puebla de Sanabria y Mombuey en Zamora, apareciendo de nuevo en el extremo oriental del Sistema Central o Sierra de Guadarrama (Segovia y Madrid) y Hiendelaencina (Guadalajara).

La litología de esta unidad geológica está caracterizada principalmente por el neis glandular o amigdaloides que aflora en el núcleo de los anticlinales. Se distinguen dos tramos según el tamaño de grano : uno de grano grueso centimétrico, situado en la parte inferior de la unidad y de un espesor superior a los 1.000 m, y otro de grano fino, sobrepuesto al anterior, cuyo espesor sólo alcanza los 500 m.

Sobre la formación anterior se encuentran unas series continuas de pizarras ordovícicas con intercalaciones de cuarcitas armoricanas que atraviesan N-S toda la provincia de Lugo. Al primer tramo pizarroso se le denomina de Los Montes y es de color negro, teniendo estrechas intercalaciones de areniscas y niveles cuarcíticos lenticulares. El superior lo forman las Pizarras de Luarca, de color gris-azuladas o negras, que son

extraídas para pizarras de techar en un gran número de canteras, principalmente en la Serra do Courel de Lugo y en las de Valdeorras de Ourense. En toda la corrida que se extiende por la provincia de Lugo se encuentran también hierros oolíticos, que se explotaron entre otros sitios en las minas de Lanzós de Vilalba y en la de Silvarosa de Viveiro, donde el mineral ferrífero se presenta también en forma de magnetita. La alteración de esos minerales da lugar a manantiales de aguas ferruginosas sulfatadas o bicarbonatadas.

Finalmente, se depositaron discordantemente las denominadas Capas de la Garganta, formadas por pizarras aluminosas y bituminosas (ampelitas) del Silúrico. Esta formación también se encuentra en el núcleo del sinclinal de la Serra do Courel, que pertenece a la zona Asturoccidental Leonesa.

c) Zona Asturoccidental Leonesa, en la que se pueden separar estratigráficamente tres dominios, que de E-O son:

- I) Dominio del Navia y Alto Sil
- II) Dominio del Manto de Mondoñedo
- III) Dominio del Courel.

El primero está limitado al este por la Zona Cantábrica con el antiformal del Narcea y al oeste y suroeste por el Manto de Mondoñedo, en el cabalgamiento de dirección de desplazamiento O-E, que tiene en la provincia de Lugo una dirección media de contacto N-S, pasando cerca de A Fosagrada y A Pobra de Suarna, continuando por la Serra dos Ancares.

El último dominio aparece al norte y centro de la provincia de Lugo en una estrecha faja entre el Manto de Mondoñedo y el antiformal del Olló de Sapo, en su límite este de la falla de Viveiro, pero después se ensancha al sur en el flanco normal del anticlinorio de Sarria y en los pliegues de la Serra do Courel. Es en esta sierra, donde se localizan los manantiales ferruginosos, más importantes por su caudal y por su contenido en ión ferroso, como son los de : Parada dos Montes, O Incio y Seara.

El primero y el último, y parte del dominio intermedio tienen las mismas series estratigráficas, entre las que se encuentran representados todos los pisos del Paleozoico Inferior : Cámbrico, Ordovícico y Silúrico,

mientras que el Paleozoico Superior empieza en la parte central de Asturias y norte de León, con el Devónico y el Carbonífero.

El Paleozoico comienza por el nivel de las cuarcitas inferiores de Cándana, que reposan discordantemente sobre la Serie de Vilalba, perteneciente al Precámbrico y núcleo del Manto de Mondoñedo. Su espesor oscila entre los 250 y 300 m, y en ellas se encuentran además estratos de areniscas con lentejones de microconglomerados y algunos de pizarras. Por encima, aparece un potente nivel de pizarras verdes de unos 400 a 700 m, explotadas para techar en algunas canteras con la denominación "Verde Lugo", por su color debido a su alto contenido en mica clorítica, como son las de Pol y Pastoriza (Lugo).

Dentro de los niveles de pizarras existen intercalaciones de calizas, explotadas en Triacastela para la fábrica de cementos de Oural; también se encuentran dolomías, e incluso magnesitas, como las que se explotan en Vilademouros (Lugo) en la mina de Magnesitas de Rubián, donde existen varias surgencias de aguas bicarbonatadas magnésico-cálcicas. Por encima, aparece otra unidad cuarcítica de unos 200 a 300 m de espesor, en la que también hay pizarras y areniscas. Todas estas capas pertenecen al Cámbrico Inferior.

El Cámbrico Medio comienza por la Caliza de Vegadeo. Un continuo paquete carbonatado de unos 100 a 300 m de espesor, en el que se encuentran calizas y dolomías, con intercalaciones de pizarras y calcoesquistos. Estos terrenos tienen un importante afloramiento en Pedrafita do Cebreiro. La carstificación de esos macizos hace que en ellos se encuentren algunas surgencias, importantes por su caudal de aguas bicarbonatadas cálcicas de débil mineralización, como son las de: O Muíño de Pacios, Valdefariña, A Cova das Choias y Veiga do Foxo, todas ellas en la Serra do Courel.

Sobre las calizas se depositaron pizarras, entre las que se encuentran las Capas de Riotorto, constituidas por 200 m de pizarras verdes con intercalaciones de areniscas y limolitas de facies costera. Existe también un nivel cuarcítico que destaca por su potencia de varios metros en Baralla (Lugo). Otras pizarras posteriores a las calizas son las Capas de Vilamea. Estas son de color gris y alternan con areniscas claras,

alcanzando el conjunto una potencia entre 400 y 1.000 m. La edad de estas últimas sobrepasa el Cámbrico y entra en el Ordovícico.

Una vez en el Ordovícico se encuentran las Capas del Rio Eo y las Cuarcitas Armoricanas, que destacan en el paisaje por su resistencia a la erosión, formando continuos crestones. Todas ellas pertenecen al Ordovícico Inferior y tienen un espesor que puede alcanzar los 350 m.

El Ordovícico Medio se encuentra formando una larga corrida de la formación Pizarras de Luarca, que se extienden en dirección N-S desde las proximidades de Foz y Ribadeo, pasando por la Serra de Meira y por las cercanías de A Fonsagrada, donde hay explotaciones de pizarras de techar, continuando por Navia de Suarna y la Serra dos Ancares, por donde entra en la provincia de León en dirección a Ponferrada. La alteración de las piritas que contienen algunas capas de pizarras y las brechas ferríferas que también se encuentran en esa formación, dan lugar a un gran número, de manantiales de aguas ferruginosas, como los de Ribeira de Piquín, Muxén y Cervantes.

Sobre el dominio del Navia y Alto Sil descansa el pliegue acostado del dominio del Manto de Mondoñedo, caracterizado por tener una potente serie de estratos, que abarcan desde el Precámbrico hasta el Ordovícico. El primero está formada por los esquistos de Vilalba, que comienzan al norte en la Serra do Buío, continuando por Vilalba y Lugo, llegando hasta Sarria al sur. Petrográficamente esta serie está constituida por pizarras, grauvacas, esquistos biotíticos y neises anfibólicos, con un espesor superior a los 2.000 m, en el tramo inferior, y por pizarras ampelíticas, cuarcitas y esquistos moscovíticos en el superior, que alcanza los 500 m de espesor. Los estratos siguientes son semejantes en su composición y edad a los que componen los otros dos dominios colindantes, pertenecientes también a la Zona Asturoccidental Leonesa.

Granitoides

Dentro de los anteriores terrenos metamórficos existen amplios afloramientos de granitoides, que, en relación con su composición y con

la fase tectónica de su intrusión respecto al plegamiento Hercínico, se pueden clasificar en tres grupos:

- Granitoides precoces.
- Granitoides de dos micas.
- Granodioritas tardías.

Los granitoides precoces son granodioritas biotíticas de textura porfídica con megacrystales de feldespato. Entre ellos se encuentran el macizo de Guitiriz, el de Chantada, el de Taboada, el de Santa Eulalia de Pena y el de A Pobra de San Xián en Lugo. Se presentan en superficies muy delimitadas, a veces alargadas siguiendo la dirección de las estructuras hercínicas.

Los granitoides de dos micas son leucogranodioritas, generalmente sincinemáticas, aunque existen algunas, como el macizo de Sarria, que son anteriores a la fase de plegamiento y otras, sin embargo, son posteriores. Los macizos de Lugo más importantes son los de Friol, Hombreiro y Sarria. Su tamaño de grano y su morfología son variables; pero sus contactos suelen ser nítidos, aunque en algunos casos existen interdigitaciones de inyección con la roca encajante.

Las granodioritas tardías son predominantemente biotíticas y circunscritas, por lo que sus afloramientos tienen una forma elipsoidal o circular. Estas intruyen tanto a metasedimentos como a granitos, con contactos muy netos, dando lugar en el primer caso a corneanas de cordierita y biotita. Asociados a ellas aparecen diques de aplita y de microgranitos, con filones de cuarzo, pegmatita y granófono. Su textura es porfídica con megacrystales de feldespato orientados según la dirección del flujo magmático interno, a veces paralelo a los bordes de la intrusión. Entre ellas están el macizo de la Serra Toxiza, Castroverde, Lugo, donde surgen las aguas termales de las Termas Romanas, y el de Neira.

Dentro de la zona de Galicia Tras-os Montes existe una amplia franja granítica que se extiende de norte a sur, desde Malpica hasta Portugal en su parte occidental y desde los Montes Do Gato en A Coruña hasta A Gudiña en Ourense en su límite oriental. En ella se encuentran intrusiones de granodioritas tardías importantes en su extensión, como son las de: Caldas de Reis-O Grove, Pontearreas, Lobios, Rivadavia,

Ourense y A Veiga. Todas ellas están relacionadas con surgencias de aguas termales, como son las de: Acuña, Dávila, A Toxa, Caldelas de Tui, Río Caldo, Bande, Cortegada, Arnoia, Prexigueiro, As Burgas, O Carballiño, etc.

