

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
NACIONAL
DE
FARMACIA



2001

VOLUMEN LXVII

Núm. 4

Publicación trimestral

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11

28004 MADRID

Anal. Real Acad. Farm., 67:

Radiactividad y Salud*

VALENTÍN GONZÁLEZ

RESUMEN

La radiactividad es una propiedad de algunos elementos químicos que, al tener el núcleo atómico desequilibrado, se desintegran, emitiendo materia y energía, para alcanzar el equilibrio.

Las radiaciones tienen multitud de aplicaciones a la medicina y la salud, la investigación, la industria, la producción de energía, la desinfección y conservación de alimentos, etc. Estas aplicaciones han supuesto beneficios muy importantes para la salud de la humanidad en farmacocinética, diagnosis, terapia, radiofarmacología, etc.; sin embargo, estos efectos no han sido suficientemente valorados social, técnica, ni siquiera científicamente.

Por otra parte, las radiaciones al interactuar con la materia producen cambios y modificaciones, que en el caso de las células vivas pueden devenir en cáncer. Este efecto es determinista, cuando se consideran dosis altas de radiación. Cuando las dosis de radiación son bajas, los efectos son probabilistas. Además, es difícil separar los efectos de las radiaciones de otros impactos provocados por causas naturales o tecnológicas.

Es importante hacer un balance de beneficios frente a daños potenciales, de forma racional y no con respuestas emocionales.

Palabras clave: radiactividad, aplicaciones de los radisótopos, impacto de las radiaciones, generación de cáncer.

SUMMARY

Radiactivity and health

* Toma de posesión como Académico Correspondiente

Some chemical elements are radioactive, due to a lack of equilibrium in its nucleus; to reach the equilibrium they have to desintegrate emitting matter and radiations.

Radiations have many applications in medicine and health, research, industrie, production of energy, food desinfection and conservation, etc. These applications have provided important benefits for the health of humankind in pharmacokinetic, diagnosis, therapy, radiopharmacology, etc. Nevertheless, those applications have yet not been social, technological and scientificaly valorated.

When radiations interact with matter induce changes and modifications which in the case of live celules could prodece cancer. This effect is deterministic in the case of high radiation doses. In the case of low radiation doses the effects are stocastics. It is still difficult to separate the low doses effects from other effects induced from natural or technological variables.

Humankind has to make a balance between benefits and potential prejudices in a rational way, instead of an emotional one.

Key words: radioactivity, radioisotop applications, radiation impacts, cancer generation.

1. LA RADIATIVIDAD

Hoy en día se conocen 112 elementos químicos, entre los existentes en la naturaleza y los generados experimentalmente. Experimentos recientes han detectado los elementos 114, 116, 117 y 118, aunque este último ha sido borrado de la tabla periódica, por sus descubridores, al encontrar resultados espurios cuando volvieron a analizar sus datos.

Algunos elementos tienen su núcleo inestable, debido a las interacciones entre los nucleones (Figura 1) Para alcanzar el equilibrio, han de desintegrarse, es decir, emitir materia o energía hasta alcanzar el equilibrio nuclear. A este fenómeno, natural, se le denomina radiactividad y a los isótopos, cuyo núcleo está desequilibrado, se los denomina radisótopos.

La radiactividad es, por tanto, un fenómeno físico por el cual, los radisótopos emiten materia o energía hasta convertirse en un isótopo estable, es decir, hasta que su estructura nuclear ha alcanzado una situación de equilibrio. Existen 274 isótopos estables en la naturaleza, y casi 3.000 radiactivos.

La desintegración radiactiva consiste en la emisión de radiaciones, que pueden ser de tres tipos: radiación alfa, que es particular, - núcleos de

He^4_2 -, beta - electrones - y gamma, radiación electromagnética, análoga a los rayos X, pero de longitud de onda menor. Además, algunas reacciones nucleares, emiten neutrones que son, también muy penetrantes. La desintegración de un radisótopo está caracterizada, entre otras propiedades, por el período de semidesintegración, definido como el tiempo necesario para que una cantidad del radisótopo decaiga a la mitad, con lo que la otra mitad se habrá convertido en isótopo estable, o no, pero con un núcleo con mayor equilibrio.

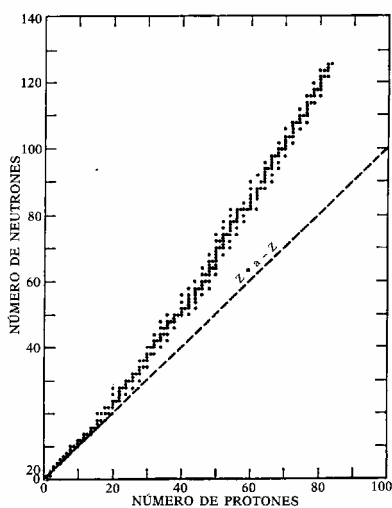


Figura 1

La radiactividad se ha venido midiendo en Curios, en honor a Piere Curie, unidad que corresponde, aproximadamente, a la actividad de un gramo de Ra^{226} equivalente a $3,7 \cdot 10^{10}$ dps (desintegraciones por segundo). Actualmente se utiliza la correspondiente al Sistema Internacional (SI), el Bq (Bequerelio), que es una dps.

Los elementos radiactivos están muy extendidos en la Naturaleza, y aunque pueden encontrarse yacimientos con altas concentraciones en sales de uranio y torio, se encuentran presentes en multitud de mallas cristalinas, como en las zirconitas, el granito, en terrenos sedimentarios, etc. Las leyes suelen ser bajas y oscilan entre el 1000 y 1 ppm, y menos. Incluso, el uranio se encuentra disuelto en el agua del mar en proporciones de 10^{-3} mg/l. Hace unos años se desarrollaron procedimientos para extraerlo; dada la baja demanda actual de concentrados de uranio, el coste que supone dicha extracción es mayor que el que resulta de su explotación minera, por lo que no ha pasado a escala industrial.

La existencia de la radiactividad en la naturaleza se debe a que, en la creación del universo, y la Tierra, se generaron un conjunto de radisótopos iniciales, denominados nucléidos primordiales, algunos de los cuales han desaparecido, al ser sus períodos de semidesintegración tales que, transcurridos más de 30^1 , son analíticamente indetectables.

Cuando la cadena de desintegración se encuentra en equilibrio secular, es decir, cuando el período de semidesintegración del nucléido primordial es mucho mayor que el de sus hijos radiactivos, se alcanza un equilibrio en el que, cada uno de los elementos de la cadena tiene la misma radiactividad total; en este caso, el nucléido primordial y sus hijos, permanecen.

Los nucléidos primordiales, que aún se encuentran en la naturaleza son: U^{235} , U^{238} , Th^{232} , Ra^{226} , Rn^{222} y K^{40} . Ha desaparecido el nucléido primordial Np^{237} y los hijos de su cadena radiactiva.

En la naturaleza, existen cuatro cadenas de desintegración de elementos pesados, cuyos radisótopos de partida son el U^{238} (cadena del Uranio-Radio), el U^{235} , (cadena del Actinio), el Th^{232} y el Np^{237} (Figura 2) También hay otros radisótopos como el K^{40} , Tritio - H^3 -, Be^7 , C^{14} , etc., algunos resultado de la interacción de la radiación cósmica con los elementos de la atmósfera. Además, hay elementos radiactivos, procedentes de los reactores nucleares naturales que se formaron hace miles de millones de años, cuando la composición isotópica del uranio era diferente a la actual y se dieron determinadas condiciones geológicas. Estos últimos, dado el período de tiempo transcurrido, se han convertido, en su mayor parte, en isótopos estables. Su composición, y el lugar en que se encuentran, permiten deducir que proceden de la desintegración de otros elementos generados por fisión y activación.

¹ De acuerdo con la ecuación de decaimiento radiactivo, $A_T = A_0 / 2^T$, en la que A_0 es la cantidad inicial de radisótopo y A_T la cantidad que queda, al cabo de un tiempo T; resolviendo, resulta que $1 / 2^{30}$ es aproximadamente igual a 10^{-9} . Si el periodo de desintegración es mucho menor de este valor, el elemento será indetectable.

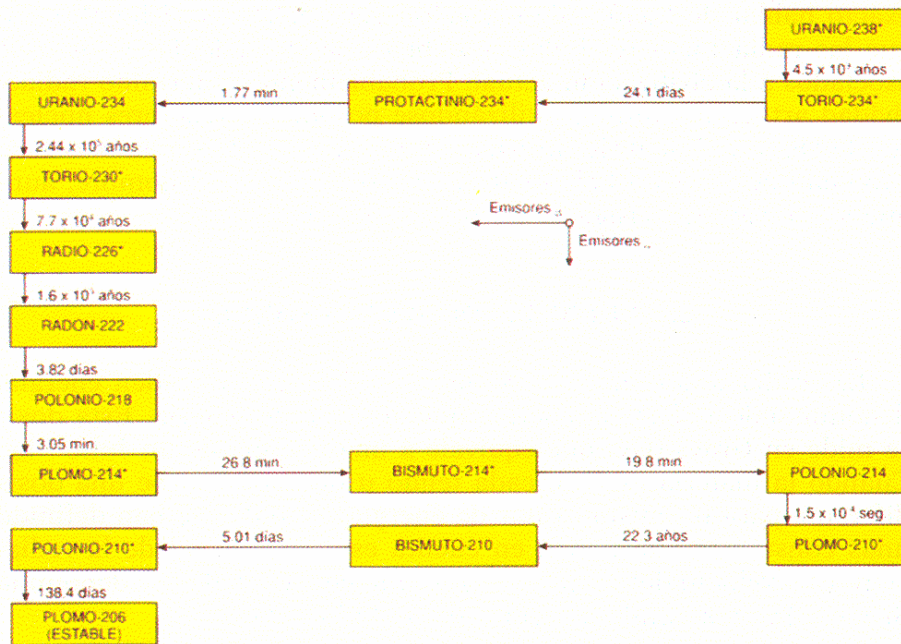


Figura 2

Un ejemplo, es el conjunto de reactores nucleares de Oklo, en Gabón, en los que se inició la fisión del uranio hace 1.800 millones de años, en una mineralización de uranio formada 200 millones de años antes. El fenómeno tuvo lugar cuando circuló agua sobre la mineralización, moderando los neutrones, lo que permitió la fisión del U^{235} , cuya composición en el uranio natural era del 3%, mientras que hoy día es del 0,7%².

La operación de ese conjunto de reactores, durante más de medio millón de años, dio lugar a algunas toneladas de productos de fisión y activación neutrónica, resultado de la fisión de unas 6 t de U^{235} .

² El periodo de semidesintegración del U^{235} es menor, en casi un orden de magnitud, que el U^{238} por lo que su proporción en el uranio natural disminuye más deprisa, con el tiempo.

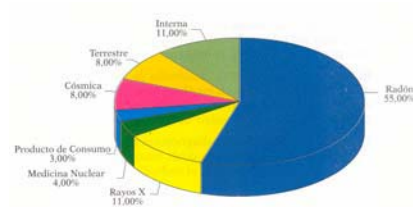
Esta generalmente aceptado el término radiactividad artificial, a pesar de que los elementos radiactivos pueden provenir, solamente, de las reacciones de formación del universo y la Tierra, o de la activación o fisión nuclear de radisótopos fisionables. Resulta más exacto hablar de fuentes de radiación generadas por el hombre, ya que las radiaciones recibidas se deben a las tecnologías y los usos asociados a la civilización actual. Probablemente, el término radiactividad artificial continúa utilizándose porque los reactores nucleares de Oklo se descubrieron hace unos 25 años y, hasta entonces, se suponía que la fisión había sido realizada solo por el hombre, aunque se preveía la existencia de reactores naturales.

2. FUENTES DE RADIACIONES

Las radiaciones, al interactuar con la materia, ceden energía, denominándose dosis la energía que absorbe la materia. Esta dosis se mide en Grays (Gy) que equivale a una energía de un Julio / kg. Cuando la materia es viva, cada tejido u órgano absorbe una dosis diferente para un mismo valor de energía recibido. Se han definido unas constantes que tienen en cuenta esta efectividad de la radiación. El producto del Gy por la constante de efectividad se denomina Sievert (Sv) y se mide, así mismo, en Julios / kg.

Las causas de exposición a la radiación para el hombre moderno, tienen cuatro orígenes fundamentales:

- Ocupacionales: relacionadas con los trabajadores del ciclo del combustible nuclear y con la población de las inmediaciones a las instalaciones nucleares y radiactivas: supone para la población total menos del 0,1% de la radiación total que se recibe.
- Uso y consumo de productos, por ejemplo, tabaco, debido a su contenido en polonio radiactivo, o bien otros productos, como plátanos, frutos secos, patatas, zanahorias, agua de bebida, etc., que toman la radiactividad del suelo de cultivo, o del camino por el que discurren (caso del agua) Su aportación media es del orden del 3% de la dosis total, sin



embargo, en el caso del tabaco, la dosis en algunas zonas de los pulmones, puede ser de hasta 160mSv.año.

- El ambiente en el que se desarrolla la vida a causa de la radiactividad contenida en los elementos de construcción (granito, cemento, arenisca, yeso, arcilla, etc.) Su aportación es también muy baja, del orden de 0,001%.
- El uso de los Rayos X para diagnóstico y la medicina nuclear, es responsable del 15% de la dosis total recibida por el hombre, correspondiendo el 11% al radio-diagnóstico y el 4% a la medicina nuclear.

En general todas las fuentes naturales, así como los gases contenidos en el aire, la radiación cósmica, etc., son responsables de las dosis de radiación recibidas por el hombre, estando representadas, en la figura 3 las dosis que recibe el hombre actual de fuentes naturales, y en la figura 4 la distribución total, considerando las fuentes debidas a aplicaciones de la Tecnología.

Cuando se habla del riesgo nuclear se pone el énfasis en el ciclo del combustible y se olvidan otras fuentes menos conocidas, que afectan en mayor medida a determinados colectivos, como es el caso de núcleos de población a gran altura sobre el nivel del mar, donde disminuye el blindaje de la atmósfera, frente a la radiación cósmica. O el de los habitantes en zonas circundantes a las plantas de producción de energía, por la combustión del carbón, la acumulación de radisótopos que supone para los suelos el abonado con compuestos fosfatados, el vivir en zonas

cuya radiactividad es particularmente alta por el contenido en elementos radiactivos del suelo (monacitas en la India, minerales de uranio en Poços de Caldas en Brasil, etc.), o como resultado de las propiedades del entorno vital. Por ejemplo, los esquimales, reciben unas dosis unas 35 veces mayores a las de otras poblaciones, por consumir carne de renos y caribús, que se alimentan de unos líquenes que concentran el Po^{210} . También, la población australiana recibe dosis 75 veces mayores, a través de la carne de ovino y canguro que se alimentan con forraje de suelos con contenidos de uranio superior al de otras zonas de la tierra.

El carbón, al igual que otras muchas rocas, contiene uranio en pequeñas cantidades. Una planta térmica de carbón de 1.000 megavattios eléctricos (Mwe) quema unos cuatro millones de t/año de carbón, que contiene entre 1 y 10 ppm de uranio y unas 2,5 veces más de torio. Una parte de estos elementos radiactivos, más sus descendientes de las cadenas de desintegración, junto al K^{40} que también contiene el carbón, salen por chimenea o se quedan en cenizas, expuestas a los agentes atmosféricos (viento y agua)

Teniendo en cuenta la cantidad de carbón que se quema en el mundo, se estima que el impacto de estas radiaciones pueden ser unas 100 veces mayor a las que corresponden al ciclo del combustible nuclear.

Por su parte, la roca fosfática, que se utiliza para producción de ácido fosfórico, base de los abonos fosfatados, contiene uranio, en proporciones que oscilan entre los 8 y 400 ppm, que se reparte entre el ácido fosfórico y los fosfoyesos resultantes del ataque sulfúrico de la roca. El abonado de los campos hace que se incremente, gradualmente, el contenido del suelo en radisótopos, ya que el ácido sulfúrico disuelve una gran parte del uranio contenido en la roca fosfática, así como algunos de sus hijos de la cadena de desintegración, mientras que el Ra^{226} permanece en los fosfoyesos y, en general, los elementos insolubles en forma sulfato.

Hay también fuentes de radiactividad, incorporadas al organismo, que aportan dosis apreciables. Así, el hombre tiene como componente de sus huesos potasio y, por tanto, K^{40} que es uno de los nucléidos primordiales. Una persona de 70 Kg tiene en sus huesos 140 g de potasio e, ineludiblemente $3,7 \cdot 10^3$ Bq (0,1 uCi) de K^{40} . Este elemento, aporta a

las dosis naturales 0,2 mSv/año en gónadas y 0,15 mSv/año en huesos, por desintegración beta con una energía de 1,3 MeV.

3. APLICACIONES DE LA RADIATIVIDAD

Cuando Becquerel descubrió la radiactividad, de forma fortuita, a la espera de un día soleado, después de varios nublados, para realizar ensayos de "fosforescencia", no podía imaginarse el impacto que la tecnología derivada de este fenómeno físico, llegaría a tener medio siglo después.

En efecto, en 1.945 tuvieron lugar las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki. Esta forma de iniciar sus aplicaciones, le creó una imagen pública de tecnología peligrosa y negativa, que no se ajusta exactamente a la realidad. El uso de la radiactividad ha tenido y tiene unos impactos positivos en la salud y la vida humana que no están suficientemente valorados, social, económica e, incluso, científicamente.

Entre sus diversas aplicaciones hay que resaltar sus usos en farmacia, medicina, producción de energía eléctrica, industria, investigación, desinfección y conservación de alimentos, como los más importantes.

Durante el desarrollo de las investigaciones que permitieron conocer el nuevo fenómeno físico, se construyeron fábricas en las que se producían sales de Radio²²⁶ empleadas, fundamentalmente, con fines diagnósticos y terapéuticos, pues, desde el principio se inyectaron sales diluidas de Ra, para atajar algunas enfermedades.

En los años 1.940-1.950, se vendía en Alemania crema de dientes con Th²³², para lograr encías sanas y en Francia forraje para ganado con Ra²²⁶ para mejorar su salud (Figuras 5 y 6) y hasta bien entrados los años 1970, se usaba el uranio natural, y empobrecido, como componentes de la porcelana para prótesis dentales.

El devenir de la Ciencia y la Tecnología ha permitido que las aplicaciones de la radiactividad, hayan reportado unos servicios muy

positivos a la humanidad. Pero, también se ha descubierto que la radiactividad puede tener impactos negativos sobre los seres vivos y sobre la salud presente y futura en el planeta Tierra. El debate que tiene planteado la opinión pública es determinar si los impactos positivos dominan sobre los negativos, o al contrario. Los partidarios y detractores no se ponen de acuerdo, por lo que parece de interés pasar revista a las diversas aplicaciones que tiene la radiactividad en la sociedad actual, que reportan beneficios sociales, y a los impactos negativos de su utilización, es decir, sin las medidas de protección adecuadas y en caso de accidente.

Entre las diferentes aplicaciones de la radiactividad, la producción de energía es, con gran diferencia, la que mayor cantidad de elementos radiactivos maneja; sin embargo, desde el punto de vista de las dosis a los individuos, suelen tener más importancia las restantes aplicaciones pues, por ejemplo, los accidentes con fuentes radiactivas, encapsuladas o no son, relativamente, frecuentes.

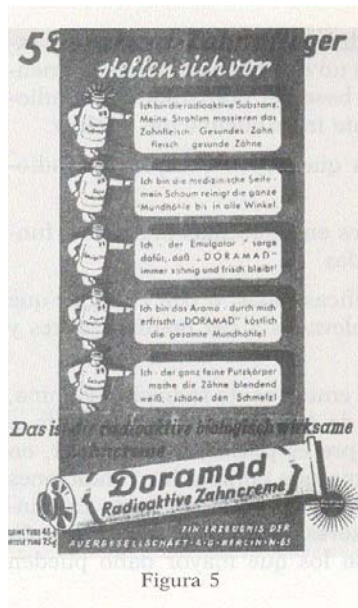


Figura 5



Figura 6

3.1. FARMACIA Y MEDICINA

La aplicación de la radiactividad a promover la salud humana ha tenido un valor añadido muy importante, pues no existen alternativas a su empleo, que proporcionen resultados comparables, en tiempo, cuantía y precisión.

De las diferentes formas de empleo de la radiactividad, en la salud humana, las más significativas son sus aplicaciones a la farmacocinética, la fabricación de radiofármacos para radiodiagnóstico y la radioterapia.

3.1.1. *Farmacocinética*

En el desarrollo de fármacos, se aprovecha la radiactividad de ciertos radionucleidos para establecer las cuatro bases cinéticas esenciales de esta disciplina: absorción, distribución, metabolismo y excreción, ya sea en un cuerpo vivo o en un determinado compartimento. Para ello se "marca" la molécula base del preparado, con radisótopos que puedan medirse mediante instrumentación nuclear.

Las condiciones más importantes que deben cumplir los radisótopos son:

- Que sean fácilmente insertables en moléculas orgánicas, fundamentalmente, hidrocarbonadas
- Que tengan actividades específicas bajas, o con energías que no provoquen tasas de dosis elevadas a sus manipuladores y operadores.
- Que sean, fundamentalmente, emisores de radiación gamma, es decir, evitar los emisores de partículas (emisores alfa o beta); esta condición no siempre es posible, al no existir, en algunos casos, el emisor gamma que cumpla las condiciones requeridas; en esos casos, se utilizan emisores beta. En ningún caso deben utilizarse emisores alfa, ya que, por el tamaño de las partículas emitidas, son los que mayor daño pueden causar a los tejidos.

- Que sus períodos de desintegración no sean muy elevados, pero tampoco hipercortos, pues los ensayos de laboratorio, o la dosificación a un enfermo, precisan tiempos de actuación de horas, o días.

Desde el punto de vista químico, los radisótopos ideales son el C y el H, pues son los componentes fundamentales de las cadenas hidrocarbonadas. Se usan el C^{14} y el H^3 , prácticamente en todos los casos. Son emisores β puros, con energías relativamente bajas, del orden del 0,2 y 0,02 MeV y con períodos de desintegración de 5.730 y 12,3 años, respectivamente. El período de desintegración del C^{14} resulta excesivamente largo, pero el del resto de los radisótopos del C varía de algunos minutos a milisegundos, por lo que no son adecuados para su utilización en farmacocinética. Estos radisótopos garantizan las mismas propiedades farmacogenéticas del principio activo durante la fase de investigación.

Durante el desarrollo, el procedimiento de trabajo con los radisótopos, es el habitual en farmacocinética, adecuándose los métodos analíticos a sus propiedades físicas. Así, las muestras de sangre se toman, de forma programada, mediante un catéter en la vena yugular, o en la arteria abdominal. Para determinar el contenido en radisótomo y, por tanto de fármaco en plasma, se centrifuga, para separarlo de la sangre, y se analiza mediante contaje gamma, previa su mezcla con un líquido escintilador adecuado, normalmente mezclas de tolueno y xilenos. La cantidad necesaria es muy pequeña, unos 10 ul. Una correlación simple entre el número de cuentas, en la unidad de tiempo, y la concentración de fármaco, resuelve el análisis.

Para establecer el balance global, se analizan orina y heces y para estudiar su distribución se realizan autorradiografías de tejidos y órganos de animales, sacrificados en tiempos fijados previamente, así como tomografías.

Al final del ensayo, se puede hacer, también, autorradiografía y tomografía de cuerpo entero, determinando la distribución cuantitativa.

Todas las aplicaciones de las radiaciones suelen producir residuos, excepto cuando la fuente radiactiva está encapsulada, en cuyo caso la

propia fuente se convierte en residuo cuando pierde la actividad necesaria para desarrollar su función.

En las aplicaciones de los radisótopos a la farmacocinética, los residuos que se generan son las propias moléculas marcadas, así como las cobayas que se utilicen en los ensayos. La gestión de estos residuos puede ser la combustión en un incinerador adecuado, dado que la radiactividad específica y la energía de las radiaciones involucradas, no justifican un tratamiento más complejo.

3.1.2. Radiofármacos

Son compuestos radiactivos utilizados para la diagnosis y el tratamiento terapéutico de enfermedades humanas. En medicina nuclear, el 95% de los radiofármacos se utilizan para diagnóstico y solo el 5% para tratamiento terapéutico.

Los radiofármacos no tienen, en general, efecto farmacológico ya que suelen utilizarse en cantidades trazas. Un radiofármaco puede ser un radisótomo, como el Xe^{133} , o compuestos marcados, tales como una proteína iodada con I^{131} o compuestos marcados con Tc^{99m} . A estos productos, además de radiofármacos, se les suele denominar radiotrazadores, agentes para diagnóstico y trazadores marcados.

La diferencia entre los productos radioquímicos y los radiofármacos está en que los primeros no pueden administrarse a los humanos, por no ser estériles ni carecer de pirogenicidad, propiedades que han de tener los radiofármacos.

Al igual que sucede en farmacocinética, el radiofármaco ha de ser fácilmente detectable por instrumentación nuclear y las dosis de radiación, a operador y paciente, ha de ser mínima.

El radiofármaco ideal debe cumplir las condiciones, análogas a su uso en farmacocinética:

- Que tenga un proceso de producción sencillo y barato.
- Que el período de semidesintegración del radisótomo sea corto y que la vida media efectiva del radiofármaco sea igualmente corta, aunque suficiente para completar el estudio en cuestión.
- Que no emitan partículas, es decir, radisótopos emisores gamma, fundamentalmente, ya que las partículas, sean generadas por emisores alfa, o beta, siempre causan daño a los tejidos. En un gran número de aplicaciones se usa el I^{131} , que es emisor beta, al no existir un emisor gamma que pueda sustituirlo.
- Que sea muy selectivo, para fijarse en el órgano o tejido objeto de estudio, ya que si no es así, irradiará otros órganos o tejidos de forma innecesaria.

Los radiofármacos suelen utilizarse para diferentes ensayos en medicina nuclear; algunos cumplen solo una parte de las condiciones necesarias, por lo que, siempre es necesaria la investigación y desarrollo de otros nuevos, más específicos, y que mejoren la diagnosis.

En el diseño de un nuevo radiofármaco, deben plantearse las siguientes cuestiones: que información se necesita obtener del estudio, como formularemos el nuevo producto, que complejidad presenta el procedimiento de preparación y que resultados dará en los ensayos clínicos específicos.

Para definir el radiofármaco más adecuado para un ensayo determinado, resulta de gran utilidad conocer el mecanismo de fijación en el órgano o tejido en el que ha de localizarse, así como su participación en la función fisiológica de ese órgano. Por ejemplo, no es lo mismo evaluar el estado funcional del hígado, donde el radiofármaco ha de ser compatible con los hepatocitos, que determinar su situación estructural, para lo que podría utilizarse un radiofármaco coloidal, que será eliminado por los fagocitos del hígado.

Cada radiofármaco utiliza uno o más de los siguientes mecanismos de fijación en órganos o tejidos: difusión pasiva, intercambio iónico, bloqueo capilar, fagocitosis, transporte activo, eliminación celular, metabolismo, reacción con el receptor, fijación compartimental y formación de complejos antígeno - anticuerpo. El conocimiento del mecanismo dominante es el primer paso para diseñar el radiofármaco más adecuado.

El siguiente paso, sería el conocimiento de las propiedades físicas y químicas del compuesto elegido y de los reactivos necesarios. Se ha de preparar un procedimiento experimental claro y preciso, el método ha de ser reproducible, simple y no ha de alterar la propiedad deseada del compuesto marcado. Así mismo, deben definirse las condiciones óptimas de preparación (temperatura, relaciones molares, pH, potencial iónico en general) y un procedimiento de control de calidad.

Una vez formulado el radiofármaco, deben realizarse ensayos clínicos, para evaluar su eficacia, en animales y después en humanos, respetando estrictamente las regulaciones aplicables.

Hay un cierto número de factores que han de considerarse antes, durante y después de la preparación: compatibilidad entre reactivos, estequiometría necesaria, polaridad y tamaño de la molécula (pesos moleculares mayores de 60,000 pueden presentar dificultades para su filtración por los riñones), reacciones con proteínas, solubilidad, estabilidad, tanto in vitro como in vivo, y con variaciones de temperatura, pH, luz, etc. y, por último, biodistribución.

3.1.3. Aplicaciones al Diagnóstico

Los radisótopos se aplican al diagnóstico mediante dos métodos: por análisis de centelleo líquido y aprovechando su propiedad de generar imágenes, por autorradiografía. En el caso del centelleo líquido el análisis puede realizarse "in vitro" e "in vivo", sin generación de imágenes. El segundo solo puede realizarse "in vivo".

Dentro del primer grupo de aplicaciones, puede citarse, el radioinmunoanálisis (RIA), que se emplea intensivamente para determinar hormonas, enzimas, antígenos y otros componentes en cantidades mínimas (10^{-9} a 10^{-12} M) en plasma humano, para determinar condiciones varias de enfermedades. El principio general del método, tanto en sistemas inmunes como no inmunes, es el análisis de reacción competitiva.

El RIA se basa en la formación del complejo antígeno-anticuerpo y utiliza el principio de la dilución del radisótomo. El procedimiento de medida, por contaje de radiactividad, permite llegar a medir valores, inalcanzables para el análisis químico.

Otra aplicación importante es la medida del volumen de sangre mediante la dilución, cuantificando, después, la seroalbúmina marcada con I^{125} o los hematíes marcados con Cr^{51} .

Respecto al segundo grupo de aplicaciones, las técnicas para diagnóstico han de desarrollarse necesariamente *in vivo*, mediante estudio de imágenes; entre ellas cabe destacar las aplicables a órganos humanos diversos; a continuación se citan los más importantes, seguidos entre paréntesis, por los radisótopos corrientemente utilizados: cerebro (Tc^{99m} , I^{123} , F^{18}), tiroides (I^{131} , I^{125} , I^{123} , Tc^{99m}), pulmones (Xe^{133} , Xe^{127} , Kr^{81m} , Tc^{99m}), hígado (I^{131} , Tc^{99m} , Ga^{67}), páncreas (Se^{75}), riñón (I^{123} , I^{131} , Tc^{99m}), esqueleto (Tc^{99m}), médula ósea (In^{111}), corazón (Tl^{201} , Tc^{99m} , Rb^{82} , N^{13}), etc. El radisótomo ha de estar en la forma química adecuada (pertecnatato, yoduro, cloruro, citrato, gluceptato, con complejantes diversos, en forma de aerosoles o nebulizadores, etc.), y su gammagrafía una vez en el compartimento -órgano- adecuado, permite visualizar su anatomía y fisiología.