Otras Formaciones

En ninguna de las zonas descritas, que cubren los terrenos de Galicia existen formaciones de las eras Mesozoica y Cenozoica Inferior y Media. Sólo hay sedimentos del periodo Terciario Superior o Neógeno, depositados sobre un zócalo de rocas magmáticas o metamórficas precámbricas o paleozoicas en cuencas de origen tectónico. Estas fosas, delimitadas por fallas normales, son de edad alpina y en general aprovecharon algunas de las fracturas tardihercínicas preexistentes.

En esas cuencas intracontinentales abundan los sedimentos detríticos, en los que a veces existen niveles de lignitos, como en las de Meirama y As Pontes de A Coruña y Xinzo de Limia de Ourense. También, se encuentran algunas capas de calizas y margas, alternando con las arenas y arcillas, como sucede en la cuenca de Sarria. Dentro de la provincia de Lugo tienen gran importancia por su extensión las cuencas terciarias de la "Terra Cha", Sarria y Monforte de Lemos, junto con otras de menor superficie como las de Guitiriz, Quiroga y Pastoriza.

En muchos casos las fracturas de distensión que produjeron las citadas cuencas son el motivo de la existencia de surgencias de aguas minero-medicinales en las mismas. Así sucede con las aguas del antiguo Balneario de Céltigos, que emergen en la fosa de Sarria. Las aguas de los balnearios de Guitiriz y Pardiñas manan también en fracturas situadas en la cuenca terciaria de Guitiriz. En la depresión de Monforte de Lemos se encuentran el Balneario de Pantón y las Augas Santas del mismo lugar Ferrería de Pantón. En principio, todas las depresiones terciarias, especialmente en la línea de las fallas normales que las delimitan son lugares favorables para encontrar en ellas mediante sondeos, aguas minero-medicinales, que en muchos casos serán termales.

Sobre los terrenos anteriores existe con más o menos espesor un recubrimiento de sedimentos Plio-Cuaternarios, siempre de facies detrítica. Los terrenos más modernos suelen ser los normales de otros lugares, es decir, los depósitos aluviales, los coluviones, las terrazas, las marismas y los suelos productos de la alteración de las rocas magmáticas y metamórficas o eluviones.

Los eluviones o suelos, que han experimentado un proceso de lixiviación debido a las aguas superficiales, pueden alcanzar más de cuatro metros de potencia, destacando entre ellos los denominados "xabres" por su permeabilidad, compuestos por arenas, limos y arcillas sin consolidar, procedentes de la alteración de los granitoides y que constituyen un acuífero libre explotado por la mayoría de los pozos artesanos de las casas de los pueblos.

Algunos suelos son también muy ricos en materia orgánica y dan lugar a turberas, como las explotadas en la Serra do Buio en Viveiro, Serra do Xistral en Muras y Valadouro, y las de Cabradoiro en Mondoñedo. Todas ellas se encuentran en la provincia de Lugo.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Por la temperatura destacan, en Galicia, las aguas termales siguientes (6):

I) Hipertermales ($T\text{ }^{\circ}\text{C} > 40$) : Termas Romanas de Lugo, Termas de Cuntis, Baños de Molgas, Arteixo, Loureda, A Toxa, Caldelas de Tui, Laidas, Acuña y Dávila, entre los balnearios activos. Las de Río Caldo, en construcción, y las de uso tradicional, como As Burgas de Ourense, Chabasqueira, O Tinteiro, O Muiño, Baños de Bande, Outeriz de Arriba y de Abaixo.

II) Mesotermas ($40 > T\text{ }^{\circ}\text{C} > 30$) : Caldas de Partovia, O Carballiño, Outeiro, Cortegada y Os Baños Vellos de Carballo. Todos ellos son balnearios activos.

III) Hipotermas ($30 > T\text{ }^{\circ}\text{C} > 20$) : Baños de Brea, y Fontecelta, Sousas, Fontenova y Cabreiroá, antiguos balnearios ahora inactivos, pero

sus aguas se usan envasadas para bebida, y Fonte Rañoá de uso tradicional.

IV) Frías ($20 > T$ °C) : Balnearios de Arnoia, Pardiñas, Guitiriz y O Incio, y las de uso tradicional, como las de La Rogueira Branca y Vermella de la Devesa, O Fedo y A Seara de la Serra do Courel, y Fonte do Souto de Parada dos Montes.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Las aguas minero-medicinales de Galicia se pueden clasificar también según la variedad y cantidad de los distintos iones o moléculas, que contienen disueltos. Estos son muy variados y pueden ser:

- Constituyentes fundamentales (mayores de 5 mg/l)

Bicarbonato, Carbonato, Sodio, Calcio, Cloruro, Fluoruro, Magnesio, Sílice, Sulfato, Potasio.

- Constituyentes menores (0,1- 5 mg/l)

Sulfuro, Hierro, Nitrato, Litio, Estroncio, Boro.

- Constituyentes trazas (menores de 0,1 mg/l)

Arsénico, Bromuro, Ioduro, Cromo, Cobre, Manganeso, Molibdeno, Níquel, Fosfato, Radio, Uranio, Zinc, Selenio.

En Galicia abundan las aguas bicarbonatadas sódicas y cálcicas, que proceden de las reacciones de hidrólisis y carbonatación, es decir de la descomposición y posterior disolución de los minerales componentes de las rocas del subsuelo, entre los que se encuentran los feldspatos alcalinos y alcalinotérreos.

Estos procesos, ambos muy comunes en los terrenos de Galicia, resultan respectivamente del contacto con el agua ionizada (hidrólisis) y con el ácido carbónico disuelto en la misma (carbonatación). Este último no sólo procede de la atmósfera, que entró en contacto con las aguas meteóricas antes de infiltrarse, sino fundamentalmente, del aporte de la materia orgánica más o menos descompuesta o humus del horizonte

superior del suelo, que en Galicia es muy abundante por tener un clima templado y lluvioso.

En los granitos predominan la ortosa (feldespato potásico) y la albita (feldespato sódico), que al descomponerse, se transforman en arcilla (sólido), ácido silícico (solubilizado), y potasio y sodio en estado iónico en el agua (7); pero el potasio queda absorbido por la arcilla residual, de ahí que las aguas continentales no contienen apenas este elemento y por el contrario, si lo tienen las aguas de procedencia marina.

Cuando las rocas magmáticas son del tipo granodioritas, abundan en ellas las plagioclasas, es decir, los feldespatos sódico-cálcicos, que al descomponerse, proporcionan iones de calcio, además del sodio, pudiendo predominar el primero. Tanto estas aguas como las anteriores pueden contener algo de hierro, procedente de la alteración de las micas férricas y también, en muchos casos, litio, del mineral espodumena del grupo piroxeno y la mica litínico-potásica o lepidolita, que abundan en los granitos y neises.

Los iones sulfuro y fluoruro suelen encontrarse en las aguas bicarbonatadas de los manantiales que surgen en los macizos graníticos y granodioríticos, proceden de los filones hidrotermales, que tienen minerales metálicos con esos aniones, como son la pirita y otros sulfuros y la fluorita respectivamente.

El anión cloruro, relativamente abundante en algunas aguas termales de Galicia, puede proceder del aporte en la recarga de agua de origen marino, como sucede en A Toxa y, posiblemente, en Arteixo y Loureda. Como se ha comprobado en otros casos el cloro lo aporta también el agua de lluvia de las zonas costeras o próximas a ellas, pues al producirse la evaporación del agua marina se añaden finas partículas de sus sales. Sólo la biotita y el apatito, que se encuentran en algunas rocas magmáticas pueden contener muy pequeñas cantidades de cloro.

Las aguas que contienen una importante cantidad de hierro suelen encontrarse principalmente en las formaciones pizarrosas, como las de Cándana y Luarca, en forma de pirita o de óxidos e hidróxidos, es decir, como magnetita, hematites y goethita. Estos minerales se descomponen fácilmente en contacto con las aguas en un ambiente oxidante, cuando su recorrido es superficial y se encuentran en la zona de aireación o vadosa,

dando lugar a aguas bicarbonatadas-sulfatadas ferruginosas, que transportan el hierro en forma de ión ferroso, al circular las aguas debajo del nivel freático por la zona saturada, donde el ambiente es reductor y ácido.

Las rocas básicas y ultrabásicas, que se encuentran en los complejos de Ordes, Lalín y Cabo Ortegá contienen también un alto porcentaje de olivino, anfíboles y piroxenos; por lo tanto son muy ricas en hierro y magnesio, que aportan fácilmente a las aguas de esa zona, puesto que esas rocas son las más alterables de todas las magmáticas.

Todas estas aguas ferruginosas se administran medicinalmente por vía oral o cura hidropínica, bebiéndolas a pie de manantial, pues en contacto con el oxígeno del aire, el hierro que se encuentra disuelto en estado ferroso, pasa a férrico, precipitando en forma de oxi-hidróxido (Goethita), formando unas características costras o posos pardo-rojizos, y entonces ya no es asimilable por el intestino delgado y no pasa por lo tanto a la hemoglobina de la sangre.