3.1.4. Aplicaciones terapéuticas

La terapia mediante radisótopos, aprovecha el efecto destructivo de la radiación, controlándola para destruir solo aquellas células que causan la enfermedad y las menos posibles sanas.

Como ejemplos pueden citarse la utilización de I^{131} para tratamiento del hipertiroidismo y del cáncer de tiroides, de P^{32} para el tratamiento de la policitemia y la leucemia. Estos procedimientos terapéuticos precisan la ingesta de los radisótopos, en la forma compuesta adecuada.

Hay otros procedimientos, fundamentalmente para tratar el cáncer, en los que se utilizan fuentes externas de radiación, como irradiadores de Co^{60} y Cs^{137} . Sin embargo, los problemas asociados a los radisótopos, y las nuevas tecnologías desarrolladas, particularmente en el campo de los aceleradores de partículas, han hecho que estos equipos hayan desplazado, en muchos casos, a las fuentes encapsuladas. La ventaja fundamental que presentan es la ausencia de radiaciones cuando no están en operación, análogamente a lo que ocurre con los tubos de rayos X. Es muy importante, como en todo aparato en el que se maneja un fenómeno físico, calibrarlo periódicamente para estar seguro de que las dosis suministradas son, realmente, las establecidas.

La terapia es una utilización de los radisótopos, que se inició al poco del descubrimiento de la radiactividad. Se basa en los efectos de las radiaciones en la materia viva. Por ejemplo, en caso de carcinomas se utilizan dosis de radiaciones altas, para destruir las células cancerosas. Al principio, se utilizó Ra^{226} , construyéndose en forma de aguja, para clavarla en el centro del foco canceroso, y así destruir las células enfermas. Posteriormente, se refinó la técnica, de manera que utilizando radisótopos emisores gamma, con gran energía, se colimaba la radiación, aplicándola directamente sobre la zona enferma. Los radisótopos utilizados suelen ser el Cs^{137} y el Co^{60} .

3.2. PRODUCCION DE ENERGIA

El primer reactor de producción de electricidad que se conectó a la red fue el de Calder Hall, en el Reino Unido, en 1.956. La producción electronuclear tuvo un crecimiento muy rápido, llegando a suministrar, en

los años 80, el 17% del consumo mundial de electricidad. Después, debido a la oposición pública y a las altas inversiones necesarias, entre otras causas, se han construido pocos reactores nucleares. Se ponen en marcha reactores de potencia en Corea, Taiwan, China e India, es decir, en países en desarrollo, con crecimientos de consumo eléctrico altos y en los que las empresas tienen asegurada la venta y el precio del kWh. También se vienen proyectando y construyendo en Rusia, en los antiguos países de la URSS y en Japón. Finlandia lleva algunos años planteándose la construcción de una tercera central nuclear y parece decidida a hacerlo.

En los países desarrollados, el peso de la energía electronuclear sigue siendo importante, aunque en los últimos años ha disminuido. A pesar de esto, los 438 reactores que funcionan en el mundo, han producido en el año 2000, el 75% de la electricidad en Francia, 58% en Bélgica, 47% en Suecia, 36% en Japón, 31% en Alemania, 31% en España, 29% en Reino Unido, 20% en EEUU, etc.

La producción de energía eléctrica, mediante reactores de fisión nuclear, es un procedimiento de producción térmico, en el que se aprovecha la energía de la fisión para calentar un fluido, generalmente agua o CO₂, que circula a través del núcleo del reactor actuando como refrigerante.

El aprovechamiento de la energía de fisión para producir calor y, por tanto, electricidad, se basa en la propiedad que tienen el uranio, y otros elementos radiactivos, como el Pu²³⁹ y el Th²³² (tras una reacción nuclear, previa) de fisionarse (partirse, romperse) por el impacto de un neutrón; además de los productos de fisión, se generan más neutrones, que pueden fisionar otros núcleos de elemento fisil. A este proceso se le denomina reacción en cadena, y al ser autosostenido, se puede utilizar para aprovechar la energía de fisión que es de 200 MeV por átomo (compárese con los 4 eV que se obtienen por la combustión de un átomo de C¹²); los productos de fisión, son elementos que conjuntamente suman el peso atómico del elemento fisionado, menos una pequeña cantidad de masa, transformada en energía, de acuerdo con la ecuación de Einstein (Figura 7).

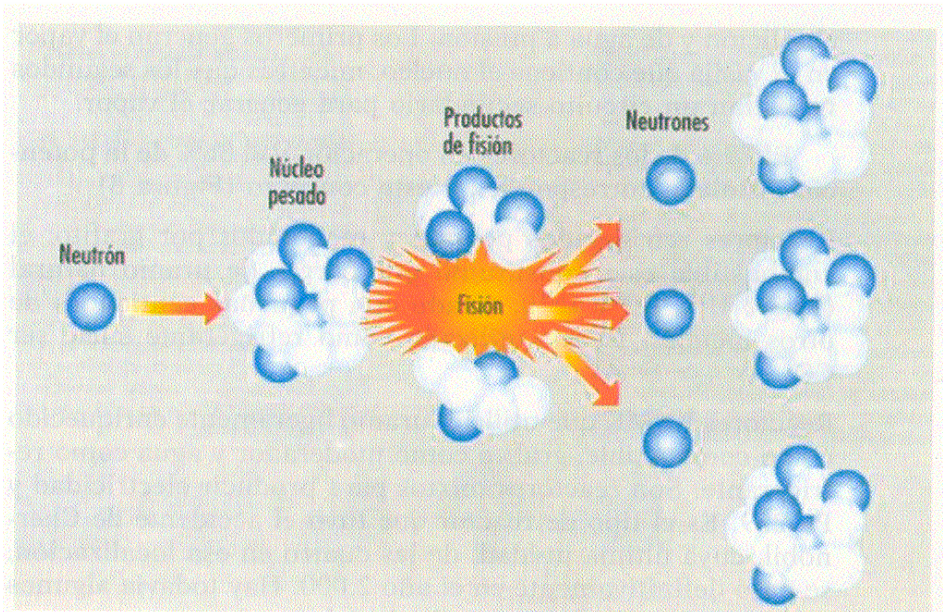


Figura 7

La fisión puede realizarse con neutrones rápidos, de alta energía, o neutrones lentos, térmicos, de baja energía; los neutrones, según se crean, pueden moderarse (convertirse en térmicos), haciéndolos interactuar con un moderador. Los moderadores más utilizados son grafito, agua, agua pesada, etc.

Para que se produzca la reacción en cadena, es necesario que el conjunto fisionable sea crítico, es decir, que tenga una masa y diseño determinados ya que, si no es en estas circunstancias, la fuga de neutrones puede impedir la reacción en cadena.

Los reactores de potencia, utilizados hoy en día, son de varios tipos:

- LWR, acrónimo inglés de los reactores de agua ligera. Utilizan como combustible dióxido de uranio enriquecido en U^{235} desde el 0,7% en que se encuentra en la naturaleza, hasta valores del 2 al 5%. El

elemento fisiónable es el U^{235} . El U^{238} , por captura neutrónica, produce Pu^{239} , que también se fisióna con neutrones lentos.

Estos reactores utilizan el agua como moderador y refrigerante, y según la forma de operación pueden ser de agua en ebullición y de agua a presión. Los primeros generan el vapor en la vasija que contiene el núcleo, mientras que los segundos necesitan un circuito secundario para generar el vapor.

El 79% de los reactores en operación y el 86% de la potencia instalada corresponden a este concepto (Figura 8)

- Reactores refrigerados por gas y moderados por grafito: el combustible está constituido por barras de uranio natural (99,3% U^{238} , 0,7% U^{235}), aleado con pequeñas cantidades de otros metales. El gas utilizado como refrigerante suele ser CO_2 .
- Reactores RBMK, que utilizan uranio ligeramente enriquecido, como combustible, grafito como moderador y agua como refrigerante. Son reactores mixtos para producir electricidad y $Pu-239$. Es el tipo de reactor que tuvo el accidente de Chernobil, cuya última unidad, de las cuatro en esa localización, se paró definitivamente en el año 2.000. Hay todavía algunos reactores, en operación, en Rusia y Lituania.
- Reactores CANDU, utiliza como combustible dióxido de uranio, ligeramente enriquecido, y agua pesada como moderador y refrigerante.
- Reactores de alta temperatura, para conseguir un rendimiento térmico mayor, trabajando con el gas refrigerante a unos $1000^{\circ}C$. Existían dos reactores en operación ya parados, en EE.UU. y Alemania. Hace poco se han iniciado estudios con un reactor, trabajando con ciclo del Th^{232} , análogo al que operaba en Alemania, es decir, con el combustible en forma de bolas y operación en lecho móvil. Su objetivo es, además de producir energía, transmutar ciertos productos de activación obtenidos en reactores de agua ligera, para disminuir la radiotoxicidad y el período de decaimiento de los residuos de alta radiactividad.
- Reactores rápidos, el combustible está constituido por PuO_2 , refrigerado por sodio líquido; trabaja con neutrones rápidos y cuenta con una cubierta de óxido de uranio, de manera que el U^{238} se

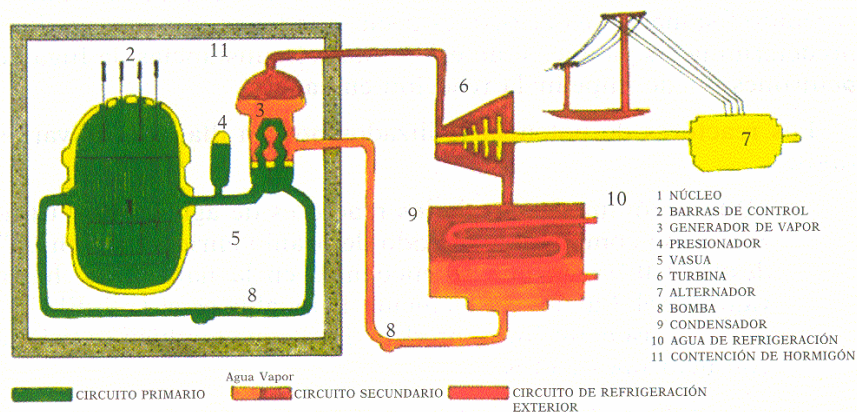


Figura 8

transforma en Pu^{239} por captura de los neutrones que escapan del núcleo; al generar nuevo combustible, es capaz de multiplicar por casi 75 la cantidad de combustible nuclear (uranio) existente en la tierra; por esta razón se llaman también reactores reproductores. Problemas técnicos han dado al traste con estos reactores, del que llegaron a funcionar cinco unidades, de las que solo se mantienen dos en operación (en Francia y Japón), ligados, fundamentalmente, a tareas de investigación.

3.3. INDUSTRIA E INVESTIGACION

En las actividades industriales, los radisótopos se utilizan, normalmente como fuentes encapsuladas, en muchas aplicaciones. Así, por ejemplo, se utiliza Co^{60} y Cs^{137} en gammagrafía industrial; y para medir niveles en grandes tanques, en el llenado de refrescos, en el control de espesores en la fabricación de papel, gammagrafía de soldaduras, etc.

Su gestión, según el período de semidesintegración de la fuente utilizada, se realiza como residuo de vida larga, o vida corta, siempre

como baja y media actividad, dado que las cantidades que se utilizan son, generalmente, pequeñas.

La inclusión de radisótopos en los pararrayos se inició en Estados Unidos, en los años 1.920, y ha sido un uso muy polémico. Su objetivo era aumentar la efectividad para atraer rayos, aprovechando el campo de ionización creado a su alrededor, por efecto de la radiación. La realidad no fue así, pues la ionización estaba limitada a un radio de un metro, que es muy poco.

Posteriormente, las recomendaciones sobre la minimización de dosis a las personas, condujeron a su retirada, o su control.

Los radisótopos que se utilizaron, para los pararrayos fueron, en más de un 95% Am^{241} y, en pequeñas proporciones, Sr^{90} , C^{14} y Ra^{226} .

Hay multitud de aplicaciones de los radisótopos, en la investigación científica y tecnológica y, en todos los casos, se aprovechan sus propiedades, radiactivas para detectarlos por procedimientos más rápidos y baratos, que el análisis convencional como se ha comentado en su aplicación al estudio y desarrollo de fármacos.

Todos los productos utilizados en estas aplicaciones, incluso las cobayas utilizadas son residuos radiactivos.

3.4. IRRADIACIÓN DE ALIMENTOS

Es un procedimiento de conservación que permite alargar la vida disponible y comercial de los alimentos y aumentar sus propiedades higiénicas y sanitarias.

Mediante la aplicación de las radiaciones a los alimentos, se pueden conseguir tres objetivos: eliminar los organismos patógenos que contengan, para preservar la salud humana, neutralizar los insectos, para evitar epidemias y plagas, e incrementar el tiempo que se conservan frescos, para aumentar su periodo de comercialización y disponibilidad.

Las enfermedades más comunes, transmisibles por los alimentos, son las de origen bacteriano, las causadas por las toxinas producidas por las bacterias, las víricas y las parasitarias. Entre las primeras se

encuentran: salmonelosis, listeriosis, shigelosis, gastroenteritis y cólera. Entre las provocadas por toxinas están: estafilococosis, botulismo y gangrena gaseosa. Las provocadas por virus son: hepatitis y encefalopatía bovina espongiiforme. Por último, de entre las enfermedades relacionadas con parásitos, pueden citarse: entamebiasis, toxoplasmosis, ascaridiasis, triquinosis y helmintiasis.

Estas enfermedades pueden ser transmitidas por el agua o alimentos como las carnes de vaca, pollo, cerdo, pescado, huevos, helados, comidas preparadas, productos lácteos, alimentos enlatados, embutidos, hierbas, especias, etc. Es decir, los alimentos pueden ser transmisores de un gran número de microorganismos patógenos que llegan a ellos a través del agua, durante el proceso de manipulación o porque parasitaba al animal vivo.

Los microorganismos patógenos, pueden ser eliminados o neutralizados en los alimentos por diferentes procedimientos, como congelación, tratamiento térmico, envasado a vacío o en atmósfera inerte, adición de productos químicos, irradiación, etc. La irradiación presenta, entre todos ellos, ventajas ya que, puede aplicarse a un gran número de productos y en condiciones muy variadas. Así, pueden irradiarse alimentos que ya han sido enlatados, precocinados, envasados a vacío o congelados, lo que reduce extraordinariamente el riesgo de contaminación o reinfeción.

La irradiación causa, además, la muerte o esterilización sexual de los insectos, previniendo las pérdidas que pueden causar durante el almacenamiento prolongado de grano de cereal, frutos secos, harina, legumbres, etc., evitando la adición de insecticidas. También impide la propagación de plagas ya que, esteriliza también los huevos y larvas de insectos.

Como tecnología de conservación, la irradiación inhibe o retrasa los mecanismos de germinación y maduración de productos como patatas, cebollas, batatas, frutas en general, sustituyendo o complementando tratamientos químicos y físicos.

La irradiación ha de efectuarse con tasas de dosis establecidas experimentalmente, para no provocar efectos no deseados, entre los pueden citarse:

- Cambios organolépticos, ya que la radiación puede afectar a la calidad de los alimentos, a través de procesos combinados de rotura de moléculas orgánicas y reacciones posteriores de oxidación de la mioglobina y los ácidos grasos, dando lugar a decoloraciones, aparición de sabores rancios y olores desagradables, es decir, modificando sus propiedades. El ozono generado por las radiaciones, a partir del oxígeno presente, puede también producir esos cambios. Para reducirlos en lo posible e, incluso, evitarlos es necesario controlar las variables del proceso, como la tasa de dosis aplicada, temperatura y atmósfera presente (oxígeno, nitrógeno, vacío, etc.)

Pérdidas de vitaminas, particularmente A, y en menor proporción B₁ y C. Al igual que en el caso anterior, la fracción de pérdida depende de los valores de las variables en juego y además, esa fracción no es diferente de la que se pierde con otros procesos de conservación.

- Creación de radicales libres, por efecto de la radiólisis, produciéndose recombinaciones posteriores. Se estima que se rompe un enlace de cada 10⁵, es decir, una cantidad pequeña, comparable a otros procesos de conservación.
- Por último hay que señalar la incapacidad de la irradiación para eliminar enzimas o toxinas. Para las primeras, el tratamiento térmico es más efectivo, aunque la combinación de ambas, radiación esterilizante con desactivación térmica de enzimas endógenas, da lugar a productos inalterables que no precisan refrigeración.

La radiación es útil para reducir las bacterias presentes en el alimento, previniendo entonces la generación de toxinas.

La irradiación de alimentos se viene estudiando casi desde el descubrimiento de la radiactividad. Ya en 1896 se sugiere su uso para destruir microorganismos en alimentos; en 1905 se registra la primera patente para irradiar cereales; en 1929 se ensaya el primer prototipo para irradiar hojas de tabaco y en 1957 se inicia en Alemania la irradiación

comercial de alimentos, aunque con corto éxito, pues un año después se prohíbe por ley.

Las dosis necesarias para irradiar alimentos están perfectamente establecidas, para conseguir el objetivo propuesto, evitando en lo posible las desventajas del procedimiento. Así, se utilizan dosis bajas, menores de 1 kGy, para inhibir la germinación, esterilizar insectos, así como sus huevos y larvas, destruir parásitos y retrasar el proceso de maduración de frutas. Las dosis medias, entre 1 y 10 kGy, reducen las poblaciones de bacterias, mohos y levaduras y previenen la formación de tóxicos debidos a organismos patógenos. Las dosis altas, entre 10 y 45 kGy, destruyen o reducen los organismos patógenos y esterilizan los alimentos envasados, precocinados y congelados.

Cuando se irradian alimentos envasados es importante conocer la resistencia del envase frente a las radiaciones. Estos envases suelen ser de polímeros y se han clasificado en degradantes, cuando sufren roturas de enlaces y pérdida de propiedades mecánicas, y no degradantes, que no solo no pierden propiedades mecánicas si no que, incluso, parecen mejorar, efecto que se atribuye a la unión de cadenas poliméricas adyacentes. El primer tipo de polímeros incluye al poliisobutileno, politetrafluoretileno, policloruro de vinilo y celulosa; como es natural, no es recomendable utilizar esos polímeros en envases si se prevé irradiar. El segundo tipo de polímeros, incluye al polietileno, polipropileno y poliestireno.

Esta tecnología de conservación está muy implantada en América. En Europa, mientras Francia, Bélgica y Holanda permiten la irradiación de numerosos productos, Alemania no lo permite e Inglaterra solo en casos excepcionales. España fue pionera en la legislación, pues ya el código alimentario de 1967 autorizaba la irradiación, entre otros procedimientos, para la conservación de alimentos, aunque posteriormente no fue plenamente utilizado o, al menos, de la manera que el decreto hacía prever. España cuenta hoy día con dos instalaciones de irradiación para la esterilización de material médico y quirúrgico, y se

empieza a pensar en irradiar hierbas y especias, para la eliminación de gérmenes.

Probablemente su baja utilización se deba a las connotaciones negativas que tienen, para la población, las radiaciones y su desconocimiento de la diferencia entre contaminación e irradiación. El hecho es que, incluso en los países en los que se utiliza para conservar alimentos, como es en EE.UU., la venta de estos productos se realiza en áreas comerciales especiales y con etiquetado específico.

La irradiación es un procedimiento de conservación, suplementario al frío, y evita la adición de algunos gases tóxicos (óxido de etileno, óxido de propileno, etc.) Desde luego, no quedan restos de radiactividad después de la irradiación, como no quedamos radiactivos después de una radiografía.

Se cree que la utilización generalizada de esta tecnología es cuestión de tiempo e información del público. Hoy día, al menos 37 países irradian alimentos y se venden en 28, desarrollados y en vías de desarrollo. En la UE es habitual irradiar los alimentos para enfermos inmunosuprimidos, en Finlandia, Reino Unido y Holanda, ya que se reduce considerablemente el riesgo de infección externa y, por tanto, de mortalidad.

3.5. RESIDUOS RADIATIVOS

En cualquiera de las utilizaciones de los radisótopos se generan residuos radiactivos, que son cualquier material de desecho, para el que no se prevé una utilización posterior, que esté contaminado con radisótopos, en cantidades superiores a las definidas como radiactivo por la autoridad competente, en materia de protección radiológica.

Esta definición, compleja, se debe a que, como ya se ha comentado, la radiactividad natural está tan extendida que, incluso, el ser humano contiene radiactividad. Por ello, es necesario definir valores, por debajo de los cuales un material puede usarse o gestionarse como no radiactivo, desde el punto de vista de la protección de las personas y el ambiente.

La gestión de los residuos es el conjunto de operaciones, técnicas y administrativas, que permiten aislarlos para que no causen impacto a las personas, ni al ambiente. La gestión de estos residuos se lleva a cabo según sus características radiactivas. Así, se dividen en residuos de vida corta y de vida larga, según el tipo de radisótopos que contienen.

Convencionalmente, se consideran de vida corta, y baja radiactividad, a los que contienen radisótopos con períodos de semidesintegración iguales o menores a 30 años y su actividad específica es tal, que no generan calor apreciable, por efecto de su desintegración. Este tipo de residuos son el 95% del total y, a su vez, el 95% de ellos se generan en la operación, mantenimiento y desmantelamiento de los reactores nucleares de potencia y el resto en las aplicaciones de los radisótopos a la farmacia, medicina, industria e investigación.

Por su parte, los residuos de vida larga y alta radiactividad, son los que contienen radisótopos con períodos de desintegración mayores de 30 años y que tienen una actividad específica alta, de forma que generan calor por efecto de la desintegración.

Para cada tipo de residuos se ha desarrollado un sistema de gestión diferente. Así, para los de vida corta se utilizan, con gran frecuencia, instalaciones de almacenamiento superficial con barreras de ingeniería. El tipo de radisótopos que contienen, permite asegurar que, en un período máximo de 300 años la radiactividad del conjunto habrá decaído suficientemente, por lo que, en ese momento, podría dedicarse a cualquier uso el emplazamiento del almacenamiento. Es decir, la gestión consiste en aislar los residuos de la biosfera el tiempo suficiente, para aprovechar su propiedad de convertirse en elementos inactivos, por efecto de la desintegración radiactiva.

Para los residuos de vida larga, que constituyen el 5% del total, se ha desarrollado un procedimiento de aislamiento análogo, pero realizado a profundidades de 500 a 1.000 metros en formaciones geológicas adecuadas, que permiten garantizar su aislamiento durante mucho más tiempo.

En EE.UU. ha iniciado la operación un almacenamiento en una formación salina (WIPP, Waste Isolation Pilot Plant) para los “residuos de defensa”, que son los procedentes del desarrollo y fabricación de armas nucleares, que contienen transuránidos, que son de vida larga. Este almacenamiento, fue autorizado en 1999 e inició la recepción de residuos un año después. Está situado en Carlsbad, Nuevo Méjico.

Los criterios de seguridad y protección que suele fijar la autoridad competente en estas materias, para la operación de los almacenamientos, garantizan que las exposiciones potenciales a las personas o el posible impacto al ambiente, tanto en condiciones de operación como en accidente, no son significativas y, de hecho, serían en todo caso cientos de veces inferiores, a las que hoy en día se están recibiendo, de forma natural, por el hecho de vivir sobre la Tierra.

La oposición del público a la gestión de los residuos, por los procedimientos descritos, ha llevado a los gobiernos a potenciar otros procedimientos complementarios de gestión; así, hoy día se investiga la transmutación de los radisótopos, por bombardeo con aceleradores de partículas, para convertirlos en otros con menores períodos de desintegración e, incluso, no radiactivos. Si estos desarrollos dieran resultado, se conseguiría disminuir la radiotoxicidad de los residuos de vida larga, con lo que, el tiempo de espera para su decaimiento, podría disminuir en algunos órdenes de magnitud.

4. INFLUENCIA DE LAS RADIACIONES SOBRE LA MATERIA VIVA

La Tierra contiene desde su formación elementos radiactivos, razón por la que el hombre ha estado expuesto, durante su evolución sobre el planeta, a las radiaciones ionizantes. De hecho, cuanto más nos remontemos en la antigüedad, mayores serían las dosis que se recibían, ya que el fondo radiactivo natural ha ido disminuyendo, con el tiempo, a causa del decaimiento radiactivo. Además, la civilización actual utiliza la radiactividad en aplicaciones diversas, que dan lugar a que el hombre reciba dosis adicionales, como resultado de esas aplicaciones.

Las radiaciones emitidas por los radisótopos, al desintegrarse, son ionizantes, e interaccionan con la materia, de manera que producen cambios y modificaciones en su composición y estructura. Su energía y tipo de radiación determinan su efecto sobre la materia. La radiación alfa, debido a su gran tamaño, puede detenerse con cierta facilidad; incluso la piel es capaz de absorber su energía, sin que suponga un deterioro considerable, dado el carácter protector que tiene la epidermis.

Las radiaciones beta y sobre todo la gamma, son más penetrantes, aunque la piel sigue siendo eficaz frente a la beta, lo es mucho más una lámina de aluminio. Sin embargo, la radiación gamma, puede atravesar espesores variables de agua, hormigón o plomo. La capacidad de blindaje contra las radiaciones de los diferentes materiales está en razón directa con su peso específico.

La interacción de la radiación con la materia viva, origina cambios, que se pueden manifestar por dos vías diferentes, dependiendo de las tasas de dosis puestas en juego. Para tasas de dosis bajas, los efectos sobre la materia son estocásticos, es decir, existe una cierta probabilidad de que el efecto sobre los tejidos pueda devenir en cánceres de etiología diversa. Por otra parte, en los casos de altas tasas de dosis, los efectos son deterministas, es decir, se produce una destrucción de los tejidos que, según la magnitud de la dosis, puede provocar la muerte del individuo. Está perfectamente establecida la relación causa - efecto a partir de 200 Sv, o sea para dosis de radiación muy altas.

Esos efectos deterministas han podido establecerse mediante el seguimiento de la salud de las personas que han sufrido daños por la aplicación bélica de la energía nuclear, en Hiroshima y Nagasaki, en accidentes catastróficos, como Chernobyl, o el ocurrido el pasado año en Japón, en una instalación de reproceso de combustible nuclear. En esos casos, se ha podido estimar, con bastante precisión, las tasas de dosis recibidas, según la distancia a la que estaban de la fuente de radiación.

Por otra parte, cuando se estudian las dosis bajas de radiación, por debajo de 20 mSv, existe un consenso internacional, muy amplio, de que el impacto de un solo bequerelio puede provocar un daño en las células.

Esto puede expresarse, mediante una correlación dosis – efecto, denominada de relación lineal sin umbral, es decir, la línea que representa la relación es recta y parte del origen de coordenadas.

Además de esta interpretación, fruto de años de trabajos en protección radiológica, así como de la experiencia que se ha ido acumulando en dosimetría personal, hay otras que defienden que no se producen daños para valores por debajo de un valor umbral, a partir del cual, comenzarían a manifestarse, o que asignan a la curva de relación dosis – efecto, otras formas diferentes a la lineal: supralineal y sublineal. Además, en algunos estudios, aparece el fenómeno de la hórmesis, es decir, valores de dosis, cuyo efecto en la salud, es menor que los correspondientes a valores de dosis menores. En ese intervalo, las dosis tendrían un efecto beneficioso, por lo que se ha propuesto suplementar a la población las dosis recibidas del fondo natural, con dosis bajas de radiación, para disminuir la incidencia del cáncer y provocar, de esta forma, una respuesta adaptativa de las células. La figura 9 resume las cinco hipótesis que se han manejado; las incertidumbres de los datos, podrían justificar cualquiera de ellas.

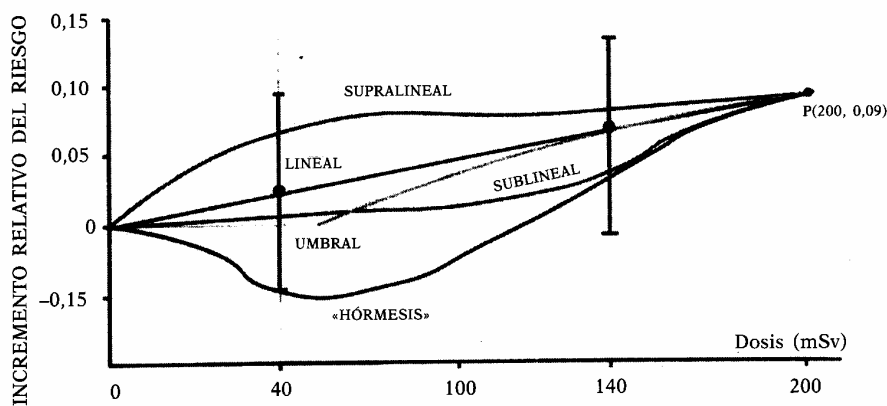


Figura 9

De lo expuesto se deduce la dificultad, según el estado del conocimiento, para establecer, científicamente, la situación real ya que, por el momento, no se tienen evidencias, a partir de los estudios de biología molecular. Ni

siquiera hay garantía de que se llegue a conocer, alguna vez, de forma fehaciente. Sin embargo, ese conocimiento exacto tampoco resulta imprescindible para operar ya que, se ha llegado a una situación, que permite desarrollar programas de protección radiológica con garantía para los trabajadores profesionalmente expuestos y para el público en general, a partir de la hipótesis básica de "relación lineal sin umbral", que es aceptada de forma prácticamente general, como conservadora.

La dificultad para establecer la influencia de las dosis bajas se debe a circunstancias diversas:

- El hombre actual recibe multitud de impactos externos, naturales y tecnológicos que lo exponen a un riesgo, estadístico, de contraer cáncer de forma espontánea, con probabilidades más altas que las correspondientes a la radiactividad. Y cuando aparece un cáncer, no es sencillo discriminar entre las causas posibles.
- Respecto a la radiactividad, no se conoce la diferencia que puede haber, si las tasas de dosis se reciben de una sola vez, o de forma crónica o fraccionada. Se ha demostrado que las tasas pequeñas son menos efectivas que las grandes, como parece lógico, aunque no hay mucha información experimental. Se ha introducido el concepto de "factor de eficacia para dosis pequeñas", que es la relación entre los daños observados para dosis recibidas de una sola vez y los que se observan cuando la misma dosis se recibe a tasas pequeñas. Se suele utilizar, de forma conservadora, un factor dos, para la citada relación.
- El único procedimiento disponible en la actualidad, para encontrar la relación existente entre dosis y daños es el de los estudios epidemiológicos. Pero, en estos estudios no se ha podido aún separar la influencia sobre el cáncer, de otros factores, naturales y tecnológicos, distintos de la radiactividad.