Finalmente en Galicia existen también formaciones calcáreas, que se disuelven ante el contacto con las aguas ricas en ácido carbónico, es decir, se carstifican. En este proceso se forman grandes conductos subterráneos de cuevas y simas, por los que circulan importantes caudales de aguas, generalmente de mineralización débil a muy débil carbonatadas cálcicas frías, como son las de As Choias y Veiga de Foxo, y en el caso que esas rocas sean dolomías o magnesitas, serán ricas en magnesio, como las de la Mina de Magnesitas de Rubián (Lugo).

Otra clasificación es la que se hace según el contenido total de sólidos disueltos:

I, Las aguas muy poco mineralizadas, con un contenido menor de 100 mg/l de residuo seco, son las denominadas **Oligometálicas**, que se encuentran en algunas fuentes de zonas montañosas; cuyos recorridos subterráneos sean cortos y a través de rocas muy poco solubles como son las pizarras y las cuarcitas. En Galicia existen aguas de este tipo en la Serra do Courel (Lugo), como las de la Rogueira y O Fedo, en la fuente del castillo de la Marquesa de Soutomaior y en las Augas Férreas de A Cañiza, estas dos últimas antiguos balnearios de aguas de bebida de Pontevedra.

II. Asimismo tenemos aguas que se consideran como **Dulces**, cuyo contenido en sólidos disueltos varía entre los 100 y 1.000 mg/l, como las aguas de los balnearios de: Las Termas Romanas, Guitiriz, Pardiñas en Lugo; Carballo en A Coruña; Termas de Cuntis, Acuña, Dávila, Baños de Brea, Mondariz, Caldelas de Tui en Pontevedra y los de O Carballiño, Partovia, Cortegada en Ourense. Todas ellas son bicarbonatadas sódico-cálcicas, y suelen ser también sulfuradas, utilizándose para baños termales en sus respectivos balnearios.

Dentro de este grupo y, según el Código Alimentario Español se consideran aguas de mineralización **Muy Débil** las que tienen el residuo seco de los sólidos disueltos entre 100 y 250 mg/l; **Débil** entre 250 y 500 mg/l, **Media** entre 500 y 1.000 mg/l y **Fuerte** desde 500 a 1.500 mg/l. Este último valor es el límite a partir del cual se considera como la **Concentración Máxima Admisible** para utilizar esa agua como bebida.

III.- Entre 1.000 y 10.000 mg/l son aguas **Salobres**, como las aguas de Loureda y Arteixo en A Coruña y Lerez en Pontevedra. Estas aguas cloruradas sódicas son apropiadas medicinalmente para usos terapéuticos en balnearios.

IV.- Son **Salinas** las que tienen contenidos entre 10.000 y 100.000 mg/l, como las aguas del balneario de A Toxa en Pontevedra, que son cloruradas sódicas y se utilizan en balneoterapia.

V.- Las aguas con mayor contenido en sales que 100.000 mg/l son las **Salmueras**, y sólo se encuentran en aguas fósiles en los yacimientos petrolíferos de Burgos y de la costa de Tarragona y Castellón, o en las cuencas evaporíticas, como la Cuenca Potásica Catalana y Navarra, además de surgir en muchos manantiales salinos abundantes en los terrenos de nuestro país donde existe el Triásico Superior o Keuper y cuya utilidad suele ser más interesante en procesos industriales, para aprovechar sus sales cloruradas, carbonatadas o sulfatadas alcalinas y alcalinotérricas.

En cuanto al pH de las aguas minerales de Galicia se encuentran valores muy variados.

Entre las más alcalinas, debido a la hidrólisis de los silicatos, están:

pH=10, San Pedro de Donas y La Burga de Teo, en A Coruña.

pH=9, Termas de Cuntis y San Xusto de Cotobade, en Pontevedra; Baños do Monte de Cortegada, Partovia y Outeiro en Ourense, y Guitiriz y Frádegas en Lugo.

pH=8, Fontecelta y Las Termas Romanas de Lugo, Os Baños Vellos de Carballo de A Coruña, Berán, Rañoá, Cortegada, Arnoia, Rio Caldo y Bembibre de Ourense, y Caldelas de Vilariño y Brea en Pontevedra.

Con valores neutros:

pH = 7, Pardiñas de Lugo, Arteixo de A Coruña, As Burgas, Sousas, Fontenova, y Cabreiroá de Ourense, y Acuña y Dávila en Pontevedra.

Entre las ácidas:

pH = 6, Mondariz, Lerez, A Cañiza y A Toxa en Pontevedra.

pH = 5, las ferruginosas procedentes de alteración de piritas, como son las del balneario de O Incio y las de los manantiales de Silvarosa, La Rogueira Roja, Fonte do Souto y As Forgas, todos ellas de Lugo.

DESCRIPCIÓN

En un recorrido por las cuatro provincias gallegas encontramos las siguientes aguas minerales, unas aprovechadas en balnearios con modernas instalaciones terapéuticas, o en plantas envasadoras. Otras abandonadas, aunque existe el proyecto de recuperación de sus antiguos edificios, con la posibilidad de utilizarse en un futuro próximo, y otras sólo son de uso tradicional (6)

PROVINCIA DE LUGO

En la provincia de Lugo existe un gran número de manantiales, que surgen tanto en los valles como en las sierras, con una gran variedad en la composición de sus aguas (8). Uno de los más importantes es el de las Termas Romanas de Lugo, que está aprovechado desde tiempos remotos, y donde los romanos construyeron después un edificio de baños.

Otros se abandonaron en épocas no muy lejanas, siendo posible que no tarden en aprovecharse dado el auge de la balneoterapia. Además existen dos plantas envasadoras y un gran número de manantiales de uso tradicional.

Balneario de Lugo

EL Balneario de Lugo o de las Termas Romanas, se encuentra a orillas del río Miño en el Barrio del Puente Romano de la ciudad de Lugo, que en la época romana se denominaba Lucus Augusti (Lucus=Bosque sagrado), en honor del emperador romano Augusto César que en el año 14 a. J.C. la hizo capital del Convento Jurídico de Gallaecia Norte, con residencia de un gobernador, y a partir de entonces se construyó la magnífica muralla que rodea el casco antiguo, teniendo un longitud de 2.200 m, 79 torres y 10 puertas.

El edificio del Hotel-Balneario actual se comenzó a construir en el año 1.847, pero es reformado, ampliado y mejorado cada año desde 1.984, conservando dos salas, una piscina y otros restos romanos del siglo I, que aún siguen apareciendo en las excavaciones arqueológicas que actualmente se realizan y pueden ser las más importantes encontradas hasta ahora en un balneario de nuestro país, sólo comparables a las que se encontraron en Bath (Reino Unido), donde existe el primer balneario conocido por la historia.

Sus aguas son de mineralización media, sulfurada-bicarbonatada-fluoruradas sódicas con 43,8 °C de temperatura y tienen aplicaciones tópicas, en unas instalaciones balnearias muy completas y modernas, de aplicación tópica e hidropínica (9).

Según el contenido en sílice, analizado y utilizado como termómetro hidroquímico de sus aguas (10), se calcula que la temperatura máxima alcanzada en su recorrido más profundo es de unos 110 °C, lo que supone que esta zona se encuentra a unos 3.300 m de profundidad. Utilizando el contenido analizado del isótopo tritio (1), podemos calcular también su tiempo de permanencia en el subsuelo, después de infiltrarse esa agua de origen meteórico, que resulta ser de unos 25 años.

En el lugar de las Termas de Lugo existen varias surgencias, que proceden de una fractura, rellena por un dique de granito porfídico, que a su vez atraviesa una serie de estratos de esquistos, pertenecientes a la 'Formación de los Esquistos de Vilalba'. La intrusión granítica está relacionada con la granodiorita tardía del Domo de Lugo. El dique tiene la dirección N 120° E y está cortado en ese lugar por fallas de dirección N 70° E y N-S, producidas por los movimientos tardihercánicos.

Balnearios de Guitiriz

En el municipio de la ciudad de Guitiriz, que también tiene origen romano, hay dos balnearios : uno el denominado de Guitiriz, situado al sur de la ciudad y a poca distancia de su casco urbano, y, el segundo conocido como de Pardiñas, situado a unos 4 km al noroeste de la ciudad.

Las surgencias de las aguas de los dos balnearios anteriores están relacionadas con fracturas hercánicas de dirección N 70° E y N 120° E , que cortan a un macizo granodiorítico cubierto, por unos sedimentos detríticos terciarios, y un granito de dos micas respectivamente, situados dentro del Dominio del Olló de Sapo de la zona Centro-Ibérica.

Aunque ambas son aguas frías, por su contenido en sílice, se calcula que alcanzaron temperaturas de hasta 85 °C a 2.500 m de profundidad; pero las dos han disminuido en sus surgencias, posiblemente debido a tener un ascenso muy lento, permitiendo así que se fuesen enfriando, habiendo tenido un tiempo de recorrido subterráneo de unos 20 años.

Balneario de Guitiriz - de la Fonte de San Xoan de Llagostelle

Las aguas utilizadas en este balneario eran ya conocidas en la época romana. Su hotel, construido a principios de siglo, dentro de una finca de 45 Ha en la que existe un maravilloso bosque con una tupida arboleda de cedros, tilos, abedules, acacias, robles y pinos, se encuentra cerrado desde 1.972. La fuente, cuyas aguas se utilizan ahora sólo como bebida, está en un edificio aparte adosado a una capilla. Recientemente

está en rehabilitación el edificio Hotel-Balneario y hay el proyecto de construcción de unas nuevas y modernas instalaciones terapéuticas. Su agua es sulfurada-bicarbonatada-clorurada sódica de mineralización débil y tiene una temperatura 15 °C.