El riesgo espontáneo de contraer cáncer es una función creciente con la edad del individuo, aparte de los tumores específicos de cada sexo; además, existen individuos, y grupos de individuos, en los que la

incidencia del cáncer es mayor o menor que en otros, por motivos hereditarios.

A todo lo anterior, hay que añadir, que los estudios epidemiológicos que se realizan, no siguen a las poblaciones afectadas hasta su desaparición, sino que utilizan intervalos temporales, lo que introduce nuevas incertidumbres en sus resultados.

- Los efectos de la radiación se presentan después de un período de latencia, que es el tiempo que media entre la recepción de las dosis de radiación y la aparición del daño; este período puede ser de dos años para leucemias y de diez a quince años para tumores.
- Una mortalidad espontánea solo puede definirse por la media de una distribución estadística, de modo que la significación de un resultado ha de tener en cuenta las características de la distribución. Esto obliga a que las poblaciones de estudio sean numerosas, para que los resultados sean estadísticamente significativos.
- Los estudios basados en la radiactividad natural, no han arrojado luz a la cuestión. En efecto, esta fuente de radiación supone 2,4 mSv/año de la que, la mitad, se debe al Rn²²² y sus descendientes y 0,23 mSv/año a los núclidos presentes en el cuerpo humano, fundamentalmente K⁴⁰. El resto se debe a la radiación cósmica y a los radionucleidos presentes en la tierra. No se ha podido determinar, hasta el momento, cuántos casos de cáncer se deben a esta radiación natural. Sin embargo, las variaciones geográficas de esta radiación deberían permitir observar sus efectos en diferentes puntos del planeta. Por ejemplo, la radiación cósmica, a nivel del mar, es de 0,25 mSv/año y es cuatro veces mayor en la ciudad de Quito, debido al menor blindaje de la atmósfera por su altura sobre el nivel del mar. Igualmente, la contribución de los fotones terrestres es de unos 0,5 mSv/año, pero este valor puede variar entre 0,15 y 1,5 y ser de hasta 10 mSv/año en lugares específicos (Brasil, India) Los estudios epidemiológicos no han resultado en una relación clara, en el caso de estas tasas de dosis bajas, pero crónicas.

El Rn²²², en viviendas, es el mayor contribuyente a la dosis natural anual y puede variar, de un lugar a otro, en un factor de diez. Los estudios realizados, en diferentes países, han suministrado datos contradictorios.

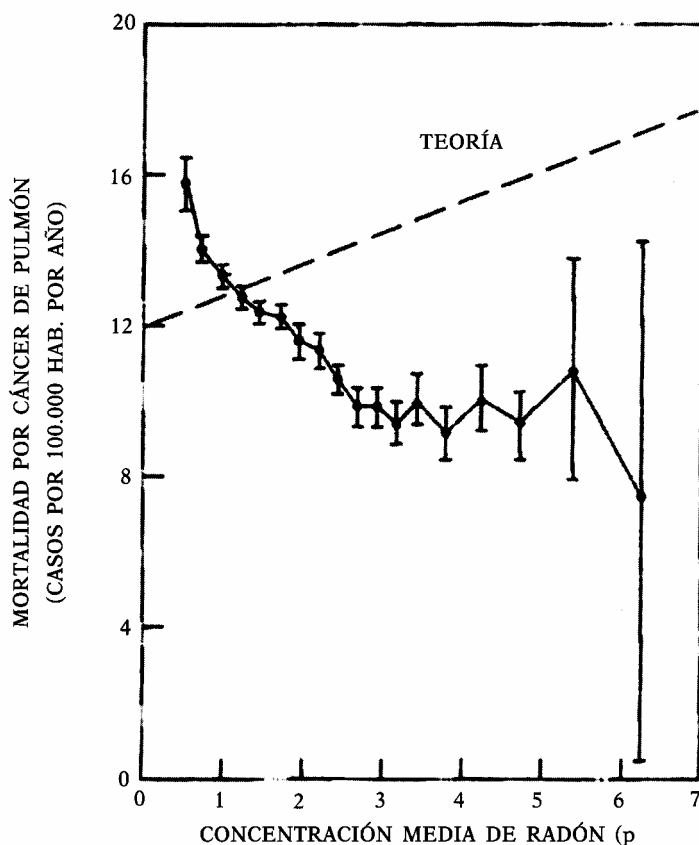


Figura 10

En

la Figura 10 se presentan los datos correspondientes a EE.UU., que contradicen la hipótesis lineal sin umbral y parecen favorecer la hórmesis. Estudios similares realizados en Inglaterra, Francia, Canadá y China no muestran correlación. En Dinamarca la correlación es positiva, pero mayor que en Suecia, a pesar de que en Dinamarca los niveles de Rn^{222} son menores.

- Por último, hay que considerar el poder de autoreparación, que tienen las células, de los daños producidos por las radiaciones ionizantes, o por otros impactos naturales y tecnológicos.

El cáncer puede desarrollarse por daños diversos a las células. Estos daños pueden provenir de múltiples fuentes: fallos en la reproducción celular, influencia de los radicales libres resultantes del metabolismo natural, de compuestos químicos nocivos, de radiación ionizante y otros, impactos químicos de los compuestos denominados carcinogénicos (casi el 95% de los compuestos orgánicos), transferencia directa de energía por las radiaciones ionizantes, inestabilidad térmica, etc.

Las células vivas han desarrollado mecanismos de defensa, e incluso de reparación, frente a esas agresiones, para restablecer la situación anterior al daño. Si a pesar de todo, el daño progresa, el sistema inhibe la capacidad de las células dañadas para que se dividan, eliminando por apoptosis a aquellas que el sistema inmunológico no haya sido capaz de reparar, o lo ha hecho de forma errónea. Cualquiera que sea el origen del daño, el sistema de defensa previene, normalmente, consecuencias serias, por lo que el cáncer tiene poca probabilidad de progresar, si se compara con el número de agresiones que sufre la célula de su entorno.

La hipótesis de la relación lineal, sin umbral, para la generación de cáncer por las radiaciones, se basa en tres argumentos:

- El carácter estocástico del daño de la radiación a las células.
- La monoclonalidad de la generación del cáncer, es decir, un tumor maligno podría desarrollarse a partir de una única célula dañada.
- La predisposición del ADN a reparar, erróneamente, las células dañadas.

Los dos últimos argumentos podrían ser discutibles ya que, los mecanismos de defensa biológica son estimulados por las bajas dosis de radiación, debido a la "respuesta adaptativa". Esta respuesta, podría modificar la pendiente de la curva dosis-efecto, pero no su linealidad sin umbral, a no ser que se tuviera certeza de que el sistema inmunológico, que previene las agresiones al ADN, actuara sin errores posibles.

Como ya se comentó, a todo lo anterior habría que añadir que, en la zona de las bajas dosis, el número de cánceres espontáneos (no motivados por la radiación) es mucho mayor que el correspondiente a las radiaciones ionizantes.

Esta revisión de conocimientos, sobre la relación causa-efecto de los daños celulares, que pueden originar cáncer, muestra la dificultad que entraña el conocimiento íntimo de los impactos, sobre las células vivas. Esto no es un problema insalvable, pues se cuenta con un sistema de protección radiológica adecuado a las necesidades, por lo que la opinión de los expertos es la de continuar con los sistemas de protección establecidos y dejar a la biología molecular y a la epidemiología, que avancen en su desarrollo.

Un aspecto nada desdeñable es la presión de la opinión pública sobre las autoridades ya que, en algunos casos hace que los gobiernos, o los científicos, tomen decisiones desproporcionadas con la realidad, aunque finalmente la cordura suele imponerse. Recuérdese la alarma que despertó el denominado “ Síndrome de los Balcanes “, sobre la influencia de la bajísima tasa de dosis debida al uranio empobrecido (U^{238}) contenido en las ojivas de proyectiles de guerra, sobre la existencia de enfermedades diversas, incluso cánceres, en los soldados de Naciones Unidas, en períodos de tiempo tan cortos como tres, o seis meses, es decir, sin período de latencia (esto parece indicar que podría no ser la radiación, sino otro efecto el desencadenante, por ejemplo, el U^{238} como metal pesado, o el Pb)

Todas estas consideraciones llevan a los organismos internacionales, gobiernos y autoridades reguladoras a utilizar la hipótesis más conservadora, en Protección Radiológica. Así, los reguladores de la Unión Europea han adoptado la hipótesis de la relación lineal, sin umbral, que se ha incorporado a la directiva 96/29 de Euratom. Esta directiva, que ha de incorporarse a la legislación de todos los países de la Unión, pone mucho más énfasis en la aplicación de los conceptos clásicos de justificación, optimización y limitación de dosis que, aunque incorporan

algunos conceptos intangibles, y difícilmente cuantificables, permiten desarrollar una protección adecuada a las necesidades.

La justificación de una práctica está ligada a sus beneficios y detrimentos potenciales y la existencia, o no, de técnicas, no radiactivas, para obtener el mismo beneficio, es decir, a la hora de aplicar una técnica radiactiva, debe estar claro su beneficio frente a opciones no radiactivas.

La optimización exige que las exposiciones se mantengan en el nivel más bajo que sea razonablemente posible, considerando factores económicos y sociales, lo que exige análisis y evaluación de intangibles.

Las limitaciones de dosis a trabajadores expuestos, mujeres embarazadas o en lactancia, estudiantes, ciertos colectivos del público y población en general, constituyen un conjunto de valores que garantizan que el riesgo se mantiene siempre por debajo de valores que se consideran no aceptables. Pero, la introducción de estos límites, supone la aceptación legal de un riesgo, a pesar de aceptarse la hipótesis lineal, sin umbral.

Como resumen de todo lo expuesto se pueden extraer los comentarios siguientes:

- Hay una relación causa-efecto, demostrada experimentalmente, entre las tasas de dosis altas y la generación de cáncer.
- Para tasas de dosis bajas no se ha podido demostrar dicha relación. La hipótesis de la relación lineal sin umbral, es la que está avalada empíricamente y adoptada oficialmente por las instituciones internacionales, al entenderla suficientemente conservadora. Además, permite llevar a cabo programas de protección radiológica, estableciendo límites coherentes.
- Es todavía difícil eliminar otras hipótesis, distintas de la lineal sin umbral, ya que no se pueden separar las variables independientes, cuando se realizan estudios epidemiológicos.
- Es evidente la necesidad de continuar investigando, para aumentar el conocimiento. Los resultados no son urgentes para una aplicación eficaz de la protección radiológica.

5. CONCEPTO Y PERCEPCIÓN DEL RIESGO ANTE LOS DESARROLLOS Y TECNOLOGÍAS RADIATIVAS

En la sociedad actual se convive con riesgos que, en unos casos, son voluntariamente asumidos y en otros se suponen impuestos por los gobiernos, las grandes empresas o algún otro ente más o menos intangible. Estos riesgos están asociados al uso de las tecnologías disponibles, así como a la forma de vida y hábitos sociales, que ha llevado a la humanidad a vivir como hoy lo hace.

Siempre se ha comentado el rechazo del público a la implantación de nuevas tecnologías, hasta que eran asumidas. Este fue el caso del ferrocarril, el automóvil y su velocidad de marcha, etc. Sin embargo, para la radiactividad el proceso fue inverso, es decir, inicialmente se utilizaron los elementos radiactivos en aplicaciones que después se demostraron erróneas e, incluso, contó con una percepción positiva en los años 50, 60 del siglo pasado.

Los problemas que aparecieron con algunos productos de la industria química, como el DDT o la Talidomida, unidos al inicio de una conciencia de defensa ambiental, en los años 70, fueron parte de los responsables del rechazo del público a la tecnología en general. Ese rechazo incluyó a las radiaciones ionizantes, considerando que pueden causar daños, sin percibir su presencia y con efectos diferidos en el tiempo. Posteriormente, se unieron a esos argumentos, los accidentes de los reactores de la Isla de las Tres Millas y Chernobil. La falta de una información adecuada hizo que las consecuencias para la salud del primero, que fueron inexistentes, pasaran desapercibidas, a pesar de que la gravedad del accidente fue similar al del reactor de Chernobil.

Esta situación ha hecho que el público rechace todo lo relacionado con la radiactividad con una base emocional, en lugar de racional, sin ser capaz de separar los beneficios que ha recibido la humanidad, de las aplicaciones pacíficas de la energía nuclear, de los perjuicios potenciales.

Esto se debe, fundamentalmente, a la falta de información que tiene el público sobre la tecnología en general.

En efecto, el salto cualitativo, en modelo de vida, ha sido espectacular en el último siglo, para las sociedades desarrolladas. El desarrollo tecnológico ha propiciado, entre otras diferencias, el que se duplique las esperanza de vida. La humanidad ha pasado de trabajar de sol a sol, para cubrir precariamente sus necesidades elementales, a una sociedad en la que proliferan las ofertas para ocupar el ocio.

Sin embargo, esta situación, ha propiciado otros problemas, diferentes a los existentes hace un siglo: así, a la lucha de la humanidad por conseguir los medios materiales para subsistir, se ha pasado a una situación diametralmente opuesta, en la que, nuestras preocupaciones son, entre otras, el medioambiente y los impactos producidos por algunas tecnologías (radiación electromagnética, radiactividad, dioxinas, etc.) Además, se ha extendido el síndrome NIMBY, acrónimo inglés de *No detrás de mi Casa* (Not In My Back Yard) que, aunque nació contra el emplazamiento de centrales nucleares, hoy aparece en cualquier actividad industrial. Nuestra forma de vida precisa de la energía; sin embargo, no dejamos que se construyan instalaciones de producción cerca de nuestro domicilio. La pasada primavera no fue posible construir centrales de producción de electricidad en Tarragona y Valladolid, alimentadas con gas natural y de ciclo combinado, por la oposición pública. Pero a este público, que quiere seguir consumiendo electricidad, no le importa que esa central se instale en cualquier sitio, con tal de que sea alejado, incluso, aunque en lugar de una central de gas fuera una central nuclear: " Ojos que no ven, corazón que no siente ", sin considerar que sus efectos - invernadero para la combustión o contaminación e irradiación en caso de accidente nuclear- se extenderían a todo el planeta, independientemente de su localización.

Realmente, la humanidad no parece interiorizar que la sociedad actual es posible gracias a los productos químicos -petroquímica, fertilizantes, fibras artificiales y sintéticas- a los productos farmacéuticos y en general a la tecnología que, para su desarrollo, precisa la energía.

Estas preocupaciones son muy diferentes, cuando se trata de países del tercer mundo; así, en la primera Conferencia Internacional del

Medio Ambiente de Estocolmo, en 1.972, Indira Gandhi citó que el mayor problema ambiental de la India era el hambre de su población: las prioridades de los países son diferentes, según su modelo de sociedad.

Todo lo anterior es interesante a la hora de comparar el riesgo percibido con el real. El riesgo es una magnitud que se establece, matemáticamente, según:

$$\text{Riesgo} = \text{Probabilidad} \times \text{Daño}$$

Es decir, cuando desarrollamos una actividad, el riesgo será mayor o menor, según la probabilidad de ocurrencia que tenga el suceso y la magnitud del daño. Si bien es cierto que, cuanto más tecnológica es una sociedad, mayor es el número de riesgos a los que está sometida, también lo es que la probabilidad de ocurrencia del accidente disminuye y se cuenta con más mecanismos para amortiguar los daños.

A pesar de que el riesgo tiene un valor definido matemáticamente, la valoración que hacemos del riesgo de actividades diversas, es subjetivo y sin relación con su valor real. Así, por ejemplo, puede asegurarse que si nos dan a elegir entre actividades como fumar, viajar en automóvil, en avión, vivir cerca de una central nuclear y de un almacén de residuos radiactivos, elegiríamos en este orden. La magnitud real del riesgo crece en sentido contrario al percibido: unas decenas de miles de personas mueren de cáncer de pulmón, problemas coronarios y otras enfermedades relacionados con el tabaco (riesgo de 10^{-3}), unas cinco mil personas mueren de accidente de automóvil (riesgo de 10^{-4}), unas decenas mueren de accidente de aviación (riesgo de 10^{-5}), y por último el riesgo calculado para la radiación, de acuerdo con lo citado en el capítulo 4, considerada la relación causa-efecto de generación de cáncer lineal sin umbral, está entre 10^{-6} y 10^{-7} para las centrales nucleares y los almacenamientos de residuos, algo menor para estos últimos.

Esta situación se debe a la calidad de la información que tiene el público sobre la tecnología, que, a veces, le llega tergiversada o parcial.

Además, a veces se escuchan opiniones, en medios de comunicación, con poco conocimiento sobre la materia, por lo que se puede confundir. A esto hay que añadir, como ya se ha comentado, los impactos de las aplicaciones bélicas de la energía nuclear, los accidentes de reactores nucleares, etc.

Parece obvio que estos problemas de opinión pública se resolverían aumentando la información del público sobre la radiactividad. En el caso más favorable, de que llegara a aceptarse la energía nuclear, aparecerían problemas con otras actividades humanas, ya que existe un gran número de ellas que manejan elementos cancerígenos y que no se rechazan por desconocimiento. Más del 95 por ciento de los compuestos orgánicos conocidos son cancerígenos, aunque no se utilizan la mayor parte de ellos. A veces, el problema aparece en actividades sin riesgo aparente; por ejemplo, en las combustiones de hojas y residuos vegetales, que se realizan en casas campestres, no es difícil ver los humos azulados, conteniendo antraceno y fenantreno, hidrocarburos polinucleados cancerígenos y, seguramente, dioxinas pero, como no se sabe, no preocupa.

De todo esto, se deduce la gran diferencia que existe entre la percepción subjetiva que aplicamos a los riesgos de actividades personalmente asumidas, frente a los riesgos de actividades que suponemos impuestas, como serían fábricas, de electricidad o cualquier otro producto, antenas de radio o telefónicas, etc. Además, cabe comentar un aspecto sobre esta problemática, de gran interés: lógicamente no es posible que el público esté informado de cualquier aspecto de la ciencia y la tecnología, pero sería deseable que éstas estuvieran prestigiadas; para ello, han de dar una imagen humana y accesible y poner los medios para que su imagen pública sea positiva. A este respecto, debe destacarse la labor de divulgación que realizan los nuevos museos de Ciencia, en los que el público, más que llegar a conseguir una cultura enciclopédica, situación por otra parte imposible, puede percibir los beneficios que recibe en una sociedad tecnológica y llegar a entender cuan impregnada en los desarrollos científicos se encuentra la sociedad actual.

6. CONCLUSIONES

De lo expuesto en este discurso, podrían extraerse muchas conclusiones aunque, a modo de síntesis, se recogen las siguientes:

- El uso de la radiactividad, con fines pacíficos, ha reportado gran número de beneficios a la humanidad, tanto en sus aplicaciones farmacéuticas, como médicas, industriales y de investigación y es previsible que continuará aportándolos a través de actividades, poco utilizadas, como la irradiación de alimentos y otras que puedan desarrollarse en el futuro.

A modo de ejemplo, la producción de energía eléctrica, mediante reactores nucleares, sustituyendo a los procesos de combustión, ya ha evitado el vertido a la atmósfera de miles de millones de toneladas de CO₂ y otros gases de efecto invernadero, además de metales pesados, hidrocarburos, cenizas, etc.

- La utilización de la radiactividad presenta riesgos, como cualquier otra actividad humana. Estos riesgos están tasados, y sus valores máximos, en las hipótesis más desfavorables, son bastante inferiores a los de otras actividades humanas, voluntariamente aceptadas.

Es de suponer que la humanidad volverá a confiar en la radiactividad cuando, con más conocimientos, sea capaz de valorar, de forma real, los impactos positivos de esta tecnología, siempre que se mantenga el modelo de sociedad, aunque es de suponer que, si esto se consiguiera, emergerán otros “fetiches” que recogerían el rechazo de la sociedad ya que, la condición humana, con sus virtudes y defectos, es difícil que cambie.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) RICHARD B. FIRESTONE. (2000) The Berkeley Laboratory Isotopes Project's. Ernest O. Lawrence Berkeley National Laboratory.
- (2) RESEARCH NEWS (1999). Chemical Elements Discovered at Lawrence National Laboratory.
- (3) PHYSICSWEB. News: August 2001.

- (4) S. GLADSTONE Y A. SESONSKE (1975) “ Ingeniería de Reactores Nucleares “ Editorial Reverte..
- (5) DAVID IRVING. (1967) The Virus House. William Kimber Ed. London.
- (6) Centre de l'Aube. Disposal Facility. Andra, julio 1.996.
- (7) J.M. SÁNCHEZ RON. (1998) “Marie Curie y la Radiactividad”. Consejo de Seguridad Nuclear..
- (8) ALLAN HEDIN (1997) “Spent nuclear fuel – how dangerous is it? “ SKB Technical Report 97- 13. March.
- (9) R. CADÓRNIGA (1999) Interacciones Medicamentosas (y otros factores modificadores de la respuesta). Fundación SB,.
- (10) P. G. WELLING, L.P. BALLANT. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 110, Pharmacokinetics of DrugsSpringer- Verlag, Heilderberg,.
- (11) TOMÁS CALDERÓN GARCÍA. La Irradiación de Alimentos. McGraw-Hill. Madrid, 2.000.
- (12) BNFL World. Issue 11. March, 2001.
- (13) A. ALONSO SANTOS. (1998) "Problemática Actual Derivada de los Efectos de las Radiaciones". Punto de vista del organismo regulador. Madrid, 27 de noviembre de 1.998.
- (14) EIKE ROTH (1997). The Brittle Basis of Linearity. Low doses of ionizing radiations: biological effects and regulatory control. International Conference held in Seville, Spain, 17-12 Nov. 1997. IAEA-TECDOC-976.
- (15) ICPR 60: (1991) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection Pergamon Press.
- (16) NRPB. Risk of Radiation Induced Cancer at Low Dose and Low Dose Rates for Radiation Protection Purposes. Vol. 6, No. 1, 1.995.
- (17) UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation, Annex B: Adaptative Response to Radiation in Cells and Organisms, New York, 1994.
- (18) A. GABBERD. (1998) "Coal Combustion: Nuclear Resource or Danger". ORNL, Review Paper.
- (19) IDAE. Serie Informes. Varios Autores. "Impactos Ambientales de la Producción Eléctrica. Análisis del Ciclo de la Vida de Ocho Tecnologías de Generación Eléctrica. Madrid, julio 2.000.
- (20) COLEGIO OFICIAL DE FÍSICOS. (1999).Varios Autores. "Cambio Climático. Hacia un nuevo modelo energético". Madrid,
- (21) Foro de la Industria Nuclear Española. "Cambio Climático. La Energía Nuclear: Parte de la Solución". Madrid, noviembre 2.000.

- (22) Bundesamt für Strahlenschutz. "Wirkung Kleiner Strahlendosen" in Ausgewählte Arbeitsschwerpunkte des BFS. Jahresbericht 1999.
- (23) Nuclear Energy Agency. OECD. "A Critical Review of the System of Radiation Protection". First Reflections of the OECD Nuclear Energy Agency's Committee on Radiation Protection and Public Health. OCED, 2000.
- (24) Jan Olof Snihs y Gustav Åkerblom. "Use of Deplete Uranium in Military Conflicts and Possible Impact on Health and Environment". SSI News, 8, Dec. 2000.
- (25) Merill Eisenbud "Environmental Radioactivity". Academic Press. 3th Edition. 1987.
- (26) Myron Pollicove, Carl Paperiello. U.S.N.R.C. "Health Effects of Low Dose Radiation: Molecular Cellular and Byosystem Response". IAEA- CN-67/63. Low Doses of Ionizing Radiation Biological Effects and Regulatory Control, International Conference. Seville, Spain. Nov.1997.
- (27) T.D. Luckey. "Ionizing Radiation Decreases Human Cancer Mortality Rates". IAEA- CN-67/64. Low Doses of Ionizing Radiation Biological Effects and Regulatory Control, International Conference. Seville, Spain. Nov. 1997.

APÉNDICE

TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS A LA RADIATIVIDAD Y SUS IMPACTOS

La situación actual de la ciencia y la tecnología, permite que existan procedimientos alternativos, en la mayor parte de sus aplicaciones que, pueden complementar o sustituir, a los utilizados normalmente. No podía ser menos en las aplicaciones de la radiactividad.

En la mayor parte de las aplicaciones que se citan en el Capítulo 3, es posible sustituir los radisótopos. En algunos casos, se pierde la rapidez o la facilidad de medida que propicia este fenómeno físico. Así, para la farmacocinética o la diagnosis "in vitro" pueden utilizarse procedimientos analíticos convencionales. Las aplicaciones al diagnóstico, "in vivo", o terapéuticas, en muchos casos se están sustituyendo con ventaja, mediante los aceleradores de partículas y por procedimientos magnéticos.

En aplicaciones industriales, como medidas de niveles, espesores, etc., puede sustituirse midiendo otras constantes físicas como capacidad eléctrica, ultrasonidos y otros.

Por último, en las aplicaciones a la investigación, siempre existen procedimientos analíticos, alternativos, que pueden facilitar, o dificultar, la determinación necesaria.

Tiene una gran importancia e, incluso, trascendencia, la de los procedimientos alternativos de obtención de energía. Estos procedimientos pueden ser de dos tipos: mediante combustión (carbón, petróleo, gas natural) y mediante energías renovables (hidráulica, solar térmica y fotovoltaica, eólica, biomasa, etc.)

Los procesos industriales por combustión presentan problemas de emisión de residuos muy variados. Así, el carbón genera gases (CO_2 , CO , NO_x , SO_x), inquemados, cenizas volantes y fijas, metales pesados; el petróleo (fueloleo) genera los mismos gases, pero no cenizas en cantidades comparables aunque, algunos petróleos, por su contenido en ciertos metales, pueden emitirlos como es el caso, por ejemplo, del petróleo venezolano, que contiene vanadio en forma organometálica. El combustible más limpio, al no dar lugar a cenizas y mezclarse mejor con el aire comburente es el gas natural, pero siempre son inevitables los gases CO_2 , CO , y NO_x , aunque su mejor rendimiento, cuando el gas se utiliza en ciclo combinado, o en cogeneración, disminuye considerablemente el volumen final de esos gases.

El problema principal de estos emisores es que son gases de los que dan lugar al efecto invernadero, es decir, dejan pasar la mayor parte de la radiación solar pero impiden la salida de parte de su reflexión en la tierra, modificando el equilibrio, que se alcanza si $2/3$ de la radiación solar es absorbida por la tierra y $1/3$ se refleja.

El cambio climático es un fenómeno que ha preocupado a los gobiernos. Ya en el año 1.979 se celebró la primera conferencia mundial sobre el clima, que sirvió para tomar conciencia de que la combustión de los combustibles fósiles, podría generar la modificación del clima de la tierra. En 1.988 se constituyó, en el seno de Naciones Unidas, el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC) y en 1.990 se celebró en Ginebra la segunda conferencia mundial sobre el clima, y se contó con

el primer informe del IPCC. En 1.992, 155 países firmaron, en Río de Janeiro, el Convenio Marco sobre Cambio Climático, que dio la salida a una serie de reuniones internacionales cuyo objetivo fue negociar un Protocolo que estableciese obligaciones de limitación y reducción de emisiones de Gases de Efecto Invernadero (GEI) para los años 2.005, 2.010 y 2.020. En conferencias sucesivas, cinco hasta el momento, denominadas Conferencias de las Partes, se han adoptado y desarrollado los elementos del Protocolo de Kioto (1.997, 3ª Conferencia de las Partes).

El último informe del IPCC, presentado en marzo pasado en Accra (Ghana), reconoce que existen tecnologías para reducir las emisiones de GEI. Propugna la sustitución del carbón y el petróleo por otras fuentes energéticas más limpias -energías renovables, gas natural, extensión de vida de las centrales nucleares, etc.-. Además, los autores subrayan que hay disponibles tecnologías y prácticas, capaces de reducir las emisiones a la mitad, hasta el año 2.020; estas tecnologías se basan en un uso más eficiente de la energía en consumo final: edificios, transporte y fábricas.

Para potenciar el uso de estas técnicas, el IPCC propugna que los gobiernos tomen las iniciativas políticas adecuadas, incentivando a las empresas y sorteando las barreras socioeconómicas que dificultan su implantación.

Algunas energías renovables están muy desarrolladas, como es el caso de la energía hidráulica, aunque también presenta problemas de impacto, al anegar grandes extensiones de terreno y modificar los regímenes estacionales de los cauces, en los que se construyen las presas.

Por su parte, las tecnologías solar, eólica, etc., presentan dos desventajas fundamentales: su baja concentración, que obliga a ocupar grandes extensiones, lo que supone un fuerte impacto al paisaje y su irregularidad o funcionamiento no estacionario. No se tienen garantías de continuidad de flujo del viento, de días sin nubes y menos aún de mayor producción en los periodos de puntas de consumo. Estas circunstancias

conducen a previsiones de operación de algo menos de 2000 horas/año, muy por debajo de las más de 8000 horas/año que puede llegar a garantizarse con una central térmica.

La implantación de este tipo de energías, precisa sistemas de almacenamiento de energía que, además de la necesidad de desarrollarlos, aumentarían considerablemente la inversión.

Por último, toda la infraestructura que precisan, obliga a construir estructuras metálicas y productos a veces tóxicos (As para células fotovoltaicas, Pb para acumuladores, Fe para estructuras, etc.)

Se estima que, todo lo comentado anteriormente, conduce a que la aportación máxima de las energías renovables a la sociedad actual, en su aprovechamiento más favorable, estaría alrededor de un 15 % de la energía primaria.

Como resumen, cabe señalar que las tecnologías de producción energética, presentan impactos futuros para la humanidad que, de ser ciertos sus efectos (aumento de la temperatura media de la tierra, fusión de los casquetes polares, desertización, catástrofes naturales, etc.) podrían presentar unos problemas para todo el planeta, bastante más preocupantes que los reseñados en el capítulo anterior para la radiactividad, en la que se habla de impactos difícilmente detectables, para las aplicaciones pacíficas de la energía nuclear, cuando se considera el conjunto de riesgos de ocurrencia natural o debidos a aplicaciones de otras tecnologías.

Si a todo esto se añade, de una parte, el impacto debido al uranio contenido en el carbón, o a los elementos cancerígenos contenidos en el petróleo, carbón y generación de células fotovoltaicas, muy superior al impacto de las tecnologías basadas en la energía nuclear, el panorama podría ser muy diferente al percibido por el público.

PREMIOS NOBEL 2001:
**Un comentario sobre el premio de Fisiología y
Medicina**
**Presentación de la Sesión Científica de la Real Academia de
Farmacia**
(3 de Diciembre de 2001)

JUAN-RAMÓN LACADENA
Académico de Número

Antes de hacer la presentación del Profesor Agustín Zapata, ponente de esta sesión científica en la que hablará sobre “La regulación del ciclo celular: Modelos experimentales sencillos que resultan en premios Nobel” para glosar a los tres científicos Hartwell, Hunt y Nurse, galardonados este año 2001 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, permítaseme hacer un breve comentario personal.

En 1995, cuando ingresé en esta Real Academia de Farmacia, elegí como tema de mi discurso la “Historia ‘nobelada’ de la Genética: Concepto y método” (Lacadena, 1995) dado que se daba la casual circunstancia de que tanto la institución Nobel como la ciencia Genética nacieron con el siglo XX (en 1901 y 1900, respectivamente); es decir, acaban de cumplir un siglo (Lacadena, 2000). Ello me permitió hacer un estudio de cómo la comunidad científica había reconocido la labor de excelencia de algunos científicos dentro del contenido formal (concepto) de la Genética y su metodología variante a lo largo de su historia. Contando ya este año 2001, se han concedido 28 premios Nobel a 60 investigadores por sus aportaciones relevantes en el campo de la Genética o materias afines. De los 28 premios, 22 son de Fisiología y Medicina, 5 de Química y 1 de la Paz.

Trisha Gura (2001) hacía un balance de los cien años de la institución Nobel y se preguntaba si los galardonados reflejan el modo en que se hace la ciencia en el siglo XXI. Mi contestación, en lo que a la Genética se refiere, es afirmativa, tanto en lo que se refiere al contenido

formal (concepto de la disciplina) como a la metodología (aquí podría recordarse el trípode básico que constituye la regla de oro de la investigación: plantearse una pregunta importante, en qué material biológico se va a tratar de responder la cuestión y con qué metodología experimental).

Al definir la Genética como la “ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión” (Lacadena, 1974, 1988) nos lleva a decir que el objeto formal de estudio de la Genética son los genes; de ahí que su contenido está relacionado con la respuesta a una serie de preguntas en torno a los genes: ¿qué son? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian? ¿cuál es su destino en el espacio y en el tiempo? Esto es, nada más y nada menos, la Genética.

Muchos investigadores galardonados con el Premio Nobel contribuyeron a la contestación de las mencionadas preguntas, tal como se recoge en el cuadro adjunto:

Aportaciones de los premios Nobel al contenido formal (concepto) de la Genética

GENES	¿Qué son?	<ul style="list-style-type: none"> - Química de los ácidos nucleicos (1893-1894): Kossel (1910) - Los genes son ADN: Fagos radiactivos (1952): Hershey (1969) - Modelo estructural del ADN (1953): Watson y Crick (1962), Wilkins (1962)
	¿Cómo se organizan y transmiten?	<ul style="list-style-type: none"> - Estructura de la cromatina (1977): Klug (1982) - Transmisión molecular: Replicación semiconservativa (propuesta por Watson y Crick, 1953). Síntesis enzimática del ADN (1956): Kornberg (1959) - Transmisión celular: Teoría cromosómica de la herencia <ul style="list-style-type: none"> - Los genes están en los cromosomas (1910): Morgan (1933) - Ciclo de división celular: Control genético y ciclinas: Hartwell, Hunt y Nurse (2001) - Sobrecruzamiento y recombinación (1931): McClintock (1983)
	¿Cómo y cuándo se expresan?	<ul style="list-style-type: none"> - Hipótesis un gen - una enzima (1941): Beadle y Tatum (1958) - Hipótesis de la secuencia (1958): Crick (1962) - Desciframiento de la clave del código genético (1961-1966): Ochoa (1959); Nirenberg y Khorana (1968) - Síntesis de proteínas: el ARNt (1965): Holley (1968) - Genes discontinuos (1977): Sharp y Roberts (1993) - Procesamiento del ARN y actividad catalítica del ARN (1981, 1983): Altman y Cech (1989) - Regulación de la expresión génica: Modelo del operón: Jacob y Monod (1965) - Control genético del desarrollo embrionario temprano en <i>Drosophila</i> (1978, 1980): Lewis, Nüsslein-Volhard y Wieschaus (1995)
	¿Cómo cambian?	<ul style="list-style-type: none"> - Inducción de mutaciones con rayos X (1927): Muller (1946) - Elementos genéticos móviles (1951): McClintock (1983) - Mutagénesis dirigida (1978): Smith (1993)
	¿Cuál es su destino?	

Este año 2001, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska decidió conceder el Premio Nobel de Fisiología y Medicina al investigador norteamericano Leland H. Hartwell y a los británicos R. Timothy Hunt y Paul M. Nurse por sus descubrimientos de “los reguladores clave del ciclo celular”. Una vez más, la complementación de los enfoques genético y bioquímico ha sido fundamental para llegar al conocimiento de cómo se

regula el ciclo de división celular. La aportación científica de los tres investigadores galardonados se enmarca dentro de la pregunta ¿cómo se transmiten los genes?, tal como se indica en el cuadro anterior.

Para mí, como investigador citogenético que he dedicado más de 30 años de mi vida al estudio del comportamiento cromosómico, me ha complacido enormemente la concesión de este premio Nobel a las investigaciones en torno a un tema tan clásico en la Biología y la Genética como es el ciclo celular. Lo crucial fue el paso de la investigación citológica descriptiva al análisis genético y bioquímico del comportamiento cromosómico.

El cromosoma se puede definir como “el material hereditario organizado cuya estructura adquiere complejidad creciente en la evolución, pasando de simples moléculas desnudas de ácidos nucleicos en algunos procariontes a asociaciones complejas de ácidos nucleicos con proteínas histonas y no histonas como componentes químicos mayoritarios. La función del cromosoma es conservar, transmitir y expresar la información genética que lleva” (Lacadena, 1981).

La primera de las mencionadas funciones –conservar la información genética– se realiza a nivel molecular gracias a la propiedad de replicación del ADN y a nivel celular por medio de los dos procesos independientes, pero coordinados, que son la mitosis y la citocinesis. Para mi satisfacción personal he de decir que en mi libro de texto sobre “Citogenética” (Lacadena, 1996) dedico seis páginas al control del ciclo celular (Capítulo 6, págs. 167-172), incluyendo obviamente los trabajos de los premios Nobel que hoy conmemoramos.

Pero aún hay más, y no resisto la tentación de expresarlo en este momento:

En el ciclo cromosómico celular se produce normalmente la alternancia de las fases S (síntesis del ADN) y M (mitosis o segregación cromosómica); es decir, la sucesión alternada ...– S – M – S – M –... En 1994, Sergio Moreno y Paul Nurse identificaron en la levadura de fisión (*Schizosaccharomyces pombe*) el gen *rum1* (por *replication uncoupled from mitosis*) que juega un importante papel como regulador de la replicación del ADN en relación con la mitosis: la sobreexpresión del gen *rum1* da lugar a la dos rondas sucesivas de síntesis del ADN sin pasar por

una mitosis intermedia (S – S, *endorreduplicación, duplocromosomas*), mientras que la delección de dicho gen o la ausencia de su función permite a la célula pasar por dos rondas sucesivas de segregación cromosómica (M – M) sin que haya un periodo de síntesis (S) entre ellas; es decir, lo que sucede normalmente en la meiosis. Este comportamiento del gen *rum1* sugiere que hay dos mecanismos que controlan la mitosis como respuesta a la situación de la replicación del ADN: un mecanismo que impide la entrada en mitosis a las células que no han pasado por el punto *start* y, por tanto, no han replicado su ADN; el otro mecanismo es el responsable de impedir que entren en mitosis las células que, habiendo pasado por el punto *start*, aún no han completado la fase S de replicación. Pues bien, mi satisfacción personal en este punto es que en 1969 (Lacadena, 1969) y en 1979 (Pérez de la Vega; Lacadena, 1979) tuve la oportunidad de describir la existencia de *haplocromosomas* en plantas de centeno aloplásmico (las células tienen el citoplasma del trigo y el núcleo de centeno). Estos haplocromosomas se caracterizan por ser cromosomas metafásicos con un solo cromatidio; es decir, la alternancia de fases M – S se había sustituido por una alternancia M – M. Indudablemente, este comportamiento anómalo descrito citológicamente podría ser explicado hoy en términos de un gen homólogo al gen *rum1* identificado por Moreno y Nurse.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GURA, T. (2001). Eyes on the prize. *Nature*, 413:560-564
- (2) LACADENA, J.R.. (1969). Microsporogenesis in alloplasmic rye. *Wheat Information Service*, 29:21-22
- (3) LACADENA, J.R. (1981). *Genética* (3ª edición), A.G.E.S.A., Madrid
- (4) LACADENA, J.R. (1995). Historia “nobelada” de la Genética: Concepto y método. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia, pp. 7-76
- (5) LACADENA, J.R. (1996). *Citogenética*. Editorial Complutense, S.A., Madrid
- (6) LACADENA, J.R. (2000). Conmemorando un siglo de Genética. *Anal. Real Acad. Farm.*, 66:485-540
- (7) MORENO, S.; NURSE, P. (1994). Regulation of progression through the G₁ phase of the cell cycle by the *rum*¹⁺ gene. *Nature*, 367:219-220

- (8) PÉREZ DE LA VEGA, M.; LACADENA, J.R. (1979). Cyto-histological studies on anther and pollen development in alloplasmic rye. *Cytologia*, 44:295-304

**La regulación del Ciclo Celular:
Modelos Experimentales sencillos
que resultan en Premios Nobel**

AGUSTÍN G. ZAPATA

*Departamento de Biología Celular.- Facultad de Biología.-
Universidad Complutense de Madrid*

Sr. Presidente, Sres. Académicos, Señoras y Señores: Fue para mí un honor aceptar estar aquí esta tarde compartiendo esta sesión extraordinaria sobre los Premios Nobel 2001. Hoy el honor es mayor, si cabe, cuando encuentro aquí tantos compañeros y amigos y recuerdo el día del discurso de entrada a esta Academia de mi maestro el Prof. Carrato. El sillón de D. Alfredo fue, además, merecidamente ocupado por el Prof. Juan Ramón Lacadena, coordinador de esta sesión extraordinaria, también profesor y amigo, quien igualmente me enseñó muchas cosas del mundo académico.

La primera dificultad esta noche es condensar en 45 minutos la ingente cantidad de datos que conocemos en la actualidad acerca del control del ciclo celular. Lo intentaré repasando muy someramente la historia de los descubrimientos acerca del ciclo hasta las aportaciones realizadas en los años 80 por los ganadores del Nobel de Medicina y Fisiología 2001, para terminar centrándome en los aspectos más actuales del problema.

¿Cuáles son las características del ciclo celular?. Durante el ciclo celular se produce primero, durante la llamada fase S, la duplicación y posteriormente (fase M) la separación del material hereditario. El ciclo está regulado de tal manera que existen controles para el inicio de cada una de sus fases y mecanismos para compensar los posibles errores cometidos en su ejecución. Por otro lado, la base molecular de esos controles está fuertemente conservada desde los eucariotas unicelulares hasta el hombre.

Evolución del conocimiento acerca del ciclo celular

La primera imagen que nos viene a la memoria cuando pensamos en el ciclo celular son los cambios sufridos por núcleo y cromosomas a lo largo del mismo. No es extraño que los avances de la microscopía permitieran ya a principios del siglo XX tener una imagen descriptiva de la alternancia de fases en el núcleo celular.

En los años 50, técnicas de microespectrometría y autorradiografía permitirían demostrar que la duplicación del ADN ocurre en las células eucarióticas en un periodo concreto del ciclo celular que llamamos fase S. Este descubrimiento abría dos interrogantes sobre las que seguimos preguntándonos todavía: ¿cómo funciona la maquinaria de replicación del ADN? y ¿qué determina el inicio de la fase S durante el ciclo celular?. Respecto del primer interrogante los datos se han acumulado en los últimos 50 años y muchos de los elementos implicados en la replicación del ADN son ahora conocidos, como la necesidad de “primers” de ARN para la iniciación de la síntesis de ADN, o la participación en ella de multitud de sistemas enzimáticos como ADN polimerasas, topoisomerasas, helicasas, ligasas, primasas, etc.

También los datos sobre la otra fase del ciclo celular, la mitosis (fase M) se han ido acumulando a lo largo del siglo XX. Ya a principios de ese siglo Boveri había descrito el huso mitótico, que la microscopía electrónica demostraría estaba formado por microtúbulos, compuestos a su vez de subunidades de tubulina. Pronto conoceríamos el papel jugado en la mitosis por los llamados centros organizadores microtubulares (cinetócoros y centrosomas o centriolos) capaces de organizar microtúbulos nuevos y de estabilizar otros impidiendo su degradación. Estos, junto con

motores microtubulares presentes en el huso mitótico permiten el movimiento de los cromosomas hasta los dos polos del huso, aprovechando la capacidad de los microtúbulos de sufrir ciclos de elongación y acortamiento de acuerdo al modelo de la inestabilidad dinámica.

Estos resultados permitieron una descripción clara de la división celular:

- a) Al final de interfase (fase G₂) la duplicación y separación de los centrómeros crea un huso mitótico que establece una bipolaridad en la célula.
- b) Los cromosomas se condensan organizándose en dos cromátidas hermanas cada una de ellas con un cinetócoro.
- c) Los cromosomas se estabilizan sobre el huso sólo cuando un cinetócoro engancha los microtúbulos que emergen de un polo y el otro los del otro polo. De esta forma, las cromátidas quedan orientadas hacia polos opuestos de la célula.
- d) La cohesión de las cromátidas desaparece y éstas se dirigen hacia los dos polos de la célula.
- e) Las células hijas se separan definitivamente cuando la célula sufre citocinesis.

El control del ciclo celular: Las aportaciones de Hartwell, Nurse y Hunt

Más relevante que los datos que, de manera más o menos detallada, describen las etapas del ciclo celular y los elementos celulares implicados en ellas es la evolución que han sufrido los conceptos acerca del fenómeno en sí. Precisamente fueron las contribuciones de los científicos galardonados con los premios Nobel de este año las que sentaron las bases conceptuales del ciclo celular que podemos resumir en cinco puntos:

- 1) El ciclo celular puede considerarse como una secuencia de acontecimientos organizados temporalmente.
- 2) El inicio de cada uno de ellos es consecuencia de la finalización de los anteriores.

- 3) La relación entre unos acontecimientos y otros se establece directamente o a través de algún tipo de señales.
- 4) La necesidad “de conocer” la finalización de una etapa para comenzar la siguiente conlleva la existencia de controles a lo largo del ciclo.
- 5) Ciertos acontecimientos actúan como limitantes para la progresión del ciclo.

El primer acierto de los investigadores que llegaron a todas estas conclusiones fue la elección del material utilizado en la investigación. Por un lado, se utilizaron eucariotas primitivos, donde el análisis genético era relativamente fácil, lo que permitió obtener mutantes con alteraciones en algún estadio del ciclo, caracterizar por complementación los genes implicados, clonarlos y analizarlos bioquímicamente. Por otro lado, se aislaron y caracterizaron extractos celulares derivados de oocitos o cigotos de anfibios o invertebrados marinos capaces de inducir *in situ* la consecución de distintas etapas del ciclo celular.

Leland Hartwell, en la actualidad Presidente y Director del Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle, obtuvo más de cien mutantes en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que bloqueaban el ciclo en distintos puntos del mismo. Además, demostró la estrecha relación existente entre los acontecimientos controlados por los genes mutados y el inicio de las distintas etapas del ciclo. Así, el producto del gen CDC28, “start”, estaba implicado en el inicio de la replicación del ADN. Hartwell enunció también la necesidad de completar tales acontecimientos para iniciar las siguientes etapas del ciclo celular, identificando a finales de los años 80 los primeros genes implicados en los llamados “puntos de control” (“checkpoints”) del ciclo.

De manera independiente, Paul Nurse, a la sazón actual Director General de la Imperial Cancer Research Foundation de Londres obtuvo mutantes de ciclo en otra especie de levadura, *Schistosaccharomyces pombe*. Uno de ellos, que denominó cdc 2, resultó ser homólogo del CDC28 identificado por Hartwell en *S. cerevisiae*. Nurse lograría demostrar que ambos genes codificaban quinasas (que luego llamaríamos Cdks, quinasas dependientes de ciclinas) que influían el ciclo celular a través de la fosforilación de distintos sustratos. Todavía más importante fue la identifica-

ción y caracterización en 1987 de un gen equivalente, CDK1, en células humanas. Este descubrimiento implicaba que estábamos ante genes fundamentales para la regulación del ciclo celular que funcionaban en todas las células eucarióticas validando de este modo el modelo experimental utilizado por los autores. De aquí, mi título para esta conferencia que quiere resaltar la validez de los modelos experimentales para analizar problemas de gran trascendencia biomédica y que, como en este caso “pueden resultar, a la postre, en premios Nobel”.

El tercer “actor” de esta historia, Tim Hunt, como Nurse en la Imperial Cancer Research Foundation, identificó y caracterizó moléculas implicadas en el control del ciclo en huevos fertilizados de anfibios y erizos de mar. Esas moléculas resultarían ser las llamadas ciclinas que regulaban la actividad de las Cdks.

Es importante reconocer aquí que en los años 70 Yushio Masui había descrito un Factor Promotor de la Maduración (MPF) que hacía que huevos fertilizados de *Xenopus* iniciaran su primera división. Dicho factor estaba compuesto por dos proteínas: una ciclina y una proteína de 34kd idéntica al producto del gen Cdc2 descrito por Nurse. Desgraciadamente, el premio Nobel, cuyas reglas impiden que cada año lo reciban más de tres investigadores por campo, “se olvidó de estos descubrimientos pioneros de Masui”.

Control del ciclo celular por ciclinas y Cdks

La esencia del control del ciclo celular es, por tanto, el hecho de que distintos complejos Cdks-ciclinas controlan el inicio de las fases S y M. Hemos de recordar aquí, que el número de ciclinas identificadas es distinto en eucariotas inferiores y superiores y como la utilización de distintas nomenclaturas hace a veces difícil la comparación de la condición en unos y otros organismos.

Las actividades de las Cdks están reguladas por 3 mecanismos generales:

- 1) La disponibilidad de las ciclinas
- 2) Los cambios en los niveles de fosforilación de sus puntos catalíticos (mediados por Cdc 25 y Wee 1)

3) Su asociación con proteínas inhibidoras (CKIs)

Disponibilidad de las ciclinas

A su vez, la disponibilidad de las ciclinas depende de :

- su ubicación en núcleo o citoplasma
- la regulación de su síntesis y
- la regulación de su degradación.

La presencia de ciclinas (y otras moléculas implicadas en la regulación del ciclo) en el núcleo varía a lo largo del ciclo y del tipo de ciclina de que se trate::

- 1) En G1 se sintetizan las ciclinas A, E y D, uniéndose a continuación a sus Cdks respectivas. Los complejos formados por las Cdks y las ciclinas A, E y D1 se importan y concentran en el núcleo, mientras que el complejo formado por Cdk6-ciclina D3 se localiza tanto en núcleo como en citoplasma, aunque sólo es activo en el primero.
- 2) Al entrar en S, los complejos Cdks-ciclina A y E permanecen en el núcleo, mientras el formado por Cdk-ciclina D1 sale del núcleo y es degradado.
- 3) Los complejos Cdk2-ciclina A y cdc2-ciclina A se mantienen en el núcleo hasta su degradación durante la fase M.
- 4) La ciclina B1, por su parte, que une cdc2 predomina en el citoplasma porque su reimportación al mismo es más rápida que su entrada al núcleo.
- 5) La ciclina B2 también es predominantemente citoplásmica pero en este caso el hecho se debe a que posiblemente esté asociada a algún componente de ese compartimento.
- 6) Finalmente, dos moléculas reguladoras de la actividad de los complejos ciclina / Cdks, Wee 1 y Cdc 25C (ver luego) tienen comportamientos distintos:
 - Wee 1 es siempre nuclear, mientras

- Cdc 25C permanece en el citoplasma unida a la proteína 14-3-3 durante toda la interfase, entrando súbitamente al núcleo inmediatamente antes de la fase M.

También los mecanismos de control de la síntesis de ciclinas varían de unas familias a otras. En el caso de las ciclinas D, cuya presencia mantenida es necesaria para la progresión del ciclo a lo largo de G1, a pesar de la fuerte homología de la familia, la expresión de distintos miembros de la misma en diferentes tejidos es muy distinta, lo que presumiblemente refleja diferencias en los elementos reguladores de la transcripción de sus genes. Entre estos elementos están: c-myc, AP-1 y NF- κ B. Por el contrario, la expresión de la ciclina E es más cíclica, comenzando a acumularse al final de G1, para alcanzar un máximo en la transición G1/S y descender a partir de S. En este caso, el principal regulador de la síntesis de ciclina E es el factor de transcripción E2-F.

El proceso de degradación de las ciclinas, como el de otras muchas moléculas implicadas en el ciclo celular, acontece en el proteosoma 26S tras ubiquitinización dependiente de fosforilación. Se trata de un proceso secuencial iniciado por un denominado complejo E que consta de: una enzima activante de la ubiquitinasa (E1), otra conjugante de la ubiquitinasa (E2) y una ubiquitin-ligasa (E3).

A lo largo del ciclo actúan dos grandes complejos proteínicos de la familia de las ubiquitin-ligasas E3: SCF (Skp1-Cdc 53/cullin-Fbox protein) en interfase y APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome) durante la mitosis.

El proceso es indudablemente más complicado porque:

- faltan por identificar muchos sustratos tanto de SCF como de APC/C,
- algunos de ellos no interaccionan directamente con los complejos y requieren moléculas adaptadoras como recientemente se demostraba en el caso de la degradación de la ciclina E-Cdk2. La regulación de este proceso es sumamente importante porque si la célula no dispone de suficiente ciclina E el ciclo se detiene en G1, mientras que si hay excesiva cantidad entra prematuramente en S generando inestabilidad genética y tumores. Entre la ciclina E y el complejo SCF, encargado

de su ubiquitinización, actúan adaptadores de la familia F-box (Fbw7 ó hCdc4 en células humanas; Archipelago-Ago-en *Drosophila*) que se unen a la ciclina E fosforilada facilitando su reconocimiento y unión a SCF.

Regulación inhibidora de las Cdks por fosforilación

La actividad de los complejos Cdk-ciclinas puede ser inhibida por fosforilación del punto catalítico de las Cdks. Esta fosforilación inhibitoria ha sido demostrada en la transición G2/M para Cdk1 y, menos concluyentemente, para Cdk2 y Cdk4. El proceso puede ser revertido por fosfatasas (Cdc 25A, B y C) que defosforilan la fosforilación inhibitoria de las Cdks. Así Cdc 25A defosforila y activa Cdk2 que es crítico para la respuesta G1 a daño al ADN (ver luego).

Inhibidores de las Cdks

Se trata de moléculas que se acumulan en momentos en los que la célula necesita dejar de dividir (veremos inmediatamente como una de estas moléculas p21 es clave para la detención del ciclo en G1 motivada por alteraciones en el ADN). Atendiendo a su estructura molecular y afinidad por las distintas Cdks, estos inhibidores se agrupan en dos grandes familias: Cip/Kip e INK4.

Cip/Kip son inhibidores de amplio espectro que pueden unirse, por ejemplo, tanto a la ciclina D-Cdk 4/6 como a la ciclina E/A-Cdk2, aunque la eficacia varía entre distintos miembros de la familia que incluye a: p21 (WAF1/CIP1); p27 (KIP1) y p57 (KIP2).

Las moléculas de la familia INK4 comparten un motivo estructural organizado sobre la base de cuatro (p15, p16) ó cinco (p18, p19) repeticiones de ankyrina y tienen un espectro de unión a Cdks limitado, uniéndose e inhibiendo solo a Cdk4 y Cdk6. La familia INK4 incluye los cuatro miembros antes mencionados: p15, p16, p18 y p19.

Puntos de control (checkpoints) interfásicos: Control de la replicación y reparación del ADN

Como antes enunciábamos, una de las características esenciales del control del ciclo celular es la existencia de mecanismos para conocer la fiabilidad del proceso y bloquearlo en el caso de que no se hayan realizado adecuadamente todos los procesos. Estos puntos de control garantizan esencialmente la replicación y reparación del ADN y la entrada y salida de la mitosis.

Durante la interfase, los puntos de control están regulados por dos familias de quinasas relacionadas con la familia de la fosfoinositol quinasa y quinasas que fosforilan en serina/treonina.

Las quinasas de la primera familia implicadas en el control del ciclo celular son las llamadas ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) y ATR (ATM y Rad-3 related), aunque también se las conoce por otros nombres (Tel1, Mec1, Rac3 en *Saccharomyces*; o Mec 41 en *Drosophila*). ATM y ATR podrían formar un gran complejo molecular con proteínas implicadas en la reparación del ADN (Mre 11, MLH1, MSH2, MSH6) y en la remodelación de la cromatina (SWI/NSF). Las serinas/treonina quinasas implicadas en el control del ciclo son, por su parte, Chk1 y Chk2, aunque también se las conoce por otros nombres como Cds1 ó Rad 53.

Durante el intervalo entre G1 y S, ATM y ATR fosforilan directamente la proteína p53 en distintos residuos y a través de la quinasa Chk2 y otras rutas adicionales otros residuos. Además, ATM fosforila, inactivándola, Mdm 2 una ubiquitin ligasa necesaria para la degradación de p53. De esta manera, ATM y ATR activan y acumulan p53 lo que resulta en la activación de p21, un inhibidor del complejo Cdk2/ciclina E, lo que bloquea el ciclo.

Por otro lado, durante el paso de G2 a la mitosis, ATM y ATR fosforilan Chk2 y Chk1, respectivamente, quienes a su vez y de manera conjunta hacen lo propio con Cdc25C, responsable de la progresión a través de G2. La fosforilación y consiguiente inactivación de Cdc25C tiene dos consecuencias: facilita su unión al transportador p14-13-3 lo que re-

sulta en su salida del núcleo y secuestro en el citoplasma y bloquea la activación del complejo Cdc2/ciclina B y con ello la entrada en mitosis.

La regulación del ciclo celular durante la mitosis

Hemos descrito al comienzo de esta exposición los procesos fundamentales que acontecen durante la fase M. En los últimos años se han dedicado muchos esfuerzos a correlacionar esos datos morfológicos con los datos moleculares conocidos con posterioridad. Así, podríamos dividir ahora la mitosis en 5 fases sobre la base de la actividad de la Cdks y de la ubiquitin-ligasa E3, APC/C.

La primera fase corresponde al final de G2, justo antes de los primeros signos visibles de la condensación cromosómica. Este periodo parece regulado por Cdk-ciclina A (en organismos como levaduras en que no hay ciclina A, esta función la realizan otras como NIMA, CLB3 ó CLB5) que va aumentando a todo lo largo de G2 hasta alcanzar el máximo en el momento de la fragmentación de la envuelta nuclear. Así la inyección de ciclina A-Cdk en células en G2 induce rápidamente la condensación de la cromatina mientras que su inhibición impide que las células en G2 entren en profase y aquellas que están en profase temprana regresen a interfase. Por el contrario, como antes indicábamos, el complejo Cdk-ciclina B permanece inactivo en el citoplasma y otras quinasas se implican en los procesos preparatorios de la división celular. "Polo-like" quinasa parece necesaria para maduración de los centrosomas al final de G2 y para activar la Cdk1-ciclina B, y la Aurora B quinasa participa en la condensación de los cromosomas al fosforilar la histona H3.

En este estado, la entrada en mitosis puede ser también bloqueada por las moléculas implicadas en el control del daño/reparación del ADN como ATM y ATR o por la llamada proteína Chfr que controla la rotura de los microtúbulos. Cdk-ciclina A es presumiblemente el blanco de la acción de estas moléculas de control.

El compromiso definitivo con la mitosis implica la rápida activación de Cdk1-ciclina B que en eucariotas inferiores es constitutivamente nuclear pero en células superiores está en un equilibrio entrando y saliendo del núcleo como ya hemos repetidamente indicado. Al final de G2, sin

embargo, se acumula rápidamente en el núcleo fosforilándose su amino terminal.

Una vez que la célula se ha comprometido con la mitosis tiene una ó dos vías para impedir que se inicie. El punto clave en este proceso parece ser la unión de los cinetócoros a las fibras del huso. Errores en este proceso retrasan la mitosis a través de una cascada de señales mediada en parte por BubR1, Mad2 y otras proteínas que se concentran en los cinetócoros no unidos al huso. Esta vía impide finalmente que el APC destruya las proteínas que son necesarias para separar las cromátidas, iniciar la citocinesis y salir de la mitosis.

APC es activado por Cdk1-ciclina B pero también por otros cofactores como Cdc 20 (*fizzy*). Aparentemente el control de la unión de los cinetócoros al huso actúa sobre cdc 20 para impedir que APC destruya las moléculas responsables de mantener la cohesión de las cromátidas (*securina*) y la célula de mitosis (ciclina B). Una posibilidad es que los cinetócoros no asociados al huso actúen como puntos catalíticos para formar complejos Mad2-Cdc20, secuestrando así Cdc20 e impidiendo su unión al APC. Sin embargo, APC sí destruye la ciclina A poco después de la desaparición de la envuelta nuclear. Este doble comportamiento de APC podría ser consecuencia de una doble localización del complejo: las moléculas presentes en el citoplasma libre de microtúbulos podrían ser insensibles a este control y degradar la ciclina A, pero sí serlo aquellas moléculas asociadas al huso. Esta tercera etapa es, por tanto, equivalente al clásico estadio de prometáfase.