Balneario de Pardiñas- de la Fonte de San Domingos

El edificio, construido en una finca de 5 Ha. en 1.955, tiene la fuente, cuyo grifo en forma de pez fue hecho por el insigne escultor M. Mallo, realizador de un gran número de obras arquitectónicas artísticas, entre ellas columnas de la Sagrada Familia de Barcelona. Además existen una capilla y 10 viviendas adosadas para los agüistas. Sus aguas sólo se usan ahora como bebida, siendo su composición muy semejante a la del anterior balneario y su temperatura es de 13 °C.

Celtigos - Fontecelta

Se trata de una planta envasadora de un agua que anteriormente se utilizó en un balneario sito en el mismo lugar de Céltigos del municipio de Sarria. Sus aguas son bicarbonatadas sódico-cálcicas de media mineralización, y se extraen ahora por medio de unos sondeos que alcanzan una zona granítica cubierta por un cuaternario aluvial, estando relacionadas con unas fallas N 70° E y N 20° E, que cortan los granitos de A Pobra de San Xián y de Sarria.

Magnesitas de Rubian

Esta es una mina subterránea en la que se extrae el mineral denominado Magnesita o Giobertita (carbonato magnésico), que se encuentra en el termino de O Incio, localidad de Vilademouros. El producto, extraído por medio de voladuras en cámaras, se comercializa como abono, corrector de acidez de suelos y aditivo de piensos, una vez calcinado en un horno giratorio, similar a los utilizados en la fabricación

de cementos. Dentro de la mina, en los niveles carbonatados existen varias surgencias, a 16 °C de temperatura, debidas a la circulación de las aguas de infiltración, primero a través de zonas falladas de dirección N 30° E en pizarras, de la formación Cándana, y después de potentes capas carstificadas de magnesitas, intercaladas en la misma formación.

Sus aguas frías son bicarbonatadas cálcico-magnésicas de débil mineralización, por lo que pueden tener un buen uso como agua mineral natural envasada. Además tienen una buena proporción en magnesio, que por ser un micronutriente esencial, le da unas cualidades medicinales muy específicas, por lo que es indispensable para la salud humana.

Aguas Ferruginosas y Oligometálicas

En la zona noroeste de la provincia de Lugo, en la ribera occidental de la Ría de Viveiro comienza una franja de pizarras y cuarcitas que se extiende hacia el sudeste, pasando por Baamonde, Guntín, Quiroga y O Barco de Valdeorras. Estas formaciones, que en las dos últimas localidades tienen una gran extensión, son muy importantes en Galicia por sus canteras de pizarras de techar y porque en ellas se explotaron también un gran número de minas de hierro. Debido a ésto se encuentran en sus terrenos un gran número de manantiales ferruginosos, que son frías, ya que su circulación subterránea es muy somera. Algunos son tan importantes, como los de: Silvarosa de Viveiro, Balneario de O Incio, Parada dos Montes, Serra do Courel y los de la comarca de Valdeorras. Otros manantiales de la misma zona son oligometálicos, como los de la Fonte Branca de la Devesa y el de O Fedo.

Más al nordeste existe otra zona de la misma composición litológica y prácticamente paralela a la anterior, en la que también hay muchas surgencias de aguas ferruginosas. En ella se encuentran los manantiales de Fazouro en Foz, de San Estebo en San Cosme de Barreiros y de Muxén en A Fonsagrada.

Balneario do Incio

Este balneario, tiene un edificio construido en 1.892, donde ya existía un palacio perteneciente a los Condes de Campomanes en 1.630; pero actualmente está inactivo pues su planta superior se encuentra en obras, aunque se espera en breve su reapertura. Sus aguas ferruginosas bicarbonatadas-sulfatadas cálcicas, que son de mineralización débil, con 6 mg/l de hierro, manan a unos 2 km, en una fuente situada fuera del pueblo de Ferrería, término de A Cruz do Incio.

En esta zona, como en otras en las que manan aguas ferruginosas, existen mineralizaciones ferríferas, que, en muchos casos, se explotaron en el siglo pasado. Sus aguas, que por su temperatura de 10 °C muestran una circulación subterránea poco profunda, surgen en un contacto brechificado de dirección E-O entre pizarras silúricas y cuarcitas ordovícicas.

Parada dos Montes- Fonte do Souto

En el municipio de la Pobra de Brollón se encuentran varios manantiales ferruginosos, como los de Labrada, Salcedo y Parada dos Montes. En este último pueblo está la Fonte do Souto, que destaca por ser la de más alto contenido en hierro (15 mg/l). El manantial surge en un cruce de fracturas N 40° E y N 150° E que cortan unas pizarras ordovícicas.

Serra do Courel

En la Serra do Courel, que se extiende por los municipios de Folgoso y Quiroga, hay un gran número de manantiales de aguas oligometálicas, ferruginosas y algunas bicarbonatadas cálcicas, debido a la gran variedad de rocas que en ella existen y sobre todo a la tectónica a la que han estado sometidas; como lo demuestran las fallas que allí se observan y el famoso pliegue tumbado del Courel, cerca del Alto do Boi, en la ladera oriental del barranco del arroyo Ferreiriño. En sus valles circulan caudalosos ríos afluentes del Sil, como el Lózara, Lor, Vilarbacú, Soldón y Selmo.

Fontes de la Devesa de Seoane y Ferreiros

La Devesa es el valle del arroyo de la Rogueira, formado por las laderas orientadas al noroeste de los montes Formigueiros (1.607 m s.n.m.) y Cabeza del Coto (1.436 m s.n.m.), que se encuentra cubierto por un espeso bosque de abedules, carvallos, encinas, robles, hayas, tejos, arces, alcornoques, castaños, avellanos y acebos. En un escarpe rocoso de la parte alta surgen los dos manantiales a 5 °C de temperatura de las aguas denominadas, por el color de su entorno, Vermella y Branca.

La primera es sulfatada-bicarbonatada cálcico-magnésica de débil mineralización con 8 mg/l de Fe y la segunda bicarbonatada-sulfatada cálcico-magnésico-sódica oligometálica. La Branca tiene la particularidad, que su color blanco no es de ella misma, sino de las algas, que están bañadas por ella en su surgencia y que adquieren ese color. Una vez secas tienen propiedades cicatrizantes. Este hecho se debe a que el alga actúa como planta acumulatriz del zinc que lleva disuelto el agua, alcanzando un contenido de 100 mg/kg, debido a que esa zona es un metalotecto de zinc, posible ramal del yacimiento que se explotó en las minas de Rubiales, cercanas a ese lugar del municipio de Piedrafita do Cebreiro.

Este fenómeno biogeoquímico sucede en otros lugares de la zona, como en Vilamor, Vilarbacú y Ferreirós de Arriba, donde la fuente de O Fedo, en la vertiente septentrional del Pía Páxaro (1.616 m s.n.m.), muestra una amplia pared rocosa blanca junto a una cascada de 10 m de salto, en la que, por el contrario, destaca el verdor de sus algas, que absorben un agua de escorrentía sin zinc.

Este hecho, por el que se produce una manifestación de un elemento químico determinado en un vegetal, muestra una vez más el interés que tiene la aplicación de la biogeoquímica en la prospección de yacimientos metálicos, debido a la existencia de plantas acumulatrices y en otros casos de indicatrices de algunos elementos.

Fonte de Seara

Entre las fuentes ferruginosas de la misma zona destaca la de As Forgas de Seara, que es la de mayor caudal (5 l/sg) de todas las fuentes de esa facies hidroquímica en Galicia. Este manantial, situado en la falda noroeste de la montaña de La Pallosa (1.425 m s.n.m.), está ligado también a la existencia en la zona de yacimientos de minerales ferríferos, surgiendo, a 5 °C de temperatura y con 7,5 mg/l de Fe, en una falla inversa de dirección N 120° E en unas pizarras ampelíticas del Silúrico.

En la Serra do Courel se encuentran además un gran número de manantiales ferruginosos, como son los de Folgaleira, Vilarmiel, Bustelo de Fisteus, Soldón, Vilamor, Formigueiros y Seceda, todos ellos ligados a la existencia de yacimientos ferríferos, que encajan en pizarras.

Manantiales Carsticos

En los niveles calcáreos de las series de Cándana y de Vegadeo del Cámbrico, más la de Aquiana del Ordovícico, dentro de la Serra do Courel y en los municipios de Folgoso y Piedrafita do Cebreiro se han producido fenómenos de carstificación, que han dado lugar a unas surgencias de aguas bicarbonatadas cálcicas de muy débil mineralización. Entre ellas destaca la de Visuña denominada A Cova o A Buraca das Choias, que tiene un caudal medio de unos 25 l/sg y 7 °C de temperatura. Esta cueva situada geológicamente en un nivel calcáreo de la formación Calizas de Vegadeo tiene unos 80 m de su recorrido conocido hasta ahora y que sigue una dirección tectónica N 60° E. Sus aguas vierten al río Selmo, que a su vez atraviesa un nivel calcáreo aguas abajo del lugar de confluencia, continuando su cauce oculto unos 500 m a través del sumidero del Gorgolón.

En la zona norte de la Serra do Courel existen también importantes surgencias en niveles calcáreos, como las de Valdefariña con 18 l/sg, las Veiga do Foxo en Fontlor con 15 l/sg y la Fonte do Muíño en Pacios con 10 l/sg. La primera vierte sus aguas al río Louzarela y las otras dos al río Lor, denominado así por las explotaciones de oro, que realizaron los

romanos en la Mina de la Toca de Seoane. Todas estas aguas son también bicarbonatadas cálcicas de muy débil mineralización y se encuentran en niveles calcáreos de la formación Calizas de Cándana, perteneciente estratigráficamente al Cámbrico Inferior, cortados por fallas N 45° E.