Una vez que todos los cinetócoros están unidos al huso cesa la inhibición de Cdc20 y la actividad catalítica de APC es total. Se inician entonces dos procesos:

- uno conducente a la destrucción de la securina que induce la separación de los cromosomas (lo que clásicamente inicia la anafase). Realmente la destrucción de la securina libera otra proteína –la proteasa separasa- que induce la separación de las cromátidas cortando un componente del complejo de la cohesina.
- otro conducente a la destrucción de la ciclina B que marca los cambios asociados con la telofase.

En las células embrionarias que tienen ciclos rápidos este proceso marca el final de la mitosis, pero en células somáticas hay todavía al menos una transición más importante para la salida de la mitosis y el establecimiento y la regulación de G1 antes de la replicación del ADN.

Durante esta fases, y una vez que la ciclina B se ha destruido y Cdk1 inactivado, Cdc20 es degradada y reemplazada por la llamada “Cdh1/Het1/fizzy-related protein” que, a su vez, parece aumentar el número de sustratos reconocidos por APC, incluyendo aquellos que llevan motivos “KEN-box” y “Destructin-box” (como la ciclina B y la securina), y la propia Cdc20, lo que hace que la proteólisis pase de ser ejercida por APC^{cdc20} a APC^{cdh1}. Así, esta APC^{cdh1} probablemente ayuda a coordinar los últimos acontecimientos mitóticos: el ensamble de una nueva envuelta nuclear alrededor de los dos grupos de cromosomas, la formación del denominado cuerpo medio entre los dos núcleos hijos y el inicio de la citocinesis. APC^{cdh1} permanece activa durante la interfase hasta que es fosforilada e inactivada por las quinasas que están implicadas en el compromiso de la célula con una nueva replicación del ADN.

Regulación del ciclo y transformación celular

Sin duda, el conocimiento de los mecanismos reguladores del ciclo celular de las células normales ha de ser clave tanto para conocer los mecanismos que dirigen la célula hacia su transformación maligna como para buscar nuevas dianas para el diseño de agentes anticancerígenos.

Pongo algunos ejemplos y con ello concluyo esta presentación. Como hemos visto, los niveles de ciclinas son fundamentales para la regulación del ciclo y en numerosos tumores hay sobre-expansión de ellas. El fenómeno no es, sin embargo, tan simple. Por ejemplo, la ciclina E se sobreexpresa en multitud de tumores, su transcripción es bloqueada por la proteína supresora de tumores pRb y otro supresor tumoral p27 bloquea la actividad del complejo Cdk2-ciclina E. Sin embargo, en ciertos tumores con altos niveles de ciclina E no hay amplificación del gen, ni un aumento de la cantidad o vida media de su ARN.

Modificaciones en las proteínas adaptadoras que regulan la degradación de la ciclina, como antes explicábamos, podrían explicar esos resultados. En este sentido, la expresión de un Ago mutado en *Drosophila* genera profundas modificaciones fenotípicas en el ojo y el ala de las moscas mutantes.

Por otro lado, sobre la base de que las células madre embrionarias de ratón son capaces de sufrir apoptosis la ausencia de p53 y de Chk1, las células tumorales que no tienen p53 pero no activan el programa apoptótico, podrían hacerlo si la vía de Chk1 fuera también inhibida. En este sentido, se están realizando “trials” en USA y Japón con UCN-01 porque en concentraciones nanomolares parece bloquear Chk1 u otra quinasa relacionada.

Sin duda, la complejidad es inmensa y por ello el camino a recorrer aún largo.

- BIBLIOGRAFÍA

- (1) BALTER & VOGEL (2001) *Science* 294: 502
- (2) BARTEK & LUCAS (2001) *Curr Op Cell Biol* 13: 738
- (3) BARTEK & LUKAS (2001) *Science* 294: 66
- (4) BURKE (2000) *Curr Op Genetics & Development* 10: 26
- (5) CERUTTI & SIMONIS (2000) *Curr Op Genetics & Development* 9: 65
- (6) CORTEZ & ELLEDGE (2000) *Nature* 406: 354
- (7) EKHOLM & REED (2000) *Curr Op Cell Biol* 12: 676
- (8) KARSENTI & VERNOS (2001) *Science* 294: 543
- (9) LEE & ORR-WEAVER (2001) *Annu Rev Cell Dev Biol* 17: 753
- (10) NASMYTH ET AL. (2000) *Science* 288: 1379
- (11) NURSE (2000) *Cell* 100: 71
- (12) PICKART (2001) *Annu Rev Biochem* 70: 503
- (13) PINES & RIEDER (2001) *Nature Cell Biol* 3: E3
- (14) ROBERTS (1999) *Cell* 98: 129

- (15) SCHWAB & TYERS (2001) *Nature* 413: 268
- (16) SHILOH (2001) *Curr Op Genetics & Development* 11: 71
- (17) TAKIZAWA & MORGAN (2000) *Curr Op Cell Biol* 12: 658
- (18) VODERMAIER (2001) *Curr Biol* 11: R834
- (19) WALWORTH (2000) *Curr Op Cell Biol* 12: 697
- (20) WASSMANN & BENEZARA (2001) *Curr Op Genetics & Development* 11: 83
- (21) YANG & KORNBLUTH (1999) *Trends Cell Biol* 9: 207.
- (22) HJHJ ZHOU & ELLEDGE (2000) *Nature* 408: 433

De la Diastereoselectividad a la Catálisis Asimétrica. Relevancia del Nobel de Química 2001

CARMEN AVENDAÑO

Académica de Número de la Real Academia de Farmacia

Los descubrimientos realizados por los laureados con el Premio Nobel de Química 2001, el Profesor K. Barry Sharpless del Scripps Research Institute, la Jolla, California, EEUU, el Dr. William S. Knowles, que trabajó en la compañía Monsanto en San Luis, EEUU, y el Profesor Ryoji Noyori, de la Nagoya University, Chikusa, Nagoya, Japón, muestran que la distancia entre la investigación básica y su aplicación industrial puede ser muy corta. Al Prof. Sharpless se le ha adjudicado la mitad del premio por sus aportaciones a las reacciones de oxidación asimétrica catalizadas, compartiendo la otra mitad los Doctores Knowles y Noyori por sus aportaciones a las reacciones de reducción asimétrica catalizadas.

Estos métodos han tenido un gran impacto en la investigación académica, ya que han hecho accesibles miles de compuestos quirales, y han permitido el desarrollo de nuevos fármacos y materiales así como su síntesis industrial.

La **quiralidad** es una característica estructural por la que una molécula no puede superponerse con su imagen en un espejo. Nuestras manos son objetos quirales, mientras que un martillo no lo es.

Así pues, la **quiralidad es una propiedad de la molécula, no de sus átomos**. Sin embargo, la causa más frecuente de quiralidad



Figura 1. Prof. K. B Sharpless.



Figura 2. Dr. W.S Knowles y Prof. R. Noyori.

es la existencia en una molécula de centros estereogénicos o estereocentros, que son átomos enlazados a grupos diferentes entre sí. El **átomo estereogénico** más frecuente es el carbono enlazado a cuatro sustituyentes distintos. Otra posible causa de quiralidad son los **ejes estereogénicos**.

Si una molécula es quiral porque posee un carbono estereogénico, puede existir como dos entidades especulares que se denominan enantiómeros. Ambos compuestos tienen la misma fórmula molecular y presentan la misma conectividad entre sus átomos, pero se diferencian en la forma en que los sustituyentes se disponen en el espacio. La **configuración absoluta** define la disposición de los grupos alrededor de un carbono estereogénico o de otro elemento de quiralidad, y se designa con los términos **R** o **S** siguiendo las normas de Cahn, Ingold y Prelog para clasificar la prioridad de los sustituyentes.

Si la relación de ambos enantiómeros $R/S = 1:1$ tenemos una **mezcla racémica**, pero si esta relación es distinta, tenemos una

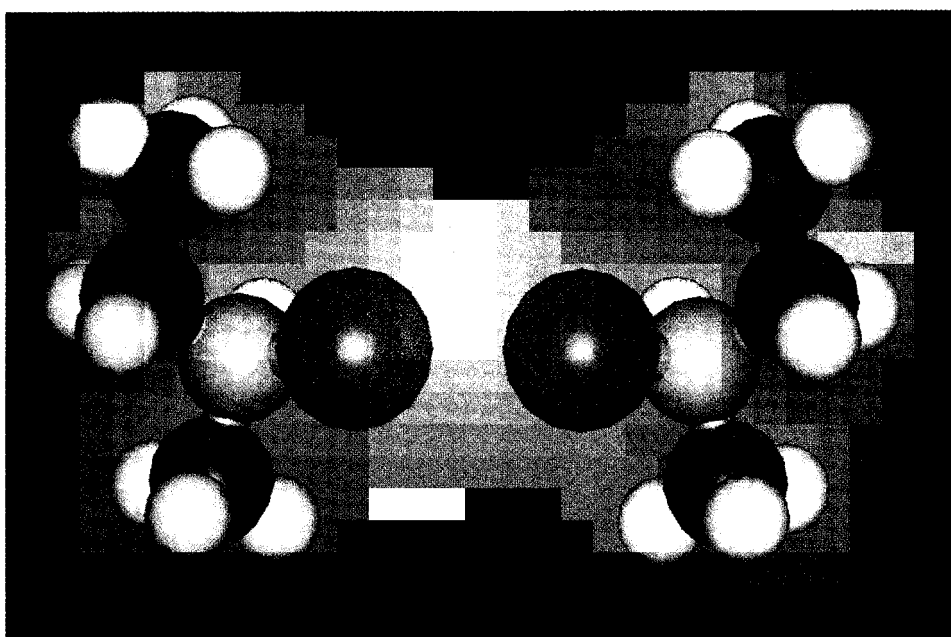


Figura 3. Enantiómeros R y S del 2-bromobutano.

mezcla enriquecida en uno de los enantiómeros cuya **pureza enantiométrica** se determina por la diferencia entre sus porcentajes.

Exceso enantiomérico (*ee*): $\%R - \%S$ (o $\%S - \%R$)

Dentro de los **estereoisómeros**, o isómeros en el espacio, encontramos, además de los enantiómeros que ya hemos definido, a los **diastereoisómeros**. Son ejemplos de enantiómeros la D-eritrosa y la L-eritrosa, mientras que la D-eritrosa y la D-treosa son diastereoisómeros. Aunque existen diversos tipos de diastereoisómeros, dado que en todos ellos las distancias interatómicas son diferentes, sus propiedades físicas así como su reactividad química también son diferentes.

Sin embargo, los **enantiómeros** tienen las mismas propiedades y sólo difieren entre sí cuando interaccionan con otras entidades quirales. La propiedad más conocida que distingue a dos enantiómeros es su **actividad óptica**, que se determina por el polarímetro. Cuan-

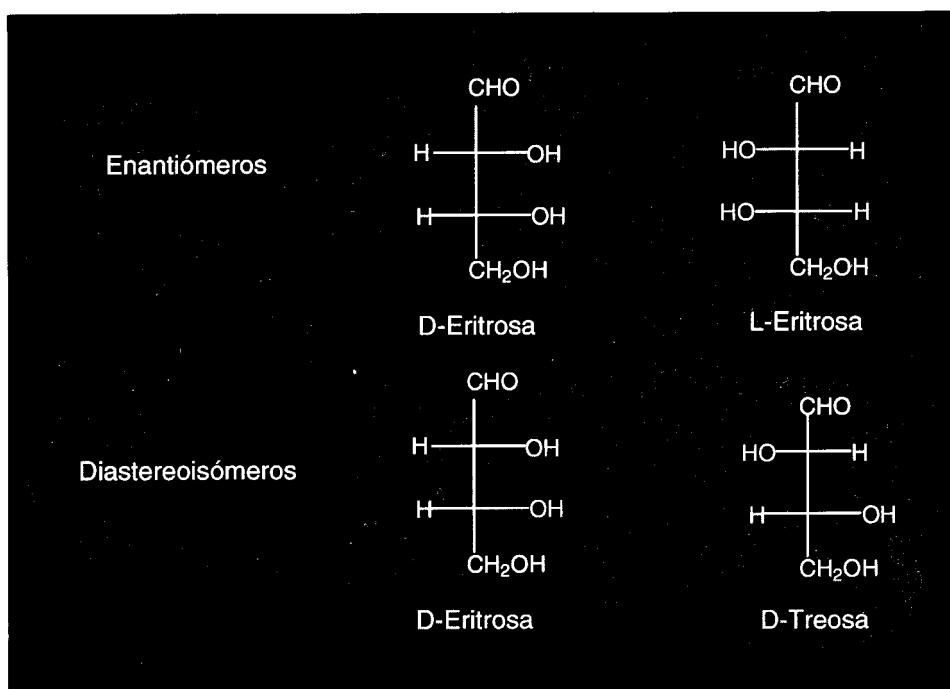


Figura 4. Estereoisómeros.

do en 1.848 separó Pasteur de forma manual dos formas cristalinas diferentes de una mezcla racémica de tartrato sódico amónico, y observó que al disolverlas por separado tenían actividad óptica opuesta (desviaban el plano de luz polarizada en una misma magnitud pero en sentido opuesto), quedó definitivamente unido el concepto de pureza enantiomérica al de pureza óptica. Sin embargo, la determinación de la pureza enantiomérica se realiza hoy por otras técnicas más rigurosas y fiables, ya que el poder rotatorio varía con el disolvente, la concentración, la longitud de onda de la fuente, la temperatura, etc.

Cuando interacciona con la luz polarizada el enantiómero dextrógiro (+), la desvía a la derecha un cierto ángulo, mientras que el levógiro (-) produce la misma desviación en sentido contrario.

La propiedad más importante de los enantiómeros es que en su interacción con macromoléculas quirales, como son las dianas farmacológicas, se originan diastereoisómeros, lo que suele traducirse en una actividad biológica diferente. La diferente interacción de dos enantiómeros con los receptores del gusto o del olfato se pone también de manifiesto en un distinto sabor o aroma. Así el (*S*)-limoneno es el aroma de las piñas de abeto, que recuerda a la trementina, mientras que el (*R*)-limoneno es el responsable de la aroma de la naranja.

Son moléculas quirales las enzimas, los anticuerpos, los hidratos de carbono, el ADN, las hormonas esteroideas, muchos neurotransmisores, y otras moléculas fundamentales para la vida, y estas moléculas no funcionarían si no tuvieran la quiralidad correcta. Los fármacos con estructura quiral (más de la mitad de los que actualmente se utilizan) también tienen que tener la disposición espacial correcta para interaccionar correctamente con sus dianas moleculares. Un fármaco debe interaccionar específicamente con su receptor en la célula, por lo que con frecuencia sólo uno de los enantiómeros tiene interés y, en ciertos casos, el otro enantiómero puede ser peligroso. Por ejemplo, la **S-(+)- penicilamina** es un fármaco útil en el tratamiento de la artritis reumatoide, mientras que su enantiómero *R* es muy tóxico y causa neuritis óptica.

El 1 de octubre de 1.957 la Chemie Grünenthal, una pequeña compañía alemana, lanzó la **talidomida** al mercado. En 1961 este

Journal of

Chemical Education



When Drug Molecules Look in the Mirror
Look in the Mirror

Published by the DIVISION OF CHEMICAL EDUCATION OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Figura 5

fármaco llegó a ser el más vendido en el Reino Unido y en Alemania para inducir al sueño. Sin embargo, hacia 1960 empezó a observarse un número inusual de nacimientos de niños en los que las manos y los pies estaban unidos directamente al tronco (focomelia). A los pocos meses, la **focomelia** se relacionó con la utilización de la talidomida por sus madres y, finalmente, fue retirado. Estudios posteriores indicaron que esta gran actividad teratogénica se debe al enantiómero *S*, pudiendo ser útil el enantiómero *R*, especialmente por sus efectos antiangiogénicos, aunque hay que tener en cuenta que ambos se interconvierten fácilmente en el organismo (1).

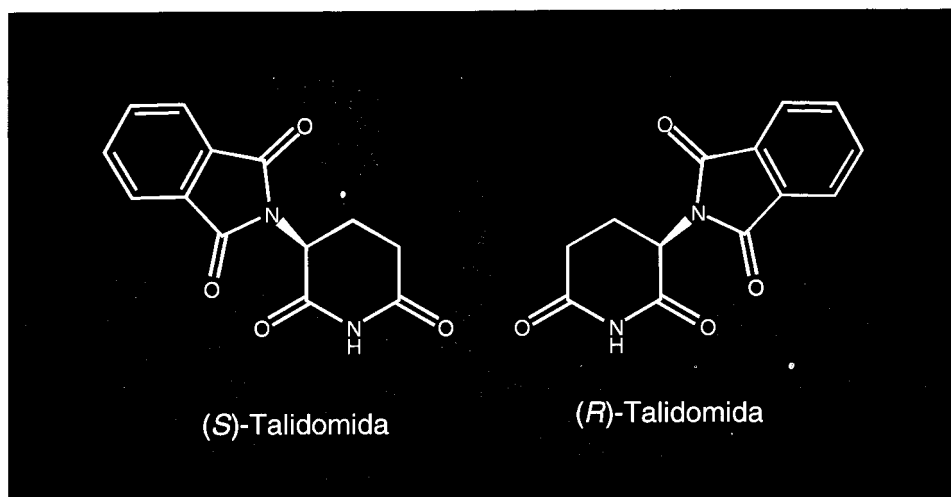


Figura 6

Desde entonces, las compañías farmacéuticas han de investigar la actividad biológica y la toxicidad de los dos enantiómeros de un fármaco si éste es quiral, y sólo se puede comercializar como racémico si se demuestra que el enantiómero menos activo (también denominado **distómero**) no es tóxico e incluso puede ser beneficioso. Por esta razón, es de enorme utilidad disponer de los dos enantiómeros de un fármaco y, en su caso, fabricar el enantiómero activo o más activo (**eutómero**). La industria requiere métodos eficaces, de bajo coste y que originen la menor cantidad posible de residuos, por lo que la **separación de una mezcla racémica**, que se basa en convertir una mezcla racémica en una mezcla de diastereoisómeros

por interacción con un reactivo quiral enantioméricamente puro o con cualquier entidad quiral, no es en general adecuada porque supone en principio la pérdida de la mitad del producto inicial.

La **síntesis asimétrica**, esto es, la obtención de un enantiómero con preferencia al otro, no es posible en la síntesis orgánica convencional si no existe en la reacción algún componente quiral. Así la adición de fenillitio a la 1,3,3-trimetil-4-piperidona origina un nuevo centro estereogénico que soporta la función hidroxilo, pero ambos enantiómeros se obtienen en igual proporción. Por el contrario, si se realiza la misma reacción con una cetona quiral, como la 1,3-dimetil-4-piperidona, el ataque del nucleófilo a ambas caras del doble enlace C=O no está igualmente favorecido, produciéndose el alcohol resultante del ataque ecuatorial, *anti* respecto al grupo metilo en posición contigua. Pero obsérvese que estamos ante una reacción diastereoselectiva. Es decir, para dirigir la estereoquímica de un centro estereogénico es necesario pasar por estados de transición diastereoisoméricos, o lo que es igual, la síntesis asimétrica requiere estados de transición diastereoisoméricos.

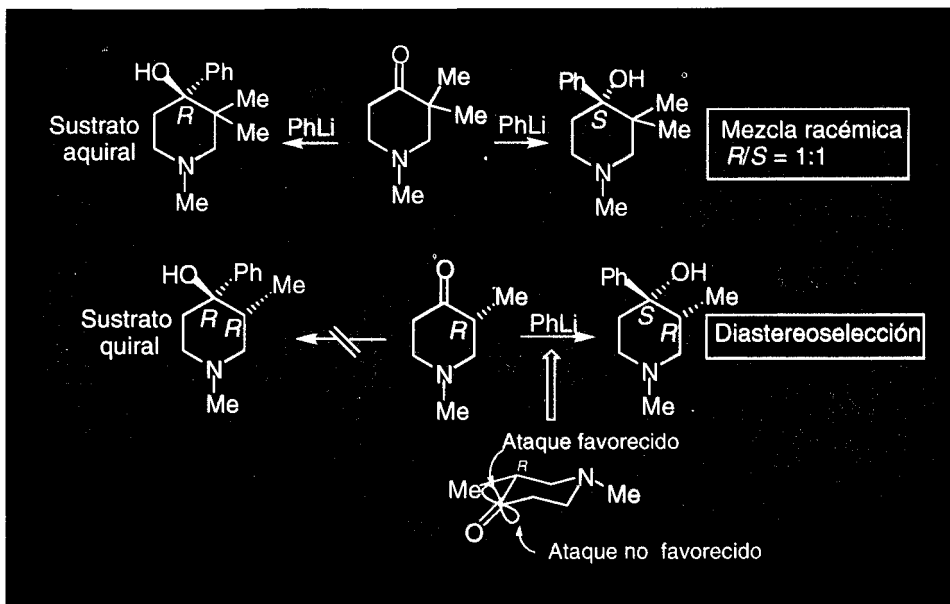


Figura 7.ª La diastereoselección es la base de la síntesis asimétrica.

Utilizando diagramas de energía puede racionalizarse este resultado teniendo en cuenta que, en el primer caso (cetona no quiral) al ser los dos estados de transición que conducen a los productos *R* y *S* enantiómeros, tienen el mismo nivel energético, requieren la misma energía de activación y, por tanto, se produce el mismo número de moléculas de uno y otro enantiómero (una mezcla racémica). Por el contrario, en el caso de la cetona quiral, los dos estados de transición que conducen a los productos son diastereoisómeros, no tienen el mismo nivel energético, no requieren la misma energía de activación y, por tanto, se produce mayoritariamente el producto que requiere menor energía de activación.

Ya hemos dicho que la síntesis asimétrica requiere estados de transición diastereoisoméricos y, por tanto es necesario introducir en la reacción un componente quiral que puede ser un sustrato, reactivo, auxiliar o catalizador, fundamentalmente. Esta tarea, ha ocupado a muchos químicos orgánicos en los últimos 20-30 años, y entre ellos a los galardonados con el Nobel de Química de 2001, quienes demostraron que la quiralidad de un catalizador puede transferirse a un sustrato proquiral, permitiendo así síntesis asimétricas aplicables a la industria.

Los galardonados, junto con otros químicos han encontrado estructuras que funcionan como las enzimas, que son los catalizadores quirales naturales, de forma que una sólo molécula de catalizador pueda dirigir la estereoselección de millones de moléculas de producto quiral en reacciones muy productivas y económicas.

Generalmente, estas estructuras son ligandos quirales enantioméricamente puros que forman complejos en los que interviene también el sustrato de la reacción con un metal de transición. En 1968 **Knowles**, que trabajaba en la compañía Monsanto, demostró por primera vez que un catalizador quiral basado en el uso del metal de transición rodio (I) podía transferir la quiralidad a un sustrato no quiral y originar un producto quiral con uno de sus enantiómeros en exceso (2). Esta idea tuvo su origen en dos hallazgos previos: el descubrimiento de los primeros catalizadores de hidrogenación solubles y la síntesis de fosfinas quirales.

En la hidrogenación de dobles y triples enlaces se utilizan generalmente catalizadores heterogéneos, principalmente paladio sobre

carbón, pero Osborn y Wilkinson desarrollan un complejo de cloruro de Rh (I) y trifenilfosfina que permitía la hidrogenación de olefinas no impedidas (3). Por su parte Horner y Mislow encontraron de forma independiente métodos para preparar fosfinas con tres sustituyentes diferentes (fosfinas quirales) con un exceso enantiomérico del 69% (4,5).

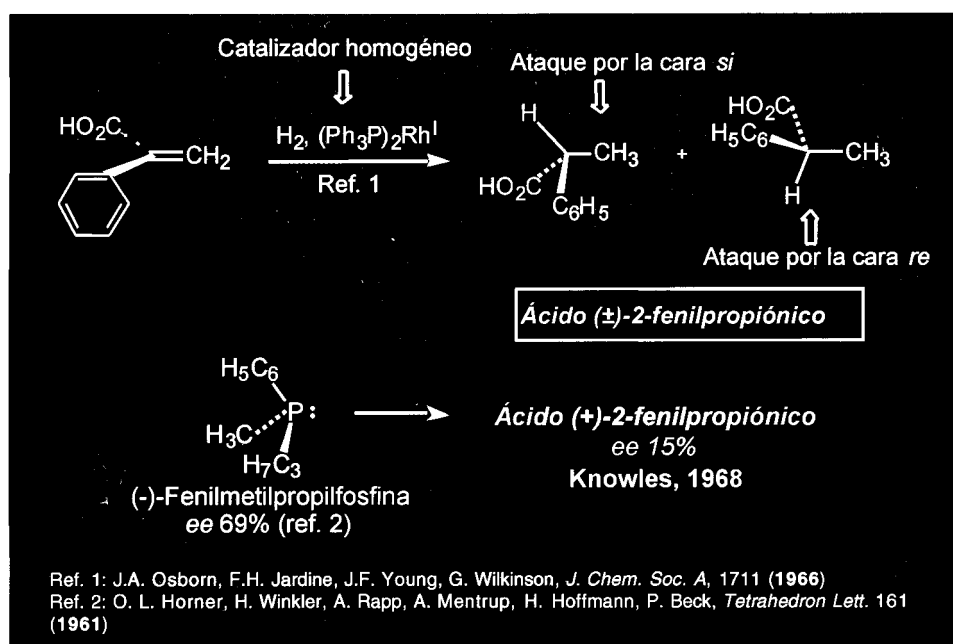


Figura 8. Hidrogenación Asimétrica Catalizada.

Lo que hizo **Knowles** fue sustituir la trifenilfosfina de Osborn y Wilkinson por esta fosfina quiral en la hidrogenación del ácido α -fenilacrílico. Obtuvo así el ácido (+)-hidratrópico con un $ee=15\%$. Desde el punto de vista de la estereoselección el resultado fue muy «pobre» (hay que tener en cuenta que la fosfina empleada no era ni mucho menos enantioméricamente pura) y por tanto carecería de utilidad, pero demostraba por primera vez que era posible la **hidrogenación catalítica asimétrica**.

Había que conseguir que el sustrato y el catalizador permitieran mayor pureza enantiomérica en el producto de reacción. El equipo

de Knowles encontró que los *N*-acilderivados de las enaminas de α -aminoésteres eran buenos sustratos, y que un **complejo con una difosfina quiral, el ciclooctadieno (COD) y Rh(I): [Rh((*R,R*)-DiPAMP)COD] $^+BF_4^-$** , era mejor como catalizador de la hidrogenación quiral que la fosfina anteriormente utilizada. De esta forma, desarrollaron la primera síntesis industrial de la **L-DOPA**, un fármaco que se utiliza en la terapia de reemplazamiento de la enfermedad de Parkinson. El **procedimiento Monsanto se comercializó en 1974**. Fue la primera síntesis asimétrica catalizada que se utilizó en la industria, tuvo un éxito extraordinario, y contribuyó enormemente al desarrollo de otras reacciones asimétricas utilizando catalizadores quirales (6).

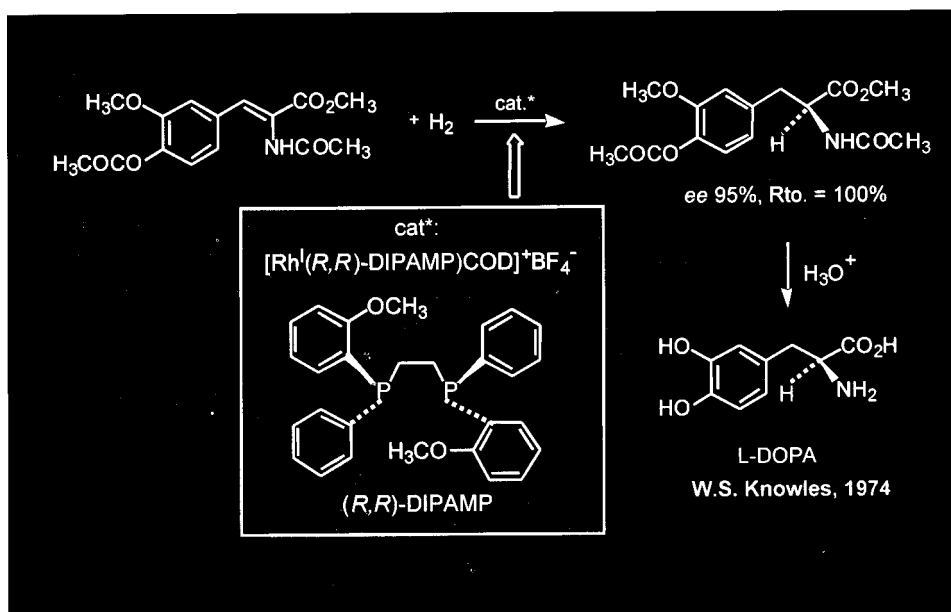


Figura 9. Procedimiento Monsanto para la L-DOPA.

Halpern propuso un **mecanismo** para racionalizar la hidrogenación asimétrica anteriormente mencionada (7). Según éste, las moléculas de disolvente (S), son desplazadas por la olefina sustrato para dar un complejo en el que el doble enlace y el oxígeno carbonílico interaccionan con el Rh(I). El hidrógeno se adiciona de forma

oxidante al metal para formar un hidruro de Rh(III) y, posteriormente, los dos hidrógenos de este quelato de cinco miembros (estabilizado por el oxígeno del grupo acetilamino) se transfieren del metal a los dos carbonos del doble enlace.

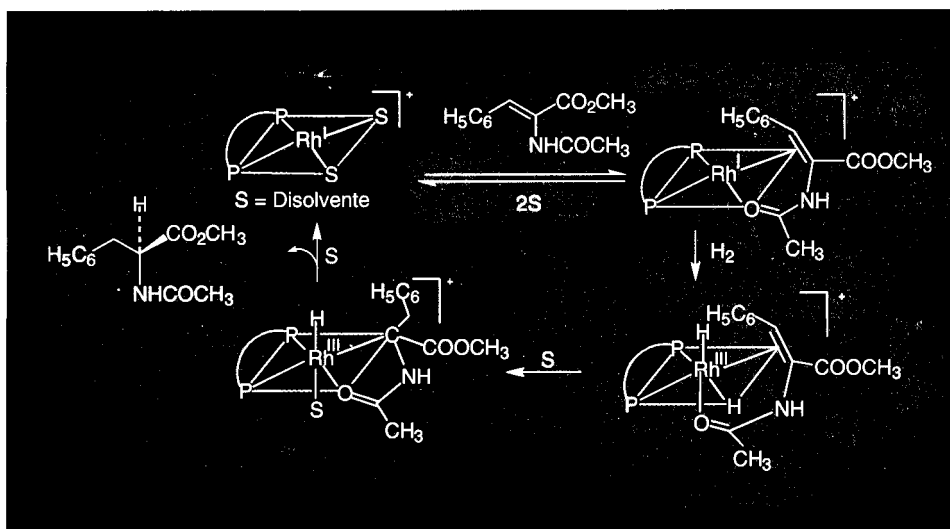


Figura 10. Mecanismo del Proceso Monsanto.

Hay que tener en cuenta que la olefina podría haber interactuado por ambas caras del doble enlace: **la cara *re*** y **la cara *si***, por lo que se podrían haber originado dos complejos de Rh(III), activados diastereoisómeros en los que la transferencia de hidrógeno daría ambos enantiómeros. Por eso, si se quiere conseguir un gran exceso enantiomérico en la hidrogenación de cualquier olefina, había que encontrar fosfinas quirales con una estructura para la que la diferencia de energía entre ambos complejos activados sea muy grande. El investigador que desarrolló esta idea fue el Profesor Ryoji Noyori, también laureado con el Nobel de Química.

Noyori y Takaya descubrieron en 1980 una **difosfina quiral por atropisomería** (8) denominada **BINAP** [(*S,S*) o (*R,R*)-1,1'-binaftil-2,2'-bis-difenilfosfina], cuyos complejos con Rh(I) son muy eficaces en la hidrogenación asimétrica formando un molde disimétrico con el metal (9).

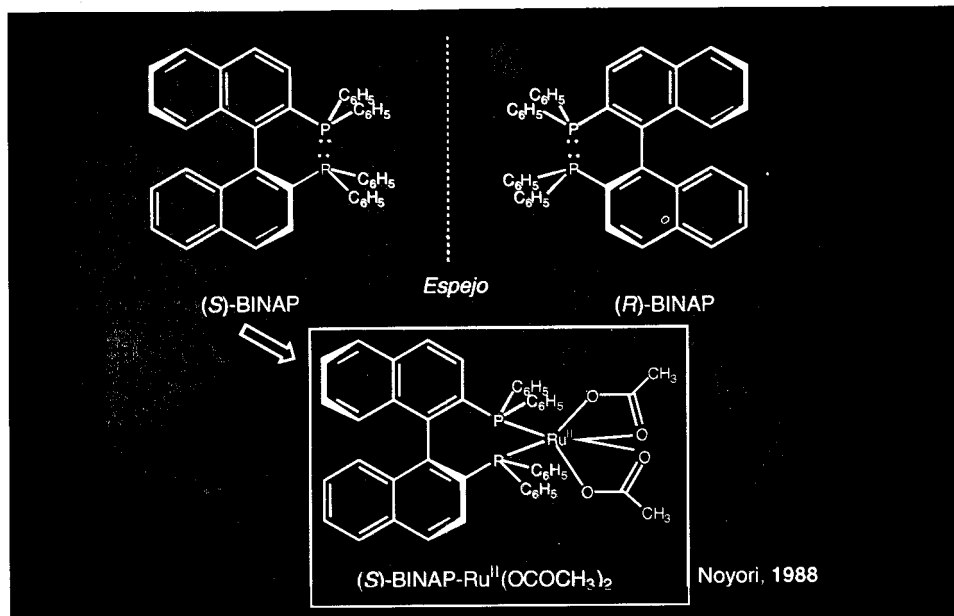


Figura 11. Catalizador para la Hidrogenación de Olefinas.

Noyori descubrió posteriormente que los complejos de esta fosfina con **rutenio (II)** eran todavía mejores, y los aplicó a infinidad de reacciones de hidrogenación asimétrica como la que conduce al antiinflamatorio **naproxeno**.

Esta reacción transcurre a través de un monohidruro, en lugar del dihidruro en el caso del Rh(I), y es mucho más enantioselectiva.

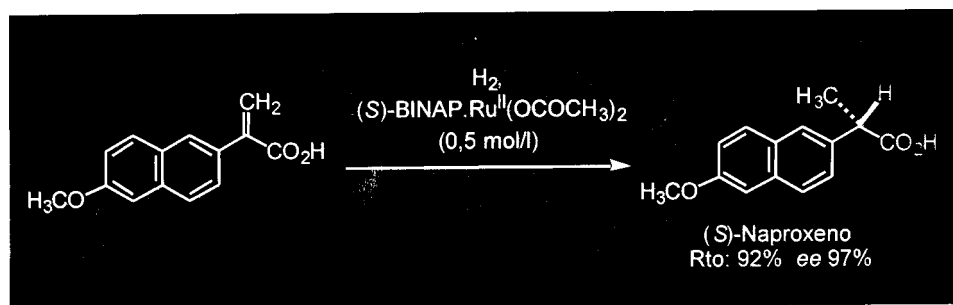


Figura 12. Ejemplo de Hidrogenación Asimétrica Catalizada.

Además, los complejos que contienen halógenos permiten la hidrogenación asimétrica de muchas cetonas, como ocurre en la síntesis del **(S)-1,2-propanodiol**, un reactivo que se utiliza en la preparación del antibacteriano **levofloxacino** (10).

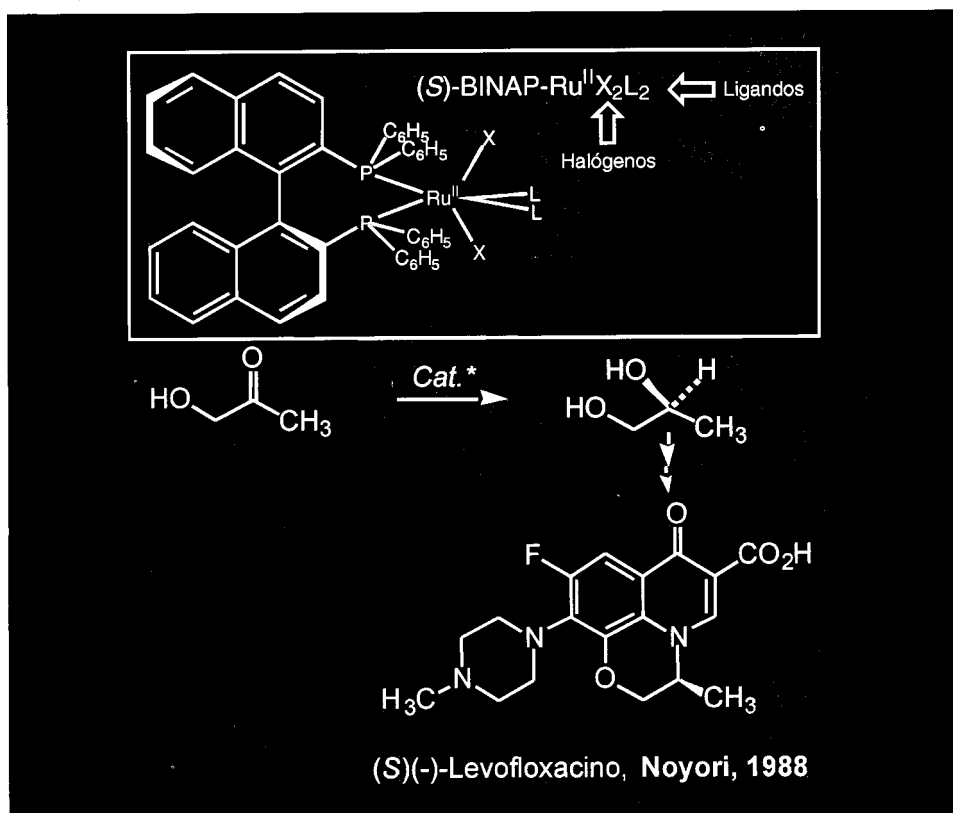


Figura 13. Hidrogenación Asimétrica de Cetonas.

Los nuevos complejos de Noyori son muy eficaces para la hidrogenación asimétrica de gran variedad de olefinas y de cetonas y pueden obtenerse ambos enantiómeros según se emplee (R) ó (S) -BINAP. Por ejemplo, su utilización en la hidrogenación de β -cetoésteres origina β -hidroxiésteres con excesos enantioméricos del 100%, lo que permite la síntesis de fármacos, productos para la agricultura, aromas y fragancias en procesos que son escalables, desde menos de

100 mg a más de 100 kg. También se han utilizado en la síntesis de β -metilcarbapenemos a través de una azetidionona quiral (11).

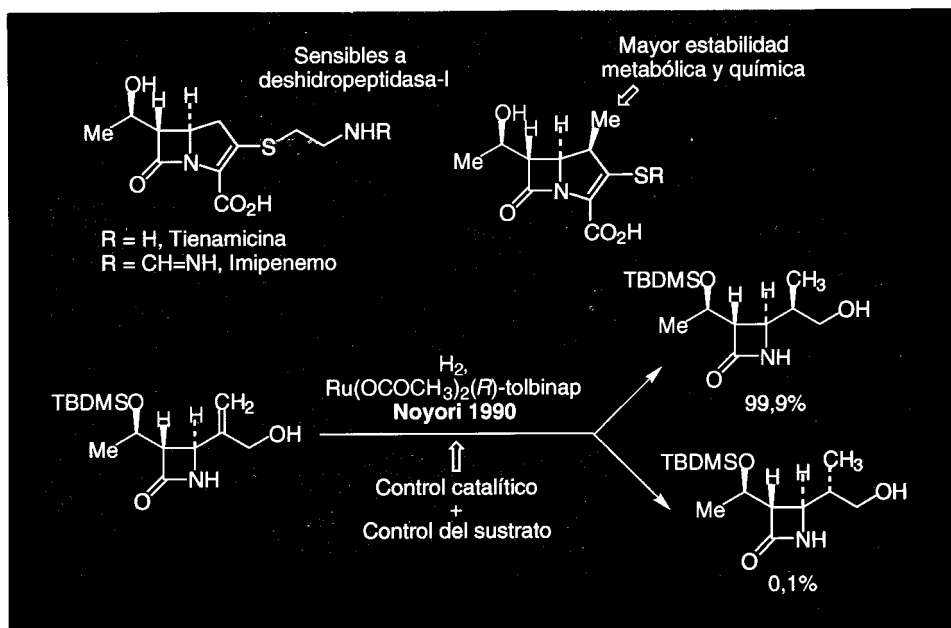


Figura 14. Otras aplicaciones del Catalizador de Noyori.

Por otra parte, la mayoría de los catalizadores homogéneos y heterogéneos favorecen la hidrogenación de dobles o triples enlaces con preferencia a la del doble enlace C=O de una cetona. Pero **Noyori revirtió esta quimioselectividad adicionando a la reacción una pequeña cantidad de una diamina como base**. Así pueden hidrogenarse cetonas que contienen dobles enlaces, para dar alcoholes alílicos quirales como el que se indica, el cual se utiliza en la síntesis de la vitamina E (12).

En paralelo a los progresos realizados en las hidrogenaciones asimétricas catalizadas, **Sharpless desarrolló catalizadores quirales para efectuar oxidaciones**. Su investigación se ha centrado también en el desarrollo de catalizadores homogéneos con metales de transición. En **1980**, descubrió que el doble enlace de los alcoholes alílicos podía epoxidarse enantioselectivamente **utilizando un**

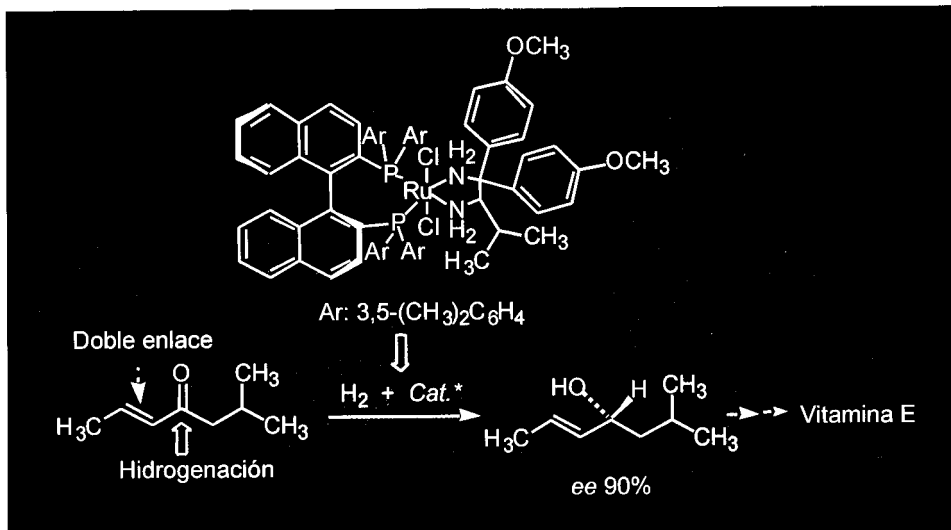


Figura 15. Hidrogenación Quimioselectiva de Cetonas.

complejo de titanio (IV) y un tartrato de dialquilo enantioméricamente puro como fuente de quiralidad e hidroperóxido de *terc*butilo como oxidante (13). Los resultados estereoquímicos son muy predecibles. Cuando se utiliza D-(-) tartrato de dietilo como ligando (DET) el átomo de oxígeno se adiciona a la cara superior del doble enlace si se representa el alcohol alílico como se indica en la figura (el grupo OH en la parte inferior derecha), mientras que si se utiliza el L-(+) -tartrato de dietilo el oxígeno se adiciona por la cara inferior.

Esta estereoselección puede racionalizarse según un mecanismo que transcurre a través de la formación de un complejo en el que intervienen dos átomos de titanio y dos moléculas de tartrato, además de ligandos isopropóxido. Cuando dos de estos ligandos se intercambian por una molécula de sustrato a través de su grupo alcohol y una de reactivo oxidante (hidroperóxido de *terc*butilo) y finalmente, se transfiere el oxígeno del segundo al primero, lo hace por la cara que se encuentra próxima (y no por la opuesta). Si se hubiera utilizado el tartrato enantiómero, el complejo se dispondría de tal forma que el oxígeno se transferiría por la cara opuesta del doble enlace, que estaría ahora situada en sus proximidades.

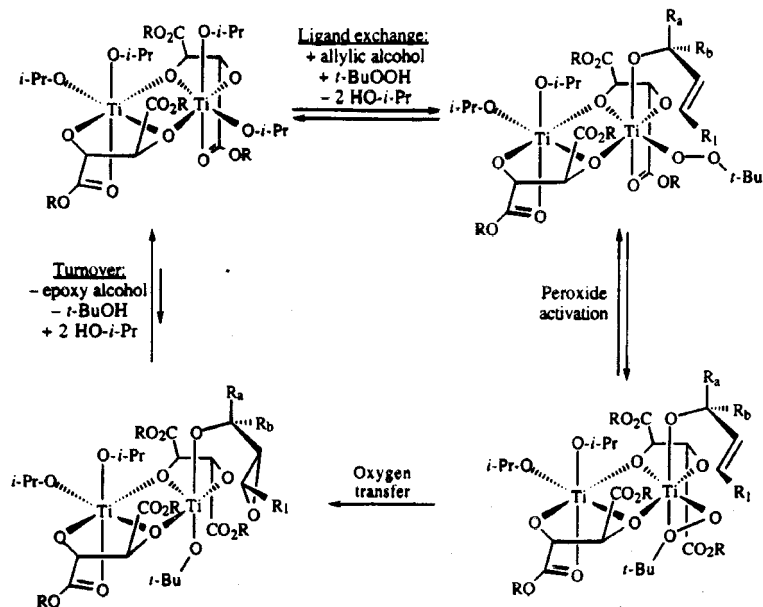


Figura 17. Epoxidación de Sharpless: Mecanismo.

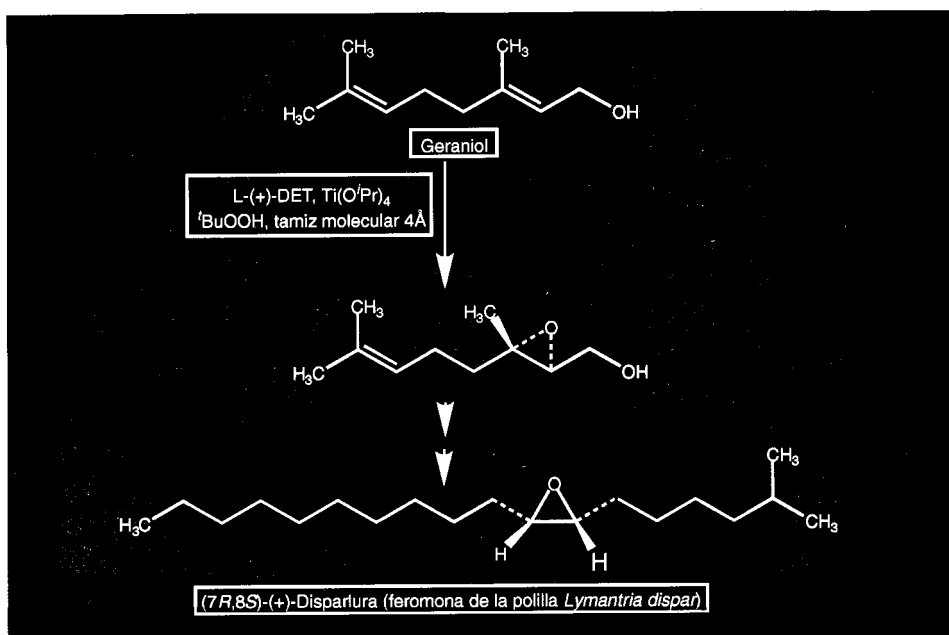


Figura 18. Síntesis industrial de (+)-Dispalura.

naftóxido sódico, mientras que el glicidol *R* se trata primero con cloruro de tosilo y después se prosigue para llegar por ambas rutas al mismo producto.

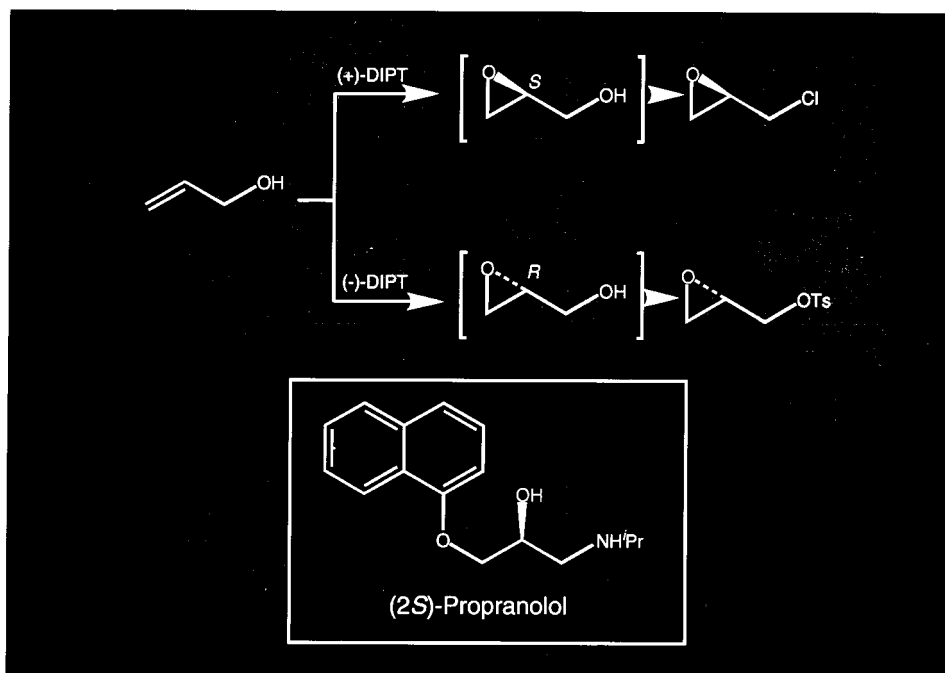


Figura 19. Síntesis de (2S)-Propranolol.

Otro de los grandes hallazgos de Sharpless ha sido la **dihidroxiación asimétrica catalizada de olefinas**. La *cis*-dihidroxiación de olefinas se llevaba a cabo tradicionalmente con cantidades estequiométricas de tetraóxido de osmio, un reactivo caro, volátil y tóxico. Naturalmente, si se producen compuestos quirales éstos se obtienen como racémicos.

A través de los años se intentaron procedimientos catalíticos. Así, se observó que la adición de piridina aumentaba la velocidad de la reacción, presumiblemente porque ésta forma un complejo con el osmio. También se descubrió que el *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina era un cooxidante muy útil cuando se adicionaba estequiométricamente. En los primeros intentos para hacer esta síntesis asimétrica

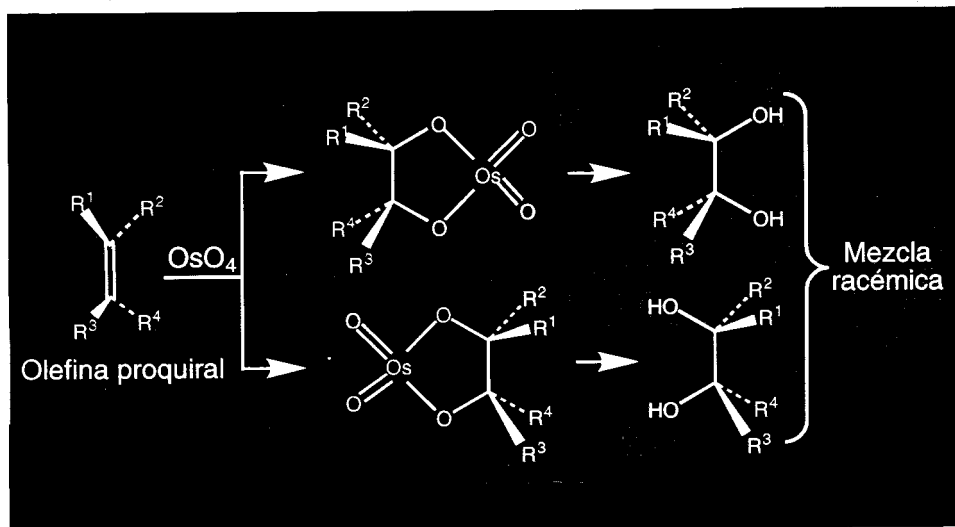


Figura 20. Dihidroxilación de olefinas.

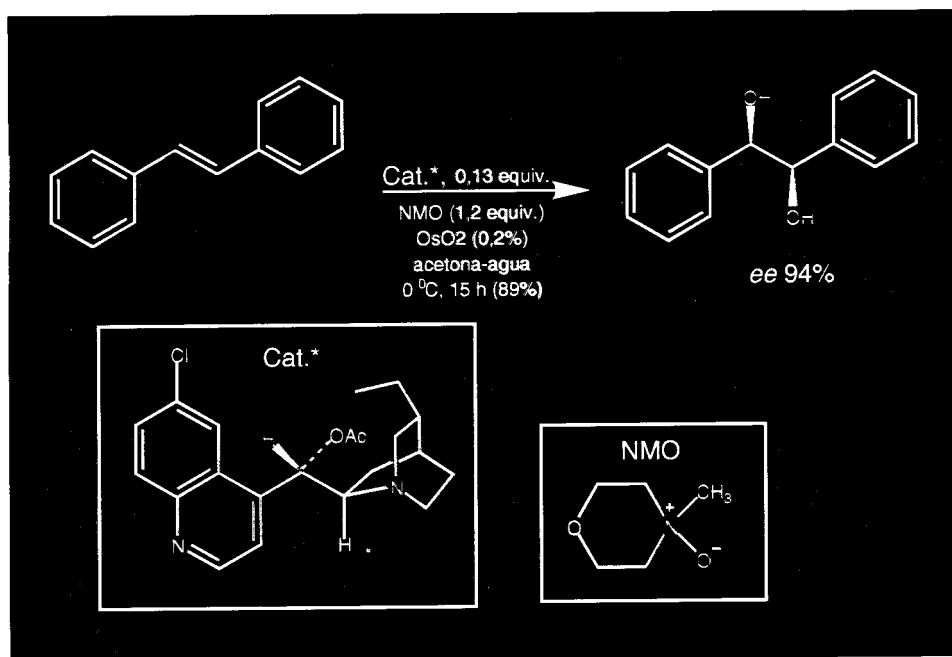


Figura 21. Dihidroxilación asimétrica de olefinas.

se utilizó una piridina enantioméricamente pura para determinar si inducía asimetría en el diol, pero la reacción tuvo lugar con un exceso enantiomérico moderado. Sin embargo, Sharpless pensó en la adición de **alcaloides de la quina como ligandos del metal**, con lo que el resultado fue mucho mejor (16).

El mecanismo de esta reacción se ha estudiado, y se han encontrado **mejores ligandos** para sintetizar diversos compuestos quirales de gran interés industrial con elevados excesos enantioméricos. Entre los muchos ejemplos, podemos citar **la síntesis de la cadena lateral en C-13 del taxol** (17).

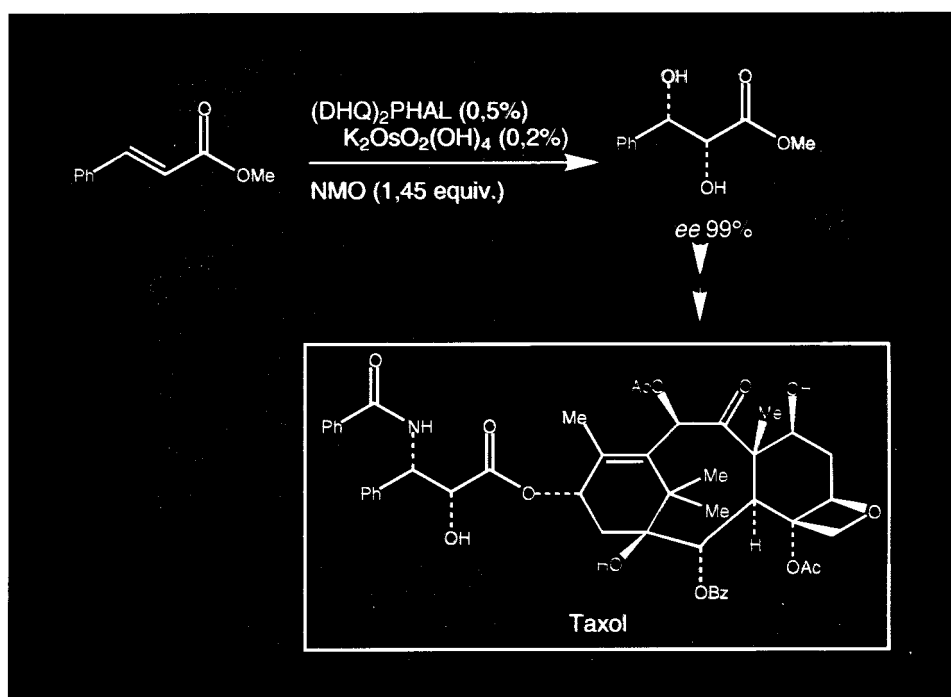


Figura 22. Aplicación a la síntesis del taxol.

Confío en que, a pesar de la escueta presentación que se ha hecho de las aportaciones a la síntesis asimétrica de los galardonados, haya sabido transmitirles la relevancia de éstas. Los que nos dedicamos a la Síntesis Orgánica nos sentimos impresionados por su enorme capacidad de innovación y trabajo.

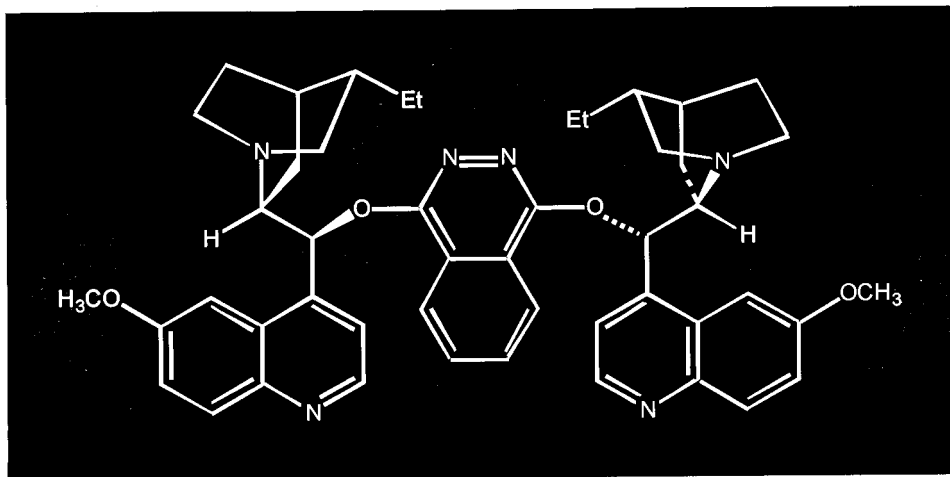


Figura 23. $(DHQ)_2$ -PHAL, Ligando Quiral para la Dihidroxiclación Asimétrica.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA *

- (1) T. Stephens, «Reinventing thalidomide», *Chem. Brit.* (2001) 37, 38
- (2) W.S. Knowless; M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* (1968) 145
- (3) J. A Osborn; F.H Jardine; J.F Young; G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* (1966), 1711.
- (4) L. Horner; H. Winkler; A. Rapp; A. Mentrup; H. Hoffmann; P. Beck, *Tetrahedron Lett.* (1961) 161.
- (5) O. Korpium; K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* (1967) **89**, 4784.
- (6) W.S. Knowless, *Acc. Chem. Res.* (1983) **16**, 106.
- (7) J. Harlpern, «Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection», en «Asymmetric Synthesis», J.D Morrison (ed), 1985 Vol.2, Cap.2, Academic Press.
- (8) La atropisomería es un tipo de estereoisomería que ocurre en los sistemas en los que la rotación a través de un enlace sencillo, generalmente biarilos con sustituyentes voluminosos en posición *orto*, está impedida de tal modo que permite diferenciar y aislar los estereoisómeros: I.G Moss, *Pure Appl. Chem* (1996), 68, 2193.
- (9) A. Miyashita; A. Yasuda; H. Takaya; K. Toriumi; T. Ito; T. Souchi; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1980) **102**, 7932.
- (10) M. Kitamura; T. Ohkuma; S. Inoue; N. Sayo; H. Kumobayashi; S. Akutagawa; T. Otha; H. Takaya; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1988) **110**, 629.
- (11) M. Kitamura; N. Nagai; Yi Hsiao; R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* (1990) **31**, 549.
- (12) T. Ohkuma; H. Ooka; S. Hashigushi; T. Ikariya; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1995) **117**, 2675.