Aguas Sulfuradas

Además de las descritas de los balnearios de Lugo y Guitiriz existen en la provincia de Lugo otras aguas sulfuradas que se utilizaron en balnearios, que actualmente están inactivos, como es el de Mouriscados de Chantada, o están en ruinas, como el de Frádegas de Antas de Ulla y el de Ferréira de Pantón.

Cerca del balneario de Pantón, se ha acondicionado, un antiguo manantial de aguas sulfuradas-bicarbonatadas sódicas, conocido como las Augas Santas, construyendo el Excmo. Ayuntamiento de Pantón un lugar de descanso campestre con una fuente, cuya agua es minero-medicinal y se está utilizando como bebida. Los dos manantiales surgen en una fractura N 45° E que atraviesa las rocas granodioríticas del macizo de Chantada, delimitando el borde norte de la fosa terciaria de Monforte de Lemos.

PROVINCIA DE A CORUÑA

En la provincia de A Coruña existen dos balnearios, uno de ellos con aguas termales de composición química muy diferente a las de la provincia de Lugo y dos casas de baños, una con aguas cloruradas y otra con aguas sulfuradas, además de tres antiguos balnearios, que ahora están en ruinas, y algunas fuentes de uso tradicional (11).

Balneario de Arteixo

Se encuentra en el límite sur de esa ciudad y muy próximo al río también denominado Arteixo. Sus instalaciones constan de varios edificios entre los que destacan la galería de los baños, el hostel y una

capilla, todos ellos dentro de un amplio jardín. Existen dos fuentes de diferente temperatura, 20 °C y 37 °C, pero de composición, semejante, pues las dos son cloruradas sódicas y litínicas, con una alta salinidad, clasificadas como salobres.

Baños de Loureda - Fonte Saude

En el jardín de un chalet en el paraje de Loureda del mismo municipio de Arteixo, se realizó un sondeo de 130 m de profundidad con objeto de regar su pequeña huerta, pero se encontró, sorprendentemente agua surgente a 57 °C, con una composición clorurada sódica y litínica. Por esa razón el dueño de la finca optó por poner en su edificio una instalación de baños, aprovechando esas aguas termales y pidió su legalización como minero-medicinales.

Las surgencias de las aguas de las dos localidades anteriores son similares, pues proceden de una misma falla rumbo-deslizante de dirección N 110° E que es cortada por sendas fallas de dirección N 45° E en un macizo granodiorítico.

Balneario de los Baños Viejos de Carballo

En este lugar los romanos ya utilizaron sus excelentes aguas termales, posteriormente en 1.917 se construyó una capilla dedicada a la Virgen de la Estrella y dos albergues para los agüistas. Después en 1.992 se inauguró un moderno edificio, que se encuentra dentro del casco urbano de Carballo. Las nuevas instalaciones han sido proyectadas por el gran especialista en hidrología médica Dr. D. M. Armijo Valenzuela.

Sus aguas son sulfuradas-bicarbonatadas-cloruradas sódicas y tienen una temperatura de 37 °C, surgiendo en un cruce de fallas de direcciones N 120° E y N 60° E, siendo esta última contacto entre rocas anfibolíticas con neises y esquistos precámbricos.

Aguas de la Fonte de Santa Lucia

En una casa de campo del paraje de Domes Lardeiros del municipio de O Pino, existen dos manantiales : uno de aguas ferruginosas y otro sulfuradas. Los dos tienen poco caudal, por lo que su dueño hizo un sondeo de 52 m de profundidad y encontró agua, también sulfurada y bicarbonatada sódica; pero su temperatura sólo es de 14 °C, que, después de calentarla en una caldera, se utiliza en baños, también en forma de bebida la de los dos manantiales y la del sondeo. Esas aguas proceden de un cruce de fallas de dirección N-S y N 70° E, que cortan unos esquistos precámbricos, situados dentro del Complejo de Ordes.

Cuando se aplican los contenidos en sílice a las fórmulas, que relacionan la temperatura máxima alcanzada por las aguas en su recorrido subterráneo y la solubilidad de la sílice, en cada una de las aguas de los cuatro balnearios, se obtienen los siguientes valores : Arteixo, 105 °C; Loureda, 110 °C, Carballo, 105 °C y Santa Lucia, 90 °C. Esto supone que sus aguas llegaron a unas profundidades de : 3.000 m, 3.200 m, 3.000 m y 2.500 m, teniendo recorridos de 20, 15, 10 y 10 años respectivamente.

San Pedro de Donas

En las afueras de Donas del municipio de Boqueixón, cerca del río Ulla, se encuentra una fuente, de la que mana un agua con sólo 15 °C de temperatura, pero muy alcalina, pues su pH es de 10. Su composición química es de sulfurada-clorurada-bicarbonatada-fluorurada sódica y surge en unos esquistos precámbricos del Complejo de Ordes, cortados por unas fallas de direcciones N 70° E y N 165° E. Estas aguas, aprovechadas hasta mediados de siglo en un balneario, cuyo edificio está ahora en ruinas, sólo se usan en la actualidad como bebida minero-medicinal.

Fonte da Burga de Teo

Siguiendo el cauce del río Ulla, y en la misma margen derecha, en el municipio de Teo, cerca de Pontevea, se encuentra otro manantial sulfurado, que se aprovechó hasta principios de este siglo. y una casa de baños, que ahora está en ruinas. La fuente vierte sus aguas a una pileta de piedra circular, de unos 3 m de diámetro, en la que se bañan los agüistas de los alrededores. Sus aguas, de pH=9,9, son sulfuradas-cloruradas sódicas y surgen con una temperatura de 15 °C, en un cruce de fallas de direcciones N 20° E, N 60° E y N 165° E, que cortan un macizo granítico.

Balneario de Nosa Señora Dos Anxeles

Este antiguo balneario situado en el paraje de Tremó del municipio de Brión, se encuentra actualmente en ruinas, aunque existe el proyecto de reconstruirlo. Las aguas del manantial son bicarbonatadas-fluoruradas-cloruradas sódicas, tienen una temperatura de 17 °C, y surgen en un cruce de fallas N 30° E y N 130° E, que fracturan un granito de dos micas.

Las aguas de estos tres antiguos balnearios proceden de profundidades de 2.500, 2.500 y 2.000 m respectivamente, donde alcanzaron temperaturas de 90, 90 y 75 °C, teniendo todos un tiempo de recorrido de menos de 10 años.

En la provincia de A Coruña abundan también fuentes ferruginosas de uso tradicional. Entre ellas están las de : As Boliqueiras de As Pontes, Brexo en Ordes, Bar de Santiago de Compostela, Fonte do Uzal y Beco en Cedeira, Cundíns de Cabana, La Ferruxinosa de Noia, Fonte de la Cristina y los manantiales de Garea de Castelo en Carballo, Augas de Sumio en Carral.

PROVINCIA DE PONTEVEDRA

En Pontevedra se encuentra el mayor número de balnearios de Galicia, además de una importante planta envasadora de agua mineral natural (12).

Balneario de Las Termas de Cuntis

El balneario de las Termas de Cuntis, también de origen romano, está situado en la margen izquierda del río Gallo, afluente del río Umia. Este consta actualmente de dos amplios edificios : el anteriormente hotel-balneario A Virxe, que sólo se utiliza actualmente como hotel, y el construido recientemente con las más modernas instalaciones balneoterapéuticas, instaladas por el magnífico e innovador industrial Subita de Ourense.

El río sigue su cauce, en la zona del balneario, según una falla de dirección N 10° E, que corta un granitoide migmatítico, dando lugar a las surgencias de todos los manantiales de esa zona. Sus aguas son de composición sulfurada-bicarbonatada-fluorurada sódica (9), y surgen en varios manantiales, entre los que destacan los de la Calle Real, Fuego de Dios, Formiño Vello y Novo, O Castro y La Huerta con temperaturas entre 34 y 54 °C. Su contenido en silicio muestra que proceden de una profundidad de unos 3.700 m, en donde alcanzaron temperaturas de 125 °C, después de tardar en su recorrido subterráneo unos 15 años.

Balnearios de Caldas de Reis

La ciudad de Caldas de Reis, donde nació el rey Alfonso VII, tiene una larga e importante historia, como muestran los restos que se conservan de ella, entre los que se encuentra un ara votiva, que dedicó Adalus, hijo de Cloutai, al dios indígena Edovio, en agradecimiento por la cura con sus aguas termales. Al principio de la época romana se instaló un campamento militar en ese lugar, construyéndose también dos puentes en su casco urbano, cruzando el río Umia, y otros dos en sus cercanías aguas arriba de la ciudad.

El aprovechamiento de sus aguas dio lugar a los dos edificios de los balnearios actuales : el de Acuña, en la orilla Sur del río Umia, y el de Dávila, enfrente del anterior, en la del Norte. En las márgenes de este río

existen amplios bosques de robles y un maravilloso jardín, con un tupido cañaveral de bambúes, perteneciente al balneario de Dávila.

Las aguas de los dos balnearios son cloruradas-bicarbonatadas sódicas y tienen una temperatura entre 40 °C y 45 °C. Por su contenido en sílice se calcula que alcanzaron respectivamente una profundidad de 3.200 m y 3.300 m, una temperatura de 110 °C y 115 °C y según el tritio tienen ambos un recorrido de unos 15 años. Tanto las aguas de Acuña como las de Dávila surgen en el cruce de una fractura N-S con otra N 60° E, que cortan un macizo granítico.

Balneario de Acuña

El edificio de esta balneario se usó primeramente como centro docente, siendo fundado por el canónigo D. Pedro Acuña en 1.813, y posteriormente, pasó a utilizarse como hotel-balneario, aprovechando las aguas que manaban allí mismo.