- (13) T.Katsuki; K.B Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* (1980) **102**, 5974.
- (14) R.M. Hanson; K. B Sharpless, *J. Org. Chem.* (1986) **51**, 1992.
- (15) J.M Klunder; S.Y. Ko; K.B Sharpless, *J. Org. Chem.* (1986) **51**, 3710.
- (16) E.N. Jacobsen; I. Markó; W.S Mungall; G. Schröder; K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* (1988) **110**, 1968.
- (17) Z-M Wang; H.C Kolb; K.B Sharpless; *J. Org. Chem.* (1994) **59**, 5104.

Para ver los *curricula* completos de los profesores Sharpless y Noyori pueden consultarse las direcciones de Internet:

<http://www.scripps.edu/news/press/101001>

<http://www-noyori.os.chem.nagoya.u.ac.jp/00>

Don Joaquín Cusí Furtunet
Primer Farmacéutico Especialista en la Preparación
de Medicamentos Oftalmológicos

D. DAVID MARTÍN HERNÁNDEZ

Académico de Número Real Academia de Farmacia

RESUMEN

El objetivo principal de este estudio monográfico se dirige a procurar evitar el olvido, y a reconocer, así como a agradecer, el esfuerzo decidido de un farmacéutico español y catalán, muy vocacional, para encontrar las formulaciones medicamentosas más activas y más cómodas para los pacientes.

Don Joaquín Cusí Furtunet, centró su mayor interés en la investigación y en el análisis tecnológico farmacéutico para conseguir, inicialmente, fórmulas magistrales de principios terapéuticos, y luego, especialidades farmacéuticas, que se prescribieran como medicamentos seguros, eficaces y de calidades óptimas.

A pesar de las condiciones de atraso científico de aquellos años, esto supuso un avance considerable en su época, pues todavía se utilizan algunas de las formulaciones desarrolladas por él.

Este farmacéutico estudioso, inteligente e imaginativo, caracterizado por su voluntad férrea y su constancia en lograr cotas altas de progreso profesional, comenzó instalando una farmacia en Figueres (ciudad de Girona), aunque muchos de sus compañeros de curso lo hicieran en Bar-

celona. Desde Figueres irradió la importancia de sus trabajos hasta muchas partes del mundo y llegó a establecer los Laboratorios Norte de España, que luego se denominarían Laboratorios Cusí, reconocidos internacionalmente.

También, don Joaquín Cusí Furtunet fue un coleccionista importante, especialmente de libros y de objetos relacionados con la Farmacia y la Medicina. Con las piezas interesantes de sus colecciones, y con la botica Antigua del Real Monasterio de Santa María La Mayor de Nájera (La Rioja), constituyó el importante Museo Cusí, famoso en todo el mundo.

Palabras clave: *Farmacia.- Medicamentos.- Fórmulas Magistrales.- Industria Farmacéutica.- Investigación Farmacéutica.- Especialidades Farmacéuticas.- Pomadas Oftalmológicas.- Colirios.- Museo Cusí.- Museo de Farmacia.- Colecciones Históricas.-*

SUMMARY

The main objective of this monographic study goes to try to avoid the forgetfulness, and to recognize as well as to thank the resolved effort of a very vocational Spanish and Catalan, pharmacist, to find the more active and more comfortable formulation medication for the patients.

Don Joaquín Cusí Furtunet centered his biggest interest in the pharmaceutical investigation and in the technological analysis in order to get: initially, masterful formulas of therapeutic principles, and later on, pharmaceutical specialities that were prescribed as a safe drug, effective medication and a pharmaceutical product of good quality.

And, in spite of the poor working conditions of the scientific backwardness of those years, his task supposed a considerable advance in that time, but even at the present time: some of the medicaments developed by him, continue being used today.

This studious, intelligent and imaginative pharmacist, characterized by his strong will and his perseverance in achieving professional progress, began installing his first dispensing pharmacy shop in Figueres (one town near to Girona), although many of his course partners made their own in Barcelona (the most important city in Catalunya). From

Figueres he irradiated the importance of his works to all the directions and to many parts of the world. He ended up establishing the “Laboratorios del Norte de España” that finally became denominated “Laboratorios Cusí”, whose name is internationally known.

Also, Don Joaquín Cusí Furtunet was an important collector, especially of books and apparatus related with the Pharmacy and with the Medicine. With the interesting pieces of his collections, and with the “Antigua Botica (pharmacy) del Real Monasterio de Santa María la Real de Nájera (Benedictine Abbey of “La Rioja”)), it was constituted the important Cusí Museum, a glorious tribute to more than two hundred years of history of Pharmacy and Medicine.

Key Words: *Pharmacy.- Medicines.- Masterful formulations. Pharmaceutical Industry.- Pharmaceutical Research.- Pharmaceutical Specialities.- Ophthalmologic otintments- Eyewashes medical solutions.- Cusí Museum.- Museum of Pharmacy.- Historical Collections.*

Excmo. Señor Director, Excmas. Señoras Académicas, Excmos. Señores Académicos, Señoras, Señores, amigos todos:

Deseo expresar mi sincero agradecimiento, especialmente a Doña Emilia Marfá i Farreras, recopiladora de todos los datos históricos correspondientes a Don Joaquín Cusí Furtunet, a la Profesora y Académica de Número Doctora María del Carmen Francés Causapé, cuya colaboración en todo momento es ejemplo de buena amistad, y su Tesis Doctoral “Estudio Histórico de la Especialidad Farmacéutica en España,” me ha orientado sobre la historia de la Industria Farmacéutica. También, a cuantas personas e instituciones tales como son la Ilma. Señora. Alcaldesa de Llers, al Ilmo. Señor Alcalde de Figueres, a la Doctora Teresa Castilla Cortázar, no por la última de entre las citadas la que menos, y a cuantos, con sus amables colaboraciones, me han ayudado a realizar este trabajo.

Con esta, más bien breve, intervención sobre la historia de Don Joaquín Cusí Furtunet, desearía, de manera especial y donde estuviera, expresar principalmente, gratitud al farmacéutico que inicialmente me sirvió de punto de referencia profesional. Quisiera narrar y dejar constan-

cia de lo que los contemporáneos conocimos. Rendir un cariñoso homenaje a la memoria de esta gran figura humana y profesional, ejemplo de catalán y de español que, con una voluntad férrea y un esfuerzo titánico, logró conseguir avances inimaginables y de prestigio en todo el mundo sanitario. Complacerme en el recuerdo que me dejó imborrablemente grabado. Si fuera posible, que con ello pudiera despertar la curiosidad de otros estudiosos por temas de la complicada investigación y trabajo de tantos profesionales en la industria farmacéutica en España.

Es para mí un placer haber tenido la suerte de que Doña Emilia Marfá i Ferreras se encuentre entre nosotros. Ella gozó del privilegio de, durante algunos años, ejercer como secretaria de este irrepetible farmacéutico.

En todas las épocas, y en todo el mundo, los farmacéuticos han sido conscientes de una herencia histórica de servicio a la vida. Don Joaquín Cusí Furtunet (1879-1968) dedicó la suya a estudiar para impulsar la transformación de la mesa de elaboración de medicamentos de una oficina de farmacia, en un centro de investigación de fórmulas magistrales de la mejor calidad y posteriormente, de las especialidades farmacéuticas, principalmente de las de aplicación oftalmológica. Luego, logró fabricarlas en la gran industria mecanizada y, siempre que existiera posibilidad, automatizada, como es la industria farmacéutica que conocemos en los tiempos actuales.

Apenas podemos imaginar ahora, los trabajos y los esfuerzos que han desarrollado nuestros antepasados farmacéuticos para llegar a conseguir las formas farmacéuticas seguras, eficaces y fáciles de administrar, de las que disponemos en la actualidad. Quienes vivieron la historia consideran muy acertada la difusión de las informaciones de que aun se dispone sobre estos profesionales, pues el tiempo borra todo, o lo aleja sin misericordia, y aquellas personas que un día abrieron surcos de creatividad, y de solidaridad con la humanidad enferma, hoy son casi del todo desconocidas por las nuevas generaciones. Como Edmund Burke decía, y Don Joaquín tenía esa misma convicción, “las gentes que nunca se preocupan por sus antepasados, jamás mirarán hacia la posteridad”.

Imaginemos las cálidas vivencias e inquietud de aquellos tiempos de las facultades de farmacia, de las horas gastadas en el laboratorio, así

como del contenido de las tertulias de reboticas, llenas de cultura, de filosofía y de humanismo que desde siempre son componentes indispensables de la Farmacia. También, observemos las perspectivas de los medios de que se disponía: algunas sustancias extraídas de plantas, algunos minerales, los morteros, las mesas de trabajo, o mostradores, pero sobre todo, la constancia y la paciencia que requería la preparación de las fórmulas magistrales. Descubriremos los grandes méritos de la tarea bien hecha y del progreso, que ha conducido a la calidad del efecto terapéutico óptimo, perseguido desde aquellos tiempos, dignos de admiración y de aplauso respetuoso.

En los farmacéuticos, en los “boticarios” de entonces, encontraremos interesantes raíces de nuestra historia y de la correspondiente a nuestros pueblos. Don Joaquín, no solo representa al genio que concentró toda su imaginación creadora en el tema profesional propiamente dicho, sino a la persona con cálido entusiasmo por todo lo que fuera cultura, literatura, arte y humanismo. Él, en su museo de Masnou, se recreó coleccionando antigüedades de importante valor histórico y de gran simbolismo profesional. Fue, además, un mecenas de estudiosos, de escritores y de artistas.

Don Joaquín Cusí aportó a la Historia de la Farmacia Española, con su vida de investigación activa, incertidumbres, contrastes, alegrías, tensiones y ternuras, con sus sombras y sus luces, con la lozanía original de las fórmulas magistrales elaboradas a golpe de mortero resignado, el ejemplo de la capacidad que proporciona la unión de la vocación profesional con la inteligencia, imaginación y tesón. Él creó formas farmacéuticas de aplicación de fármacos, principalmente oftálmicos, que beneficiaron y continúan aliviando las condiciones de sufrimiento de pacientes, no solo en España, sino en el mundo entero.

El Excelentísimo Académico e importante estudioso Don Rafael Roldán Guerrero, había sugerido en una de sus cartas conservadas en el Museo de Don Joaquín Cusí, que sus inquietudes y curiosidades las transmitía a todos los que tuvimos la suerte de vivir, aunque fuera brevemente, en su entorno.

Figura 1. - Fotografía de Don Joaquín Cusí



1. - NACIMIENTO, INFANCIA Y ADOLESCENCIA DEL FARMACÉUTICO DON JOAQUÍN CUSÍ FURTUNET

Don Joaquín Cusí Furtunet nació en Llers localidad situada a unos seis kilómetros de Figueres “la Ciudad de las ideas”, en el Ampurdán más puro de la provincia de Girona, en la noche del 2 al 3 de junio de 1879.

2. - EL APELLIDO CUSÍ

Parece ser que el apellido Cusí es de origen francés, pero algunos autores consideran que está también contenido en las Sagradas Escritura. Según la Enciclopedia Universal Espasa, Tomo XVI, pag1288 (1976), el apellido Cusí aparece ya en la Bibliografía Bíblica, cuatro son los personajes conocidos con este nombre en las Sagradas Escrituras.

3.- ALGUNOS ASPECTOS DE LA PERSONALIDAD DE DON JOAQUÍN CUSÍ: SUS AMISTADES, RELACIONES HUMANAS Y SOCIALES.

Don Joaquín Cusí poseía un cuerpo de estatura más bien alta, con buen aspecto. Manos expresivas, boca y ojos sonrientes. Temperamentalmente. muy dinámico y siempre estaba dispuesto a convertir en realidad cuanto se proponía. Como trabajador incansable y tenaz, no se dejaba acobardar por las dificultades.

Encontró que el trabajo es alegre y placentero, y estaba enamorado de las bellas artes, de la música (era un asiduo asistente a la ópera) y de la pintura, Era pariente de don Salvador Dalí y sentía admiración por este gran genio.

Entre sus amigos en Figueres se encontraban, principalmente, las familias: Pichot, Dalí (Notario), Costa, Monturiol (descendiente del inventor del submarino), y Alomar. Con algunos de ellos hacía largas excursiones.

Parecía evidente que don Joaquín Cusí, recibió la distinción y el aprecio de cuantos le conocían y tenían información de sus características personales y de sus valores morales: él se hacía acreedor de ello.

4.- DON JOAQUÍN CUSÍ, PRACTICANTE DE FARMACIA EN FIGUERES

Don Joaquín Cusí, realizó los estudios del Bachillerato asistiendo a las correspondientes clases y realizando los exámenes en el Instituto de

Figueres pero, desde que decidió estudiar la carrera de farmacia, por consejo de sus padres, acudía asiduamente a una oficina de farmacia local, para iniciarse en las prácticas de la profesión. Don Joaquín, fue muy bien aceptado para el trabajo en las distintas farmacias en que realizó su aprendizaje, así como por la sociedad plural de su tiempo. Junto con su primo Rafael, fue aprendiendo, y perfeccionando la tecnología farmacéutica que se empleaba entonces.

Don Joaquín reconoció siempre la importancia de estas tareas, y las enseñanzas que recibió de los practicantes de farmacia más antiguos, entre los que estaban los Sres. Martí y Romagós, que entonces cursaban sus estudios en medicina, y le aleccionaban sobre tecnología farmacéutica.

5.- PRACTICANTE DE FARMACIA EN BARCELONA

Tenía que acudir a clase de la facultad de farmacia durante las mañanas, lo que le permitía alternar sus estudios con el trabajo de especialización en una oficina de farmacia por la tarde. No le fue difícil a don Joaquín encontrar su trabajo en la oficina de farmacia “Aragonés”, de San Andrés del Palomar, dada su pericia y conocimientos para realizar las tareas exigidas, por su gran capacidad de trabajo y por su buena disposición para todo lo farmacéutico. Pero, durante los dos o tres años que trabajó en San Andrés, su sacrificio fue también superlativo: pues tenía que levantarse muy temprano para tomar el tren que le trasladaba a la facultad de Barcelona, y estas circunstancias le hacían perder mucho tiempo en viajes, esperas de trenes etc. Le convenía acercar su trabajo como empleado, a la proximidad de la facultad de farmacia, y ésta fue su preocupación durante algún tiempo. Por fin, logró entrar a prestar servicio como practicante en la farmacia del Dr. Fortuny, instalada en la calle de Portaferrissa, esquina a las Ramblas. Esta oficina era entonces una de las más afamadas de la Capital.

Posteriormente, don Joaquín cambió el empleo en la Oficina de Farmacia del Dr. Fortuny para colocarse en la del Dr. Don Enrique Vintó, situada en la Gran Vía, esquina a la calle de Girona. Este traslado iba a tener una gran trascendencia en la vida profesional del futuro farmacéutico porque, en esta farmacia se elaboraba ya desde entonces, un gran nú-

mero de especialidades farmacéuticas, y allí pudo llamarle la atención la posibilidad de especializarse en el campo relacionado con estas nuevas preparaciones de tanto porvenir.

Simultaneó sus trabajos y estudios ininterrumpidamente y finalizó su licenciatura de Farmacia en la Universidad de Barcelona el día 18 de junio de 1901.

6.- EL ESTUDIANTE DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE BARCELONA

Los doctores Ametller y Savall, catedráticos de farmacia, habían iniciado en el año de 1808 las primeras enseñanzas de esta carrera facultativa en el Jardín Botánico de Barcelona.

La reputación de la Facultad de Farmacia de Barcelona, tanto en el orden profesional como en el científico e industrial, empezaba a demostrar su relevancia. También la industria barcelonesa, comenzaba a destacar.

7.- EL PROFESOR DON JOSÉ CASARES GIL

POSIBLE INFLUENCIA QUE PUDO EJERCER la gran personalidad del profesor don José Casares Gil.

Don José Casares Gil probablemente, junto con don José Rodríguez Carracido, fueron los farmacéuticos más emblemáticos de las Ciencias Farmacéuticas de nuestro siglo.

En la facultad de farmacia de Barcelona, don Joaquín sufrió la precariedad de los laboratorios de prácticas, como entonces era general en toda la Universidad española, que hacían prácticamente imposible la adquisición de conocimientos, derivados de la propia experimentación. Factores de importancia decisiva fueron también las circunstancias de encontrarse con algún catedrático de la categoría del Dr. José Casares Gil, quien le dejó una profunda huella para toda su vida. Don Joaquín en sus escritos, ponderaba al profesor Casares como primer catedrático de Análisis químico y Técnica física de nueva creación en la Universidad de Barcelona. Decía de él que en 1896, buscó su formación facultativa en el extranjero. Que marchó a Munich para trabajar en los laboratorios de los profesores Bender y Hobein, así como que colaboró en las investigaciones de

los laboratorios Bayer. Que esta visita de trabajo la repitió, y estudió entonces los nuevos métodos de investigación con los farmacéuticos más relevantes del momento europeo.

Las novedades del enfoque de los estudios y del ejercicio profesional de la Carrera de Farmacia, indudablemente constituyeron factores estimulantes del recién licenciado para valorar su titulación, y le alertaron sobre el potencial profesional que podría dar a su gran capacidad imaginativa, creadora y de trabajo de calidad, sin olvidar la conveniencia de los estudios e intercambios de conocimientos con el extranjero.

8. - DON JOAQUÍN CUSÍ FURTUNET, LICENCIADO EN FARMACIA.

Al terminar la carrera de farmacia, dejó Barcelona y, a pesar de que su familia deseaba que se estableciera en Llers (no existía todavía ninguna limitación para que un licenciado en farmacia pudiera establecerse en cualquier sitio de España, ni prohibición de ninguna clase), solicitó que su familia le ayudara a fundar una oficina de farmacia en Figueres, capital y centro del alto Ampurdán. Ellos, especialmente su padre, le entregaron todas sus posibilidades monetarias para invertirlo en su proyecto.

Pero, poco tiempo llevaba en su casa cuando su médico de familia observó que, probablemente a consecuencia del trabajo abrumador y de la despreocupación del cuidado de su misma salud, había sufrido cierto deterioro y le aconsejó que pasara unos 45 días en el campo. El cumplimiento de esta recomendación, se convirtió en una ocasión provechosa para don Joaquín Cusí porque, desde Figueres se desplazó a los Pirineos franceses y se instaló en un chalet refugio del Monte Canigó a unos 2.200 m. de altura. Pronto curó, y su primera experiencia de salida de España le familiarizó con las vías de comunicación con el extranjero, lo que le sería muy útil para aplicarlo en el futuro a su objetivo de extender sus estudios, actividades y negocios a Europa y a otros continentes. En un escrito recientemente encontrado, se ha podido comprobar que don Joaquín consideró que “El viaje al Canigó constituyó su primera salida de Catalunya y con ello se ensancharon sus horizontes. Dice: “me hice el propósito de conservar la salud, y de tomar todos los años un descanso. Me dediqué a buscar lugares de altas montañas en donde poder disfrutar del campo y de

pasar confortablemente mis pequeñas vacaciones. Así fue como visité parte del Pirineo Francés y de los Alpes Suizos”.

9.- LA MODERNA FARMACIA CUSÍ. No le fue fácil encontrar un local adecuado para instalar su oficina de farmacia en Figueres, y se piensa que algunos de sus buenos amigos, entre los cuales se contaba la familia Pichot, le ayudaron a descubrirlo y a decidirse a iniciar su nuevo proyecto. Eligió el sitio de su establecimiento en un barrio algo alejado del centro, en la calle Ample, nº 11, con el propósito de estar separado de las demás oficinas de farmacia, y de no alterar la lealtad de las clientelas habituales de sus seis colegas ya establecidos. Ciertamente, el lugar no era el más adecuado para la instalación de una nueva oficina de farmacia, pero don Joaquín también pensaría que era mejor huir un poco del torbellino y del ruido del centro de la ciudad.

Como se puede apreciar en la fotografía que se muestra, la farmacia daba la impresión de sencillez, unida a la de buen gusto para aquellos tiempos. Ostentaba vistosamente el nombre de “Moderna Farmacia Cusí”, y se inauguró el día 2 de agosto de 1902, coincidiendo *ex-profeso* con la onomástica de su hermana, a la que siempre profesó un acendrado cariño, y contando con la valiosa ayuda de su padre y de su hermano Carlos.

Una vez establecida en un edificio de su propiedad, según figura en el alta de contribución industrial del Ayuntamiento, la preocupación más importante e inquietud de Don Joaquín, así como la de su hermano don Carlos, consistía en acreditarse. Desde su apertura la Moderna Farmacia Cusí, instauró el servicio de dispensación permanente.

Muchos de sus compañeros de carrera, se habían establecido ya en Barcelona, y algunos se extrañaron de que don Joaquín se quedara en Figueres para consolidar su futuro.

La dotación comprendía una máquina registradora que daba el "ticket" del importe de lo dispensado, una báscula para pesar bebés y otra para adultos, que estaban a la disposición del público de forma gratuita, y además, disponía de secciones de óptica, higiene, veterinaria, ortopedia, herboristería, etc. Evidentemente, poseía los aparatos y la maquinaria que eran necesarios para preparar, en condiciones de buena calidad, las pomadas que muchos de los médicos más prestigiosos recetaban. Entre los

aparatos que, con la ilusión propia de un joven farmacéutico que acababa de iniciar los primeros pasos para la gran aventura profesional.

Figura 2.- Fotografía de la Moderna Farmacia Cusí en Figueres



Adquirió una buena tritadora, un molino de tres cilindros, una afinadora de pomadas, y otros aparatos que fue completando con los medios que el trabajo le iba aconsejando como convenientes para conseguir las condiciones de calidad excelente que perseguía.

Desde bien pronto, la Moderna Farmacia Cusí llegó a ser la más concurrida de Figueres. La primera Especialidad farmacéutica que surgió allí fue la denominada Pomada Cusí frente a las callosidades, molestia muy frecuente en aquellos tiempos.

Como consecuencia de la calidad afamada de sus elaboraciones, los médicos recomendaban que algunas de sus prescripciones se prepararan específicamente, como fórmulas magistrales en la Moderna Farmacia Cusí. Por este camino, llegó un momento en que la cantidad de elaboraciones exigía la disponibilidad de mayor espacio, por lo que se dispuso de otro local adicional en Figueres para poderlas fabricar.

Posteriormente, las fórmulas magistrales más frecuentemente dispensadas y elaboradas por don Joaquín Cusí, se convirtieron en sus especialidades farmacéuticas registradas, que consiguieron un gran éxito, no solo en España, sino también fuera de nuestras fronteras. Esto dictaba la necesidad de disponer de unas instalaciones mucho más amplias, y adecuadas.

Don Joaquín, hombre emprendedor y siempre dispuesto a luchar hasta conseguir sus propósitos, empezó a buscar un lugar apropiado para desarrollar la farmacia industrial que había nacido en la Moderna Farmacia Cusí. Pensaba continuamente en acercarse a Barcelona, especialmente para mantener contacto con la Universidad, con sus profesores, y con sus compañeros de trabajo a los que tanto quiso. Pero, naturalmente, era hombre práctico y no dejó de pensar en la necesidad de instalarse en un lugar cercano a donde se dispusiera de los medios de comunicación que le facilitara la realización de envíos que ya realizaba al resto del territorio español, pero además, para favorecer las exportaciones que se iniciaban.

No se sabe el tiempo que dedicó a la búsqueda del lugar adecuado, pero lo encontró en Masnou donde, según escritura del Notario de Figueres, don Salvador Dalí y Cusí de fecha 21 de marzo de 1919, don Joaquín Cusí, juntamente con su hermano Carlos, compró una finca de grandes dimensiones.

10.- PREMIO AL TRABAJO BIEN HECHO EN LA MODERNA FARMACIA

Los fundadores consideraban al principio, que era difícil hacer rentable una oficina de farmacia en Figueres, donde ya había otras seis compitiendo en buenas condiciones de servicio a la población de entonces. Y para competir optaron por la vía que consideraban que era la más honesta. Consistía en estudiar más y en trabajar incansablemente, para poder dar lo que beneficiara más a su clientela, a los pacientes. Además de sus capacidades de iniciativa creadora, imaginación y memoria, don Joaquín era muy estudioso, especialmente de los temas de su especialización profesional. El estudio de la botánica siempre ocupó un lugar preferente en su vida, y dentro de esa disciplina, la quina, o las quinas, fue objeto de atención especial. Fruto de ello es el trabajo titulado, *Noticias y*

Pormenores sobre la historia de la quina, que posteriormente llegó a leer en la Real Academia de Farmacia de Barcelona, dirigiéndose a sus ilustres compañeros.

Entre los medicamentos de origen botánico los Laboratorios del Norte de España elaboraban una pomada a base de “Árnica Montana”, de mucha aceptación en los mercados, con el nombre de “Arnicon”. Nunca se adquirió el extracto de los proveedores comerciales habituales para la elaboración del mencionado medicamento, sino que generalmente era don Joaquín Cusí quien incluso examinaba, "in situ", los prados floridos: él quería tener la absoluta seguridad de que se trataba de flor de árnica, dada la semejanza con la flor de ínula.

Disponía de una rebotica, con los instrumentos necesarios para elaborar fórmulas magistrales, y él y su hermano Carlos, trabajaban constantemente con el deseo de ofrecer la mejor calidad y el mejor servicio. La preparación de pomadas oftalmológicas, y posteriormente formulaciones farmacéuticas de aplicación en dermatología, que don Joaquín Cusí iba incluyendo en su catálogo, las preparaba en el mostrador de su farmacia, especialmente, después de cerrada ésta.

Figura 3.- Don Joaquín continuaba adquiriendo nuevos conocimientos



11.- EL DESTINO LLAMA A LA PUERTA

A los cuatro años de estar establecida la Moderna Farmacia Cusí, el oftalmólogo Dr. Don Francisco Agulló, discípulo del Dr. Barraquer, se instaló en Figueres. El Dr. Barraquer le había hecho portador de una carta de presentación para don Joaquín. Antes de presentarse, el Dr. Agulló envió una receta de prescripción de pomada oftálmica de óxido amarillo de mercurio con uno de sus sirvientes.

Al recibir tal pomada, el Dr. Agulló en persona fue a la "Moderna Farmacia Cusí", presentó la mencionada carta de presentación a Don Joa-

quín y le dijo que la fórmula que había recibido, estaba tan bien preparada y envasada que mejoraba en mucho la que él recibía habitualmente de Francia. Le aseguró que esa pomada sería muy bien recibida como Especialidad Farmacéutica Registrada. Efectivamente esta especialidad farmacéutica tuvo tal demanda como pomada oftálmica de óxido amarillo de mercurio, que su fabricación ya no se podía efectuar en la rebotica de la oficina de farmacia, e hizo necesario que su elaboración se efectuase en otra instalación que montó en local separado situado en las cercanías.

El éxito de la pomada oftálmica de *Óxido amarillo de mercurio* en el mercado fue rotundo. La demanda crecía de manera espectacular y el Laboratorio recibió numerosas cartas nacionales y del extranjero que don Joaquín Cusí conservó siempre, como uno de sus mayores tesoros.

Esta especialidad señaló el camino de originalidad que él buscaba, y sobre esa base se empezaron a elaborar otras pomadas oftálmicas principalmente, y luego pomadas dermatológicas.

Muchos médicos oftalmólogos y dermatólogos, con sus cartas, la mayoría de ellas archivadas en el Museo Cusí de Masnou, le estimulaban a introducir sus formulaciones dentro de la categoría de especialidad farmacéutica. Don Joaquín mantenía una buena la relación amistosa, y también profesional con el Dr. Ignacio Barraquer y Barraquer (Barcelona 1884-1965), oftalmólogo, hijo y discípulo de José Antonio Barraquer y Roviralta, considerado como uno de los mejores oftalmólogos, que en el año 1947 fundó en Barcelona el Instituto Barraquer para el estudio, la investigación, y la enseñanza de su especialidad.

De inmediato estableció una relación directa con los oftalmólogos españoles, y desde entonces se consideraba que don Joaquín era el primer farmacéutico español especializado en la preparación de pomadas oftalmológicas, y el nombre de CUSÍ, no sólo conquistó el mercado español, sino que traspasó las fronteras. Pronto resultaron insuficientes los edificios que disponía en Figueres y se realizó el traslado a Masnou, a la nueva planta en esta finca magnífica donde las instalaciones crecieron con la misma vitalidad que lo hacían las actividades de la empresa, la cual en 1934 fue transformada en Sociedad Anónima.

12.- LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE DON JOAQUÍN CUSÍ, ELABORADAS EN LA MODERNA FARMACIA CUSÍ

En el Museo de don Joaquín Cusí figura un catálogo de especialidades firmado por él el día 17 de abril de 1917, en el que se informaba del propósito de la Moderna Farmacia Cusí de: perseverar en proporcionar un catálogo general de sus productos. En este catálogo de 76 páginas, se explicaba con todo género de detalles, las condiciones en que se suministraban las especialidades farmacéuticas elaboradas por la mencionada farmacia. También se describían sus propiedades, indicaciones, posologías, modos de aplicación etc. A continuación, en la Tabla 1, se expresan algunos ejemplos

TABLA 1

*Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de la Farmacia Moderna
Cusí de Figueres (17 de abril 1917)*

Pomada Cusí, para curar los callos, dureza y verrugas.	Otol, frente el catarro auricular
“Rinocorina”, frente al catarro nasal.	“Eugenol”, frente a las anginas
Gotas Cusí para las caries dentales.	“Neuralgina”, para los dolores de cabeza, boca y nervioso.
“Dermonal Cusí”, frente al eritema	“Ambarina Cusí”, para los sabañones.
“Rubitermina”, frente al reuma.	“Vegetarinas Cusí”, basada en extractos de plantas.
“Caducina”, antiséptico dérmico	Papelillos de mostaza, para cataplasmos.
“Mioton Cusí”, para la relajación muscular	“Polvos Lletífer”, para estimular las glándulas mamarias..
“Benzonaftol Cusí”, para los trastornos digestivos.	“Bismuto Cusí”, frente al cólico gástrico.
“Reumatina Cusí”, frente al reuma.	·”Salinal Cusí”, purgante salino
“Denticina Cusí”, para evitar dolores del crecimiento dentario.	“Nervina Cusí”, para las enfermedades de los nervios.(Continúa en pg. sig.)
“Tenicolina Cusí”, para la desaparición de la tenia intestinal.	“Tonibol Cusí”, antineurasténico tónico nervioso.
“Pectoral Cusí”, para las enfermedades del aparato respiratorio.	“Elixir Ferrosal Cusí”, para las anemias ferropénicas.