En la finca existe un manantial denominado Fuente de los Ojos y utilizado como bebida y siete pozos de una profundidad máxima de 6 m, de los que sólo se usa uno de ellos para los baños en unas completas instalaciones terapéuticas. También, hay una construcción anexa de 16 apartamentos para estancia de los agüistas y un amplio jardín con una piscina.

Balneario Davila

Este balneario tiene el nombre de D. Joaquín Dávila, que fue el constructor, en 1.780 de la primera casa de baños situada donde se encuentra el edificio actual del Hotel-Balneario, desde finales del siglo XVIII. En la calle, junto al balneario, existe también una fuente, denominada de las Burgas, en la que sale el agua con un caudal de 1 l/sg.

Además de las medallas y premios concedidos a este balneario, por la calidad terapéutica de sus aguas, entre los que destaca el concedido en la exposición de minería celebrada en Madrid en 1.883. También, es

notorio el regalo que hizo un agradecido agüista portugués con un curioso azulejo. En él hay un escrito, cuya traducción es : "A las benditas Caldas de Reyes. El reuma de mi mano, me hizo sufrir mucho tiempo, llena de dolores y magulladuras; pero curé con el tratamiento de estas milagrosas aguas. Aguas santas, bien sabéis. Bendita seas Caldas de Reyes".

Balneario de A Toxa

Este famoso balneario se encuentra en la isla de Louxo, dentro de la ría de Arousa, que está unida a la pequeña isla de A Toxa, por un tómbolo. Ahora, al conjunto de las dos islas se les denomina, desde mediados del siglo XIX, Isla de A Toxa, y pertenece al municipio de O Grove (9). Desde esta ciudad se accede a la isla de A Toxa, por medio de un largo puente de unos 250 m.

Su terreno constituido por una granodiorita, está atravesado por una falla de dirección N 20° E, dando lugar a varias surgencias termales, que están captadas en cinco pozos, con una profundidad máxima de 5 m, suministrando unos caudales de 1 a 1,5 l/sg.

Las aguas de los manantiales de A Toxa son altamente alcalinas del tipo cloruradas sódicas y litínica, con una temperatura media de 41°C, correspondiéndoles una temperatura de 130 °C en la zona más profunda alcanzada, que está a unos 3.800 m, y un tiempo de recorrido superior a 40 años.

El balneario, cuyas instalaciones se han renovado recientemente, está situado en un lujoso hotel, junto a una bonita y singular capilla, cuya fachada está cubierta de conchas de peregrino (*Pecten Jacobeus*). Además, en la misma isla, existe otro gran hotel, que lleva el mismo nombre que tenía antes la isla, es decir : "Louxo". También, hay un edificio con un gran salón para congresos, un casino, pistas de tenis y un campo de golf.

Balneario Baños de Brea

Los Baños de Brea se encuentran, a unos 15 km de Silleda, en el bello paraje de Paradela, rodeado de bosques, que pertenece al municipio de Vila de Cruces y próximo al arroyo de Orza de la cuenca del río Deza. Su manantial era conocido y utilizado desde tiempos antiguos, y se tienen referencias históricas del siglo XI, cuando se le conocía como “Aqua de Caldellas”. En las últimas décadas estuvo abandonado, hasta que en 1.991 se inauguró un nuevo edificio hotel-balneario

Las aguas del manantial sólo se usa como bebida, y la captada en un sondeo de 24 m de profundidad en el balneario. Las dos aguas, que son sulfuradas-bicarbonatadas-cloruradas sódicas y litínicas, surgen a 21 °C, proceden de una fractura N 115° E, que corta un macizo granítico, hasta una profundidad de 2.500 m y alcanzando una temperatura de 90 °C, con 10 años de recorrido subterráneo.

Balneario Mondariz

En la margen izquierda del río Tea, afluente del río Miño, está el municipio de Mondariz-Balneario, cuyas aguas, de los manantiales del Troncoso y de Gándara se declararon de utilidad pública en 1.873.

El licenciado D. Enrique Peinador Vela fue el que descubrió en 1.871, las aguas de la fuente de Gándara, por lo que se constituyó en propietario y promotor del balneario del lugar, que se terminó de construir en 1.898.

El primer hotel-balneario era un magnífico edificio proyectado por los dos famosos arquitectos Antonio Palacios y Genaro de la Fuente. El primero diseñó el templete de la fuente de la Gándara, y además varios edificios clásicos de Madrid, entre los que destacan el Palacio de Correos y Telecomunicaciones y el antiguo Hospital de San Francisco de Pau o de Maudes, con la iglesia parroquial de la Madre del Divino Pastor, de la calle Raimundo Fernández Villaverde.

Dicho hotel, cuya fachada se conserva, fue destruido por un incendio en 1.973, construyéndose posteriormente un nuevo y lujoso hotel-balneario de la cadena Tryp, al otro lado de la plaza, en el que se encuentran las más modernas instalaciones para uso tónico, realizadas por

la innovadora industria de Subita, utilizándose las dos fuentes para curas hidropínicas.

Las aguas minero-medicinales, utilizadas en el nuevo balneario proceden del pozo Estrella 3. Estas son bicarbonatadas-sulfatadas cálcico-sódicas, y tienen una temperatura de 15 °C. La fuente de Gándara es bicarbonatada sódico-ferruginosa y su temperatura es de 16 °C, usándose como bebida en su surgencia.

Además del pozo Estrella 3, existe el pozo Estrella 2, cuyas famosas aguas de mineralización débil bicarbonatadas sódico-cálcicas, excelentes por sus propiedades digestivas y diuréticas, se envasan y comercializan, con la denominación de Aguas de Mondariz, para bebida de mesa en una planta a 1 km del pozo. en este último lugar. En la finca de la planta de envasado anterior hay un pozo, en el que se capta otra agua. Esta otra agua tiene una composición semejante a la anterior, pero es más cálcica que sódica y su mineralización es aún más débil, vendiéndose envasada con la denominación de Fuente del Val.

En los manantiales y los pozos surgen aguas procedentes de una zona de cruce de fracturas de direcciones N 170° E y N 60° E, en un macizo de granito de dos micas. La temperatura alcanzada por las aguas del pozo Estrella 3 y de Gándara, según el geotermómetro de la sílice, es de unos 110 y 125 °C, lo que supone una profundidad de 3.200 y 3.700 m, y un tiempo de recorrido de 15 y 40 años respectivamente.

Balneario de Caldelas de Tui

Este balneario está situado en la margen derecha del río Miño, en la parroquia de Caldelas del municipio de Tui. Sus aguas se utilizaron desde tiempos remotos, pero el edificio actual se construyó en 1.859, habiéndose renovado y ampliado en 1.972.

El balneario, consta de dos edificios adosados. Uno es el hotel y el otro tiene unas modernas instalaciones para todos los tratamientos balneoterapéuticos, siendo sus aguas sulfuradas-cloruradas-bicarbonatadas sódicas con 41°C (9). Según el contenido en sílice su temperatura máxima ha sido de 75 °C, lo que muestra que proceden de

una profundidad de unos 2.000 m y un tiempo de recorrido menor de 10 años, según el contenido en tritio.

Geológicamente, la surgencia de estas aguas está relacionada con un contacto entre granito y granodiorita de Porriño, coincidente con el cruce de una fractura E-O con otra N 20° E.

Además de estos siete balnearios descritos, existen, en la provincia de Pontevedra, otros antiguos balnearios, que desde hace varios años se encuentran abandonados. Entre los de aguas bicarbonatadas-sulfuradas sódicas están : Caldelas de Vilariño de A Golada y Baños de San Xusto de Cotobade; sulfatadas-cloruradas-bicarbonatadas sódico-cálcica son las de Laxinias de Catoira; cloruradas sódicas las de Lerez de Pontevedra capital y oligometálicas las Augas Férreas de A Cañiza. Esta última es una excelente agua para bebida envasada, por sus cualidades diuréticas.

También, se encuentran un gran número de manantiales de uso tradicional, entre los que hay algunos cuyas aguas son sulfuradas. Los más conocidos son los siguientes : San Lorenzo, junto al Monasterio de San Lourenzo de Carboeiro, Augas de Crestelle en Silleda, y Virxe de Saleta en Loimil.

PROVINCIA DE OURENSE

Ourense tiene un gran número de manantiales termales, utilizados en varios balnearios y algunos se usan ahora en plantas envasadoras; pero además existen muy buenas posibilidades de aprovechamiento de otros, que ahora sólo tienen uso tradicional.

Balnearios de O Carballiño

En esta ciudad existen dos balnearios : uno, el denominado Gran Balneario de O Carballiño, en el límite oeste de la ciudad y el otro, el Balneario de las Caldas de Partovía, situado al sureste en las afueras de la ciudad, a 2 km de ella, en la margen derecha del arroyo de Porto.

Gran Balneario de Carballiño

Las aguas de este balneario ya eran conocidas y usadas en la época romana y posiblemente con anterioridad; pero sólo se le conoce como tal Balneario desde 1.816. Su magnífico edificio actual fue construido en 1.900, al borde del río Arenteiro, y está rodeado de un espléndido jardín y un bosque de 32 Ha, en el que hay pinos, eucaliptos, robles y tilos. Dentro del mismo jardín, en otro edificio está la fuente, donde beben los agüistas.

Sus aguas, que son bicarbonatadas-sulfuradas-fluoruradas sódico-cálcicas de 26 °C, surgen en la intersección de dos fallas de direcciones N 45° E y N 110° E, en un macizo granítico en contacto de unos esquistos precámbricos. La temperatura calculada por su contenido en sílice es de 105 °C, que correspondería a una profundidad de 3.000 m y tiempo de recorrido de unos 25 años.

Balneario de las Caldas de Partovia

Los baños y duchas de este balneario se surten de unas aguas bicarbonatadas-sulfuradas-fluoruradas sódico-cálcicas de 34°C, que surgen por fracturas N 20° E y N160° E en un granito, pudiéndose beber en una fuente interior del edificio y dos exteriores. Se calcula que proceden de unos 2.700 m, con 95 °C y su tiempo de recorrido es de unos 20 años.

Cerca de los dos balnearios anteriores, con unas aguas similares, se encuentran el de Berán, en el municipio de Leiro, que surge en una granodiorita cortada por una falla N 20° E, y el de Fonte Rañoá en Maside, surgente en una falla N-S en granito, utilizándose ambas aguas en piscinas abiertas y una fuente para bebida.

Balneario de Arnoia

El balneario de la Vila Termal de Arnoia, está situado a 5 km al Sur de Rivadavia, en el paraje de Reza del municipio de Arnoia, siendo

inaugurado en 1.995, por el Exmo. Sr. Presidente de la Xunta de Galicia D. Manuel Fraga Iribarne.

En la ladera de la la margen izquierda del río Miño se han construido tres amplios edificios adosados : uno es el hotel Arnoia, los otros dos son dos residencias para la tercera edad y el balneario. Todas las modernas instalaciones terapéuticas del balneario, donde además hay dos piscinas interiores y una exterior, han sido proyectadas y construidas por la especializada industria de instalaciones de balnearios y piscinas orensana de Subita.

Sus aguas proceden de una granodiorita cortada por fallas de direcciones N 20° E, N 70° E y N 150° E, y se captan en un sondeo de 250 m de profundidad, con una composición bicarbonatada-sulfurada-clorurada sódica y una temperatura de 16 °C, procedente de una profundidad de 1.700 m con una temperatura de 70 °C.

Enfrente del anterior balneario, en la otra margen del río Miño, están los Baños de Prexigueiro, en los que se proyecta hacer también un balneario con nuevas instalaciones. Las aguas surgen en un cruce de fallas N 10° E, N 70° E, y N 130° E, en una granodiorita Su composición es similar a la anterior, pero su temperatura es superior, puesto que alcanza los 41 °C, procediendo de 3.000 m de profundidad, con una temperatura de 100 °C.

Balneario de Cortegada

Está situado, en el municipio de Cortegada, al borde de las aguas del río Miño, embalsadas por el pantano de Frieira. Su edificio ha sido restaurado y sus instalaciones balneoterapéuticas construidas de nuevo recientemente, por la Asociación de Vecinos de Cortegada.

Las aguas surgen en dos sondeos, perforados hasta una profundidad de sólo 6 m y 8 m, junto al balneario. La composición química del agua es de bicarbonatada-sulfurada-fluorurada-sulfatada y clorurada sódicas. Su temperatura es de 26 °C, en la surgencia y de 100 °C en la profundidad máxima alcanzada de 2.800 m.

En la misma ladera del balneario anterior, sobre una cota superior, en 60 m, se encuentran Los Baños do Monte, que tiene un edificio antiguo, con una fuente en el interior, que no se suele usar, y, otro próximo a él, donde se instalaron las bañeras. Sus aguas tienen una composición química similar al anterior, pero su temperatura llega a ser de 36 °C, aunque las dos proceden de la misma fractura de dirección N 120° E, que corta un macizo granítico. En ese lugar existen además una fuente ferruginosa y otras dos de aguas oligometálicas.

Balneario Baños de Molgas

Tiene también orígenes romanos, y está situado en la ciudad de Molgas, en la margen izquierda del río Arnoia. En él estuvo el rey Alfonso V en el año 1.012, y continúa siendo uno de los más utilizados actualmente en Galicia. Sus modernas instalaciones aprovechan unas aguas bicarbonatadas sódicas, que surgen en un manantial a 40 °C, a través de una falla N 170° E en un granito. La temperatura máxima que alcanzó en profundidad es de 105 °C, lo que supone que procede de unos 3.000 m. En la calle está la fuente de la Burga, cuyas aguas se usan como bebida.

Burgas de Ourense y sus alrededores

La fuente de As Burgas de Ourense capital es la más famosa de todas las de uso tradicional de Galicia. Estas aguas termales fueron conocidas y aprovechadas desde la más remota antigüedad, principalmente por los romanos, en cuya época la dama galaico-romana Calpurnia agradeció su curación a las ninfas de estas aguas, como figura ahora en una inscripción en bronce en la fuente del estrado medio, de los tres que consta.

La venida de los Suevos a esa ciudad, denominada por los romanos “Aquae Calidae”, supuso el cambio del nombre, del que parece que procede el actual de Ourense, ya que la llamaron “Warm See”, que significa “Laguna Caliente”.

Las surgencias son realmente tres : la Burga de Arriba, la Burga de Abajo y el Surtidero. En la superior hay una fuente antigua con dos caños a cuyo lado se colocaron unas aras romanas. La inferior, cuyas aguas salen por los tres caños de una fuente de construcción clásica y se utilizan como bebida, es la más grande y de mayor caudal; además en una de las paredes laterales hay una placa en bronce con la composición de esta agua analizada en 1.990. Junto a ella, en el suelo, está el Surtidero, que es una pileta rodeada de una verja y tapada por una malla metálica, en la que surge el agua a 70 °C, por lo que antes se empleaba para desplumar aves, cocer alimentos y tomar baños. El estrado intermedio es el más moderno y en él hay un estanque, separado por una valla de barrotes metálicos, del recinto escalonado de As Burgas.

Las aguas, que tienen una alta salinidad, son bicarbonatadas sódicas y litínicas, pero no sulfuradas, aunque sí algo cloruradas. Son aguas termales, y surgen en una granodiorita cortada por una fractura N 60 ° E.

Siguiendo el cauce del río Miño, aguas abajo de Ourense, se encuentran, en la ribera Norte, varias surgencias de aguas termales. Entre ellas están las de Chabasqueira y la Fonte do Tinteiro, que actualmente son sólo de uso tradicional. Sus aguas, que son bicarbonatadas-sulfuradas-fluoruradas sódicas, tienen respectivamente temperaturas de 60 °C y 43 °C, y están relacionadas con la misma fractura de la que surgen las aguas de As Burgas. La profundidad alcanzada por las aguas de esos tres manantiales es de unos 3.300 m, 2.800 m y 3.200 m, correspondientes a temperaturas de 115 °C, 100 °C y 110 °C respectivamente. Actualmente está en proyecto construir una gran piscina exterior en Chabasqueira, y una nueva captación en la Fonte do Tinteiro.

Continuando por la misma margen del río Miño aparecen otras surgencias termales, entre las que destacan las de Outeriz Alta y Baixa, que salen a través de una densa red de diaclasas con una temperatura de 60 °C y composición superior en sales bicarbonatadas e inferior en azufre a las dos anteriores. Estas aguas forman, en el lugar de surgencia unas eflorescencias cristalinas de color blanco, de carbonato sódico hidratado, que corresponden al mineral, denominado Natrón. Los egipcios usaban esta sal como conservante de carnes, y se sigue utilizando como tal. Las

aguas de Outeriz Alta y Baixa surgen en una fractura N 70° E que corta un granito. Su temperatura fue de 105 °C a 3.000 m de profundidad.

Entre Ourense y Arnoia, en el municipio de Cenlle, se encuentran los Baños de Laias, con un agua de mineralización media bicarbonatada-sulfurada sódica y temperatura 50 °C. Se capta en un sondeo de 80 m, procede de unos 3.000 m de profundidad, donde tenía una temperatura de 105 °C, y surge del cruce de unas fracturas N 20° E y N 170° E, que cortan una granodiorita. Actualmente, por la Fundación San Rosendo, su nuevo propietario, está en ampliación y construcción de unas nuevas instalaciones realizadas también por la industria orensana de Subita.

Aguas de Verin

En Verín existe una extensa depresión, surcada de Norte a Sur por la alargada falla rumbo-deslizante de Laza, que corta un granito moscovítico. Esta roca no aflora en esa zona, pues está cubierta por los sedimentos de los abanicos aluviales y de la llanura de inundación del río Támega. En esta comarca existieron cinco importantes balnearios, pero actualmente quedan tres, cuyas aguas se usan sólo para bebidas de mesa envasadas, por sus excelentes cualidades digestivas. Estos son : Sousas, Fontenova y Cabreiroá.

Balneario de Sousas

Este balneario, situado en las inmediaciones del núcleo urbano Sur de Verín, se utiliza, desde 1.960. Actualmente las instalaciones que se usan son las de un edificio en forma de quiosco hexagonal, en cuyo interior está la fuente, cuyas aguas sirven para tratamientos por vía oral o hidropínica. Enfrente del anterior está el edificio de la planta envasadora, que utiliza un pozo del que se extrae agua fuertemente mineralizada y con gas, de composición bicarbonatada sódica, y otro con un agua sin gas de mineralización débil, también bicarbonatada sódica, surgiendo las dos con una temperatura de unos 20 °C.

Aguas de Fontenova

Su balneario se construyó en 1.935, en el centro urbano de Verín, cesando su actividad en 1.945; pero continuando en funcionamiento su planta embotelladora, instalada en edificio enfrente del mismo balneario. Para el agua envasada se usan dos captaciones : una del pozo 1, que es un agua de fuerte mineralización del tipo bicarbonatada-sulfurada sódica y litínica, con gas, que tiene una temperatura de 20 °C; y otra en el pozo 2, donde surge una sin gas, bicarbonatada sódica y de débil mineralización con una temperatura de 16 °C.

Aguas de Cabreiroá

Este antiguo balneario, que está situado a 1,2 km, al Sur del núcleo urbano de Verín, tiene un gran edificio de balneoterapia construido en 1.906, hoy sin uso. Además hay un artístico quiosco octogonal, donde se puede beber y observar, a través de dos cilindros de cristal, como surge con gran cantidad de burbujas de gas carbónico un agua bicarbonatada sódica fuertemente mineralizada y a una temperatura de 17 °C. La planta embotelladora, situada enfrente del balneario, utiliza dos pozos : uno da un agua de mineralización débil bicarbonatada cálcica-sódica, y el otro, la bicarbonatada sódica fuertemente mineralizada y con gas.

Baños de Bande

En este lugar, en la orilla derecha del río Limia, embalsado por el pantano de Las Conchas, se encuentran los restos de unas bañeras de piedra, junto a las extraordinarias ruinas de un campamento romano, que utilizaban las aguas que manan allí con gran desprendimiento de gases, a través de cuatro manantiales. Son aguas bicarbonatadas sódicas de temperatura 46 °C, que surgen con un caudal total de 8 l/s, desde una profundidad de 2.800 m, donde alcanzaron los 100 °C, con un tiempo de recorrido de 15 años. Estas aguas proceden del cruce de dos fallas de direcciones N-S y E-O, en un macizo granitoide de estructura migmatítica.

Rio Caldo

Al Sur del municipio de Lobios, fluyen las aguas del Rio Caldo, denominadas así por la temperatura que alcanzan, al mezclarse con las de un manantial termal de su ribera, donde actualmente está en construcción un balneario.

Las ruinas, que en su entorno se encuentran y los restos de cerámica, junto con monedas romanas, muestran su antigüedad. Sus aguas surgen en una fractura N 20° E en un granito, y su composición es de bicarbonatadas sódicas-fluoruradas-cloruradas y una temperatura de 60 °C. Aquí, el geotermómetro de la sílice señala, que proceden de una profundidad de unos 4.000 m, donde alcanzan una temperatura de 135 °C, teniendo un recorrido de unos 40 años.

En Bembibre del municipio de Viana do Bolo, hay el edificio de un antiguo balneario y una artística fuente de piedra tallada en el jardín de la finca. Sus aguas sulfuradas-bicarbonatadas sódicas se aprovecharon hasta 1.956, que se cerró su balneario.

También hubo dos balnearios en Xunqueira de Ambía, denominados Porteiro y Fonte Bañiño, cuyas aguas son bicarbonatadas sódicas, con temperaturas de 12 °C y 23 °C, respectivamente. En todos ellos existe ahora el proyecto de reabrirlos con unas modernas instalaciones. En la comarca de Valdeorras existen varios manantiales ferruginosos, como los de Xagoaza, O Aguayo y A Regueira, que manan en terrenos pizarrosos.

AGRADECIMIENTOS

Mis conocimientos sobre las aguas minero-medicinales de Galicia se debe a mi intervención en el trabajo de campo del estudio e inventariado de las “Aguas Minerales de Galicia”, encargado por la Consellería de Industria e Comercio de la Xunta de Galicia a las empresas Geomecánica y Aguas, S.A. y Gabinete Minero TEY, S.A.. Por este

motivo agradezco mucho toda la ayuda y enseñanza que tuve de sus respectivos directores y de todo el personal de las mismas.

Ese estudio se realizó en tres fases, desde el año 1.992 hasta el 1.994, inventariando 314 manantiales de aguas minerales y entre los cuales se escogieron 80, correspondientes a balnearios activos e inactivos, plantas envasadoras y también a los más importantes de uso tradicional, para hacer un estudio detallado de sus características químicas y de su entorno geológico, escribiendo también una notable y completa publicación, "Las Aguas Minerales en Galicia", con muchos datos y bonitas ilustraciones fotográficas, de esos 80 puntos interesantes y una relación de todos los inventariados, con su situación y características físicas de caudal y temperatura.

Mi recorrido por las tierras gallegas me ha permitido conocer aún más sus maravillosos paisajes y aumentar en gran número mis buenos amigos, entre los propietarios y personal de los balnearios y plantas envasadoras, los profesionales farmacéuticos y médicos, los constructores de los edificios y los industriales que realizan sus magníficas instalaciones, los alcaldes y funcionarios de los ayuntamientos y todas las personas que me indicaron o acompañaron en sus pueblos para localizar muchos de esos manantiales, que sin su ayuda me hubiera sido muy difícil encontrar.

Mi cariño por Galicia ha crecido desde los años 56 y 57, en los que comencé a trabajar en la prospección de minerales metálicos, que realizaba entonces el Instituto Geológico y Minero en esta Comunidad; primeramente en la zona de Noia y Muros, y después en la de Valdeorras, A Pobra de Trives y Castro Caldelas, empleando métodos geoquímicos bajo la dirección de los Drs. Ing. de Minas D. Juan Manuel López de Azcona (Jefe de la Primera Región Geológica), D. Indalecio Quintero Amador y D. Joaquín del Valle Lersundi. De ellos, y de los Ayudantes de Ing. D. Antonio Piñero Coronel y D. José María García Peña, todos ellos del IGME, aprendí los principios de la geología de campo y de la prospección de minerales metálicos. Posteriormente, D. J. M. López de Azcona me ayudó mucho en este estudio de aguas, ya que su conocimiento sobre las aguas minero-medicinales de La Coruña y Pontevedra eran muy detallados.

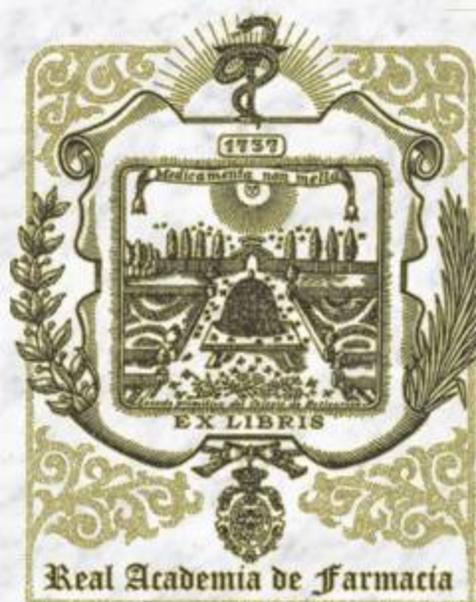
Finalmente, agradezco la importante y valiosa colaboración de Dña. Maria Esperanza Rial Lemos, Farmacéutica y Licenciada en Tecnología de los Alimentos, que tiene un gran conocimiento y experiencia sobre las aguas, tanto envasadas como de balnearios, especialmente en análisis, técnicas de control de calidad y determinaciones de sus características, que definen sus aplicaciones medicinales.

También he contado con la ayuda de mi hijo Javier-Angel, Doctor Ingeniero de Minas y Arquitecto, que intervino en parte del trabajo de campo, inventariando varios manantiales y realizando además un estudio muy completo de la mina de Magnesitas de Rubián. Sus conocimientos hidrogeológicos en la prospección y descontaminación de las aguas, junto con los de la construcción de edificios le hacen sentir gran interés por proporcionar la posible realización de proyectos de nuevos balnearios.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CUSTODIO, E., LLAMAS, M. R., (1984). Hidrología subterránea. Ed. Omega. Barcelona.
- (2) ARMIJO VALENZUELA ,M., SAN MARTIN BACAICOA, J., (1994). Curas Balnearias y Climatológicas. Ed. Complutense. Madrid, .
- (3) CASTANY , G. (1971). Tratado Práctico de las aguas subterráneas. Ed. Omega. Barcelona.
- (4) RAMIREZ ORTEGA A., RIAL LEMOS , M.E., RAMIREZ MASFERRER, J.A. *TERMAS*, nº 4 (1997). Ed. Asociación de Balnearios de Galicia. Santiago de Compostela, .
- (5) INSTITUTO GEOLOGICO Y MINERO DE ESPAÑA, Memorias y Mapas Geológicos, escala 1: 200.000, de: La Coruña, Santiago de Compostela, Pontevedra-La Guardia, Ourense-Verín, Lugo, Avilés, Cangas de Narcea y Ponferrada. Ed. IGME, Madrid.
- (6) GEOMECANICA Y AGUAS, S.A. (1995). Las Aguas Minerales de Galicia. Ed. Consellería de Industria e Comercio. Dirección Xeral de Industria. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela.
- (7) RAMIREZ ORTEGA, A., RIAL LEMOS, M.E., RAMIREZ MASFERRER, J.A., *ANET*, nº9. Ed. Asociación Nacional de Estaciones Termales. Madrid.

- (8) **RAMIREZ ORTEGA A., RIAL LEMOS , M.E., RAMIREZ MASFERRER, J.A.** *TERMAS*, nº 5 (1998). Ed. Asociación de Balnearios de Galicia. Santiago de Compostela.
- (9) Anales de la **Real Academia de Farmacia**, sobre los Balnearios de Caldelas de Tuy, Caldas de Cuntis, La Toja, y Lugo.
- (10) **MICHARD, G.**, (1979). Geothermomètres chimiques. nº 2 de *Hydrogeologie*. Ed. B.R.G.M. Paris.
- (11) **LOPEZ de AZCONA, J.M.**,(1947). Las Aguas Minero-Medicinales de la Provincia de La Coruña. Ed. 1º Congreso Luso-Espanhol de Hidrología. Porto.
- (12) **LOPEZ de AZCONA, J.M.**, (1956) Las Aguas Minero-Medicinales de la Provincia de Pontevedra. Notas y Comunicaciones, nº 41. IGME. Madrid



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com