“Capilena Cusí”, para la higiene del cabello.	“Elixir Cusí, Mentol-Salol”, para la limpieza de la boca
“Dentrifina Cusí”, en polvo y en pasta para la higiene de la boca.	“Polvosal Cusí”, para la higiene de los órganos genitales
“Pomada Oftálmica Cusí” de óxido amarillo de mercurio	“Tonobiol Cusí”, tónico muscular
“Amilcaina Cusí”, mineralizador del organismo.	“Opoterinas”, unos 20 productos opoterápicos Cusí

Figura 4.- Algunos ejemplares de presentaciones de pomadas que demuestran la atención a la mejor presentación de los productos.

Cusí

Los primeros productos oftálmicos de CUSÍ se llamaron OFTALMOLOSAS y fueron excelentes aliados del médico en su práctica diaria.

La extensa gama de OFTALMOLOSAS y el riguroso cuidado que exigía su elaboración hizo muy pronto de estos preparados la línea oftalmológica más avanzada de Europa. Su prestigio y calidad han mantenido a CUSÍ constantemente en vanguardia de la Oftalmología.



Oftalmolosa Cusí Xerofórmica con eserina

Oftalmolosa Cusí Cloruro de pilocarpina

Oftalmolosa Cusí Viofórmica

13.- SOBRE LOS COMIENZOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN BARCELONA

La exclusividad de la preparación de medicamentos era aceptada desde muy antiguo por distintas disposiciones legales. El farmacéutico se había convertido en un hombre de ciencia a lo largo del siglo XIX, impulsor de diversas ramas científicas tales como Botánica, Química, Análisis químico, Bromatología, Análisis de Aguas y de Alimentos, Toxicología e Industria Farmacéutica

En España se empezaron a dispensar las Especialidades Farmacéuticas importadas del extranjero etiquetadas en castellano, pero pronto aparecieron las correspondientes a las propias de los farmacéuticos españoles que las habían formulado.

Los farmacéuticos barceloneses lograron unir las sabidurías universitarias, y los conocimientos teóricos, con la práctica de la profesión al crearse el “*Colegio de San Victoriano* en Barcelona.” Este hecho ha sido importante para que estos profesionales desarrollaran conocimientos sobre industria.

Consecuentemente, se produjeron intercambios de conocimientos y de los avances europeos, pero especialmente se plantearon las posibilidades de exportación al mercado americano. Así, don Joaquín Cusí, que con su título de licenciado en farmacia, con una gran capacidad imaginativa y de trabajo, podía establecerse en cualquier lugar de la geografía española, optó por probar el mercado de las fórmulas magistrales y de los medicamentos que constituirían Especialidades Farmacéuticas Registradas.

14.- LOS LABORATORIOS DEL NORTE DE ESPAÑA

EL ACIERTO DE ELEGIR MASNOU PARA INSTALAR SU EMPRESA

La Farmacia Moderna de Cusí elaboraba especialidades farmacéuticas en Figueres, pero esta experiencia proporcionó fuerza suficiente para, en la plenitud de su actividad, acercarse a Barcelona, e iniciar sus actividades industriales en la Capital.

Fueron muchos los factores circunstanciales que se ponderaron por don Joaquín Cusí y se consideró finalmente, la conveniencia de esta-

blecer una de las primeras Industrias farmacéuticas, en Barcelona, ciudad española más unida a la curiosidad científica a la investigación y a las relaciones con los países europeos del Mediterráneo, especialmente con Francia y con Italia.

Parece como si, al escoger aquella finca de Masnou, los señores Cusí se hubiesen sentido atraídos por esta población, el nombre de la cual, luego surcó todos los mares con sus veleros tripulados por masnouenses, Los fundadores, en noble emulación, fueron portadores de su nombre y, con él, el de España, y también el de Masnou, a buen número de países, no solamente de lengua castellana, sino también las de otras geografías e idiomas, desde la pálida Inglaterra a la bruna India, desde el Oriente Próximo a la lejana China, desde el Canadá a la Tierra de Fuego.

15.-LA INSTALACIÓN DE LOS LABORATORIOS DEL NORTE DE ESPAÑA.

a) El edificio de los Laboratorios

Básicamente, el edificio original de los Laboratorios Norte de España aún existe. Es de estilo modernista de principios del siglo XX, que figura en la Gran Enciclopedia Catalana como una de las obras del arquitecto Don Ricardo Girald Casadesús. Bajo la dirección de este importante profesional se iniciaron las obras de construcción de la nueva planta en la finca denominada *Can Antich*. En esta finca había una hermosa casa, denominada *Mas Antich*, de propiedad privada, que por su antigüedad e historia, fue considerada más tarde de *valor histórico*.

Figura 5: Vista de los laboratorios Cusí.



El Sr. Giralt Casadesús puso un verdadero cariño en el desarrollo de su trabajo, estudiando los más ínfimos detalles para hacer de su creación una edificación digna de su nombre y del de su propietario. Las obras duraron cuatro años.

b) Las Instalaciones

1. - INVESTIGACIÓN

El Laboratorio de Investigación contenía las instalaciones adecuadas para el estudio experimental. Se probaban las nuevas formulaciones, se realizaban los estudios de las estabilidades, y de la compatibilidad de los medicamentos con los envases que los contenían etc., Se estaba muy atento a las ideas y sugerencias de los profesionales de la farmacia y de la medicina, con la finalidad de preparar y mejorar nuevas especialidades, especialmente las de aplicación oftálmica.

Gracias a esto, los Laboratorios del Norte de España se adelantaron a los de otros países en la preparación de colirios en envases de plástico en la década de los años 50. También, aun se conservan en el Museo Cusí, algunas muestras que constituyen verdaderas joyas de presentaciones de pomadas oftálmicas.

2. - PRODUCCIÓN

Antes de instalar el Departamento Técnico y de Elaboraciones, el fundador se documentó ampliamente. Don Joaquín Cusí fue el Director Técnico en Figueres y durante los primeros años de su estancia en Masnou. Posteriormente nombró Director Técnico a su primo Rafael Cusí, farma-

céutico de su misma promoción, y juntos viajaron a Francia, Alemania y Suiza para visitar centros e instituciones en donde se informaron y se asesoraron para elegir la maquinaria que le fuera de mayor utilidad.

El edificio de fabricación de productos farmacéuticos contenía la maquinaria requerida para la elaboración de cada una de las especialidades farmacéuticas. Disponía de una zona de almacenamiento de materias primas, un despacho técnico y analítico, zona de documentación técnica y administrativa, zona para el envasado y etiquetado del lote y la de empaquetado final, adjuntándose la documentación correspondiente: la ficha y fecha de fabricación y los resultados de los controles analíticos realizados, para que se permitiera proceder a su almacenamiento final, cuando había sido considerado “apto” por el departamento de análisis y control de calidad.

Los Laboratorios Norte de España, o Cusí, desde sus comienzos, se consideraron una empresa de servicio a la Comunidad, donde los beneficios económicos se contabilizaban como medios para la realización de la empresa. Queda de manifiesto la reinversión en recursos humanos, maquinaria, instrumentación y fondos de investigación científica.

Decía don Joaquín en una misiva al Dr. Roldán que las dos cartas de triunfo de los Laboratorios del Norte de España eran las calidades de sus productos y la prontitud de sus envíos. Don Joaquín tenía inquietud máxima por la calidad de los preparados medicinales, y puso atención especial en el control analítico.

3.- EL PERSONAL DE LOS LABORATORIOS DEL NORTE DE ESPAÑA

Se dispone de la lista completa de los trabajadores que han formado parte de los equipos directivos, técnico, comerciales y laborales de esta empresa.

En la Farmacia Moderna de Cusí en Figueres don Joaquín Cusí tenía una serie de personas empleadas en las que depositaba su confianza profesional, en lo que correspondía a la preparación de fórmulas magistrales, y unas 15 de ellas se trasladaron a Masnou, a las que se agregaron las seleccionadas desde entonces. Don Joaquín Cusí tenía a sus empleados en muy alta estima..

INQUIETUD POR LO HUMANITARIO Y SOCIAL

Él apreciaba mucho a sus empleados y en varios de los escritos conservados en el Museo Cusí, expresa, sin lugar a dudas, lo que pensaba sobre el reparto de los beneficios que se obtenían con el trabajo de todos. Decía que las personas deben aprender a desprenderse de sus ganancias y ser generosos con aquellos que les ayudaban y así hizo en su vida de empresario.

16.- DON JOAQUÍN CUSÍ FURTUNET PROMOTOR DE LOS LABORATORIOS DEL NORTE DE ESPAÑA EN EL EXTRANJERO

Don Joaquín Cusí, para defender los mercados ganados en Europa y en América, se trasladó a Francia, Grecia Bélgica, intentando resolver los problemas de suministros. Por fin pudo establecer una sucursal en Bélgica, desde donde se podían resolver algunas de las dificultades que se presentaban en Masnou, como consecuencia de las guerras.

También abrió mercados en los otros continentes

17.- BIBLIOTECA Y PUBLICACIONES

Desde los comienzos de la empresa, mejor dicho, desde que don Joaquín Cusí regentaba su farmacia en Figueres, consta que se guardaba material para la formación de una biblioteca: suscripciones a revistas farmacéuticas y médicas, en aquel entonces actuales, otras de historia, acudiendo a subastas, librerías, etc.

Figura 6.- Vista parcial de la biblioteca

**a) Como lector**

Mientras leía, él acostumbraba a escribir en la portada, anteportada, o bien en alguna hoja en blanco que pudiera encontrarse en el libro, la fecha en que había empezado o terminado su lectura, y su opinión sobre la misma. Así se pueden encontrar comentarios satisfactorios, unos más y otros menos críticos.

b) Como escritor

Fue amante de las letras y le dedicó muchas horas a esta creación que él denominó serenas. Horas de plenitud, ya que en general se puede decir que hizo poca vida social, pues por su inmenso trabajo, apenas le quedaba tiempo libre. Fue un escritor muy activo. Muchas de sus publicaciones figuran sin mención del nombre del autor, por las necesidades de los Laboratorios Norte de España.

Escribió y publicó algunas obras para sus amigos y conocidos, bajo el seudónimo de Abel tales como las siguientes: el libro "*Fantasies i Contes Per a Gent Jove*" (*fantasias y cuentos para gente joven*) con ilustraciones de Elvira Elías. Así mismo, es autor de un documento opúsculo sobre la historia de Llers, su pueblo natal.

En la biblioteca de su Museo se guarda un manuscrito en el que expone en síntesis, el camino profesional seguido y algunas reflexiones sobre él.

Con un vigor intelectual poco común, buscó textos de obras históricas, de médicos famosos que, en siglos pasados habían hecho descubrimientos científicos, con el fin de darlos a conocer a oftalmólogos de su tiempo.

18.- EL MUSEO Y CENTRO DE INFORMACIÓN HISTÓRICO FARMACÉUTICO Y MÉDICO DE DON JOAQUÍN CUSÍ FURTUNET

Desde siempre, Don Joaquín Cusí tuvo un afán continuo por coleccionar información farmacéutica y médica. Su proyecto de fundar un museo se observa ya en unos apuntes de sus primeras libretas. En ellas se encuentran las impresiones de sus visitas a diversas instituciones de este carácter tales como los siguientes: diversos museos de Grecia, Inglaterra y Francia. La visita a Inglaterra fue realizada con fecha anterior a la adquisición de la botica del Monasterio Nájera, aunque él seguramente ya lo tenía decidido, pues llevaba realizadas muchas gestiones.

El Museo

(Don José María Pemán, de la Real Academia Española, decía, entre otras cosas: “en Masnou he visto ya una fábrica de pomadas para los ojos, que tiene adherida un Museo de todo cuanto el arte ha creado en torno a ese órgano humano: desde los cíclopes y la diosa Isis, hasta el madrigal de Cetina: “Ojos claros y serenos” (La Vanguardia, 21 de junio de 1951.

Figura 7.- Vista de un rincón del Museo.



a) COMPOSICIÓN

En el transcurso de los años, y ya desde la década de los 30, la prensa española y extranjera ha dedicado artículos elogiosos sobre el Museo de don Joaquín Cusí, resaltando la riqueza de los grabados antiguos bien conservados, pero este museo contiene muchos más elementos importantes que transparentan la ilusión de un amante de la Historia de la Farmacia.

Resumiendo mucho, el museo de don Joaquín Cusí”, está constituido por los siguientes componentes:

SECCIONES:

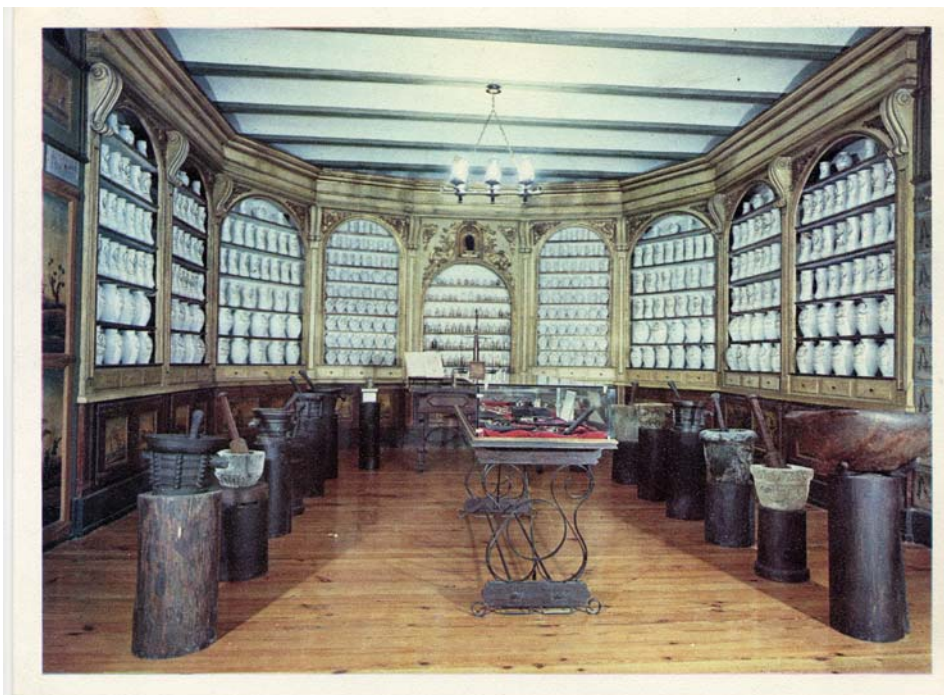


Figura 8: Muestras de algunos morteros y de cerámicas del Museo.

1. - Sección de Morteros: Comprende más de 150 ejemplares de todos los tamaños, pacientemente buscados durante muchos años..

2.- Sección de Cerámica: Constituida por más de trescientas piezas de cerámica farmacéutica. Aparte, se contabiliza la cerámica del botamen propio de la Antigua Botica del Monasterio de Santa Maria la Real de Nájera.

3-Sección de Material de Laboratorio: Es un interesante recuerdo de los esfuerzos y afanes de los memorables alquimistas que han dado origen al desarrollo de las Ciencias.

Figura 9: Algunos componentes de la Sección de Cerámica-



Sección de Documentación Profesional. Antigua y Biblioteca:

5.-Sección de Grabados: De extraordinaria importancia nacional e internacional.

6.-Sección de varios: Son diversos objetos de valor farmacéutico y médico.

b) COLECCIONES

b₁) De “ex libris” farmacéuticos y médicos

b₂) Colección de Cien Biografías de Personas Centenarias. Don Joaquín Cusí sintió un gran respeto por los ancianos. En la oficina de la empresa se guardaron archivos con correspondencia, recortes de prensa y toda la información que llegaba por distintos medios y de todas las partes del mundo. Algunos de estos archivos se extraviaron, pero en la biblioteca del Museo se guarda alguno.

La biografía de cada español que cumplía 100 años se incluía en las “Biografías de Personas Centenarias” y recibía un obsequio, acompañado de un cariñoso escrito de los Laboratorios del Norte de España.

b3) Colección de Sellos de Correo

b4) Álbum de Homenaje a la Quina. Puesto que la corteza febrífuga y antiséptica de este árbol ha aportado importantes beneficios a la Humanidad

LA ACTITUD DE DON JOAQUÍN CUSÍ ANTE SU MUSEO

Inmensa alegría sentía él cada vez que podía enriquecer sus colecciones. Los libros que fue adquiriendo para la biblioteca de la empresa, pero también por cada una de las piezas que constituyen su museo, le habían dado mil saltos de alegría. No olvidemos que él había venido recogiendo la sabiduría de sus antepasados, y con esta divisa mantenía su gran entrega para reunir información histórica sobre farmacia y medicina, pretendiendo dejar su mensaje para las generaciones venideras.

PATRIMONIO BIBLIOGRÁFICO DE LA BOTICA DEL REAL MONASTERIO

Conjuntamente con la botica antigua del Real Monasterio de Santa María La Mayor de Nájera, don Joaquín Cusí adquirió una cantidad importante de obras clásicas de Farmacia y de Medicina.

19.- GALARDÓN A LA EXTRAORDINARIA LABOR REALIZADA: don Joaquín Cusí Furtunet Académico de Número de la Real Academia de Farmacia de Barcelona.

A raíz de lograr incorporar a su Museo la antigua Botica del Real Monasterio de Santa María de Nájera, sus amistades lo animaron a realizar un trabajo escrito y presentarlo ante la Real Academia de Farmacia, lo cual realizó con gran entusiasmo.

Para esta ocasión presentó y leyó el Capítulo APORTACIONES A LA HISTORIA DE LA FARMACIA, con el título: EL EJERCICIO DE

LA PROFESIÓN FARMACÉUTICA EN LAS ÓRDENES RELIGIOSAS RESIDENTES EN CATALUÑA EN LOS PASADOS SIGLOS. Este Acto Inauguró el Curso el 16 de marzo de 1958.

20.- EL PROCESO SUCESORIO DE LA EMPRESA

Desde el año 1934, don Joaquín Cusí, único propietario de Laboratorios del Norte de España transformó su empresa en sociedad anónima, familiar, aunque él se reservó la mayoría de las acciones y la Dirección General.

Fue el Presidente del Consejo de Administración, hasta su fallecimiento, que tuvo lugar muchos años después de la desaparición de su hermano, Carlos(1960), y su primo Rafael(1962).

Los preparativos de don Joaquín Cusí para cuando llegara su descanso definitivo.

Con un pino de Llers, su tierra, y en la carpintería del Laboratorio se había construido un ataúd, bajo su propia dirección. Se había quedado sin sus dos grandes colaboradores en el atardecer de su vida, pero continuó dirigiendo la empresa hasta que sus fuerzas físicas empezaron a flaquear. Murió a los 86 años como vivió, con lógica, y en consecuencia, fiel a sus ideales. Quedó el ejemplo digno de ser imitado. La Presidencia del Consejo de Administración, cargo que desempeñó hasta la fecha de su fallecimiento. Esta responsabilidad recayó posteriormente, en su hija Josefina.

21.- LA EMPRESA QUE SOBREVIVIÓ A DON JOAQUÍN CUSÍ FURTUNET.

Cuando don Joaquín Cusí murió, los Laboratorios Norte de España (posteriormente denominados Laboratorios Cusí), reestructuraron la organización directiva de la empresa, dando aún más impulso a su labor investigadora.

Los Laboratorios del Norte de España, ya con el nombre de “Cusí” y siendo una GRAN EMPRESA DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS,, celebraron su LXX aniversario en el año 1972, cuatro años después del fallecimiento de su fundador.

Don Joaquín Cusí fue un extraordinario modelo de persona, de hijo, hermano y de padre, de profesional incansable en la búsqueda del bienestar del paciente. Prototipo de Jefe, de empresario y de compañero de trabajo. Fundó la Moderna Farmacia de Cusí en Figueres, que posteriormente llegaron a convertirse en los Laboratorios del Norte de España, llamados luego, Laboratorios Cusí, artífice del paso de una oficina de farmacia, a una GRAN INDUSTRIA FARMACÉUTICA ESPAÑOLA.

Figura 10.- : Copia de un tríptico gótico, que representa a San Cosme y San Damián, junto a otros elementos simbólicos de la Farmacia del Museo de don Joaquín Cusí.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) FRANCÉS CAUSAPÉ, M. DEL C. (1975). Estudio Histórico de la Especialidad Farmacéutica en España.
- (2) ROLDÁN GUERRERO, R. (1963). Diccionario de Autores Farmacéuticos Españoles.
- (3) CUSÍ FURTUNET, J. (1952). Museo Retrospectivo de Farmacia y Medicina.
- (4) ALONSO MUÑOYERRO, P. (1954). El Sacerdocio de la Medicina y la Farmacia.

- (5) FOLCH JOU, G.(1951) “Historia de la Farmacia”.
- (6) GÓMEZ CAMAÑO,J.L. (1958).”Historia del Real Colegio de Farmacia de San Victoriano”.
- (7) ISAMAT VILA J. (1950.Contribución al Estudio de la Farmacia.
- (8) LÓPEZ-ABENTE, A. (1966). Año,32, núm 2, pág 225-239.
- (9) JÁUREGUI GONZÁLEZ, M (1974), Año 40. núm. 1, pág 4-137.

**Desarrollo de Métodicas y de sus Especificaciones para los
Comprimidos Dispersables: Nota Pro-Farmacopea**

TRIVES C, DEL RÍO LA

*Dpto. Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico. Facultad de
Ciencias Experimentales y de la Salud.*

Universidad San Pablo-CEU. Madrid. España.

RESUMEN

En los últimos años los comprimidos dispersables han despertado un creciente interés en el mercado farmacéutico mundial. A pesar de ello, la farmacopea norteamericana no incluye ninguna monografía al respecto y la europea/española presenta algunas lagunas técnicas que hacen necesaria una mejor regulación de sus especificaciones de calidad.

En el presente trabajo se demuestra, con diversas muestras procedentes del mercado español, que el tiempo de disgregación a las dos temperaturas extremas y a la central del rango establecido por la farmacopea europea / española (15-25°C) para la realización del ensayo de disgregación difiere de forma significativa con una probabilidad del 95%. Por este motivo, destacamos la necesidad de establecer una condición selectiva de trabajo y fácil para estandarizar la metódica, sugiriendo la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Ante la ausencia de determinadas especificaciones en el ensayo de finura de la dispersión, proponemos fijar condiciones de ensayo adicionales tales como la temperatura (25°C), el tiempo (3 minutos) y el modo de agitación (agitación magnética a 60 r.p.m.), en consonancia con el ensayo de disgregación, así como tomar en consideración la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión. De este modo, se controla de manera más discriminativa y homogénea la calidad de los comprimidos dispersables.

Methods And Their Specifications Development In Dispersible Tablets: Pro-Pharmacopeia Addendum

SUMMARY

Recently, dispersible tablets are being research application object in the pharmaceutical market. Nevertheless, American Pharmacopeia does not include any monography for dispersibles and European / Spanish Pharmacopeia denotes technical gaps that requires a better development in their quality specifications.

In our investigation, we claim with spanish pharmaceuticals that disintegration time is significantly different at 95% level among temperature range (15-25°C) stablished in the Spanish / European Pharmacopeia for this test. So, we propose to implement more selective and easier working methodologies, suggesting that $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Due lack of suitable specifications for fineness of dispersion test we recommend, additionally, to include conditions such as temperature (25°C), time (3 minutes) and shaking (magnetic stirrer at 60 c.p.m.) according to our disintegration test criteria. Finally, we suggest tablet weight must be considered in order to fit dispersion liquid volume needed. We can conclude in this manner dispersible tablets quality is under controlled homogeneously.

PALABRAS CLAVES
Farmacopea

Comprimidos dispersables, Calidad,

KEY WORDS

Dispersible tablets, Quality, Pharmacopeia

INTRODUCCIÓN

Define nuestra farmacopea a los comprimidos dispersables como comprimidos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración, originando una dispersión homogénea (1). Sin embargo, es una definición que puede encontrarse alejada de la realidad ya que, por un lado, pueden no llegar a dispersarse

en agua sino ingerirse directamente si así se desea, como por el otro, la posibilidad de su recubrimiento pelicular dificulta notoriamente sus características de dispersión conforme a lo esperado.

Ahora bien, son diversas las ventajas que presenta esta forma farmacéutica, tales como una mayor velocidad de liberación del principio activo como consecuencia de su pronta dispersión y un menor peso respecto a los comprimidos efervescentes, por ser similares en su función, sin encarecimiento de los costes de producción (2). Por tal motivo ha despertado un creciente interés en el mercado farmacéutico mundial como lo demuestra la numerosa bibliografía publicada al respecto que puede consultarse en diversas bases de datos, tales como National Library of Medicine: Pub Med (3) y el elevado número de patentes solicitadas en European Patent Office (4) y en United States Patent and Trademark Office (5). A pesar de ello, no se hace mención de esta forma farmacéutica en la farmacopea norteamericana (6) ni se incluye, lógicamente, monografía alguna y, en lo que a la española se refiere (1), se presentan diversas lagunas técnicas que hacen necesaria una mejor regulación de sus especificaciones de calidad.

Así, en lo que respecta a las dos características particulares, que deben presentar los comprimidos dispersables frente a las de los comprimidos, según la farmacopea española (1), éstas son las siguientes:

- Disgregación en un tiempo máximo de 3 minutos bajo unas determinadas condiciones dentro de unos intervalos de trabajo que creemos amplios en lo que respecta a la temperatura del ensayo (15-25°C).
- Dispersión homogénea en agua (finura de la dispersión) que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μ m, si bien en condiciones que encontramos no especificadas, lo que ponen en duda su reproducibilidad e, incluso, validez.

El objetivo de la presente investigación es resolver dichas lagunas técnicas al estudiar, por un lado, la posible influencia del amplio rango de temperaturas establecido por la farmacopea española (1) en la robustez de los valores de tiempo de disgregación así hallados. Asimismo, se investiga la idoneidad de las condiciones de temperatura y tiempo que proponemos

para el ensayo de finura de la dispersión, al no encontrarse éstas debidamente especificadas en la citada farmacopea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras: Se elige una representación del mercado español actual que agrupa especialidades farmacéuticas de comprimidos dispersables en todos los casos distintas en principios activos, dosis y masa, Dolo Voltaren[®] 46.5 mg (Diclofenaco, Novartis Farmacéutica S.A., lote R004B); Dolotren[®] 46,5 mg (Diclofenaco, Faes S.A., lote P30); Lamictal[®] 25 mg (Lamotrigina, Wellcome Farmacéutica S.A., lote P-05); Adofen[®] 20 mg (Fluoxetina, Ferrer Internacional S.A., lote R009); Prozac[®] 20 mg (Fluoxetina, Dista S.A., lote P028); Listran[®] 1000 mg (Nabumetona, J. Uriach & Cia S.A., lote P04); Feldene[®] 20 mg (Piroxicam, Nefox Farma S.A., lote P-06); Piroxicam cinfa[®] 20 mg (Piroxicam, Cinfa S.A., lote R-4); Sasulen[®] 20 mg (Piroxicam, Faes S.A., lote P-3); Okal[®] 500 mg (Ácido acetilsalicílico, Industrias Farmacéuticas Puerto Galiano S.A., lote R05).

Medio de dispersión: Agua desmineralizada.

Equipos: baño termostático Selecta; equipo de disgregación Pharma Test PTZ; termómetro ASTM certificado modelo Goldbrand; balanza analítica OHAUS modelo AS 200-S; agitador magnético IKA modelo RC basic; tamiz Retsch de 710 μ m.

Ensayo de disgregación: según la farmacopea española (1), se realiza conforme al definido en el ensayo de disgregación de comprimidos y cápsulas, utilizando agua desmineralizada a 15-25°C. Se deben disgregar en un tiempo máximo de 3 minutos. Este ensayo se lleva a cabo sin el empleo de discos.

Para verificar la solidez de las condiciones del ensayo de disgregación se estudia la influencia de la temperatura del medio sobre el parámetro del tiempo de disgregación, realizándose la investigación a $15 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$. No solo se contempla si el producto es conforme sino el

tiempo de disgregación final de todas las unidades para poder llevar a cabo un estudio comparativo. El ensayo se realiza por triplicado.

Con la finalidad de conocer estadísticamente la influencia de la temperatura en los valores del tiempo de disgregación se aplica la prueba de Contraste de Friedman, método no paramétrico que permite contrastar la homogeneidad de dos o más tratamientos cuando los datos se han clasificado en bloques y no satisfacen la hipótesis de igualdad de varianzas o normalidad. Es la contrapartida no paramétrica al análisis de la varianza multifactorial (7). En este caso se emplea como medida de centralización la mediana ya que la media no representa bien el conjunto de datos.

Así, la prueba de Friedman consiste en la asignación de un número de rango a las medianas obtenidas en cada especialidad farmacéutica. Para comprobar si se cumple la hipótesis nula (los valores de tiempo de disgregación a las tres temperaturas en estudio no difieren de forma significativa) se determina el valor F_r de Friedman mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$F_r = \left[\frac{12}{n \times k(k+1)} \sum (R_j^2) \right] - \left[\frac{3 \times n}{k+1} \right]$$

Siendo:

n = número de muestras

k = número de condiciones

R_j = sumatorio de los rangos para cada condición

Si hay al menos cinco muestras, F_r se distribuye aproximadamente según chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad (7). Si el valor calculado es inferior al valor teórico de la tabla para un nivel de probabilidad, p , se acepta la hipótesis nula y, por tanto, se establece que las tres condiciones del ensayo no difieren de forma significativa a dicho nivel de probabilidad.

Ensayo de finura de la dispersión: según la farmacopea española (1), se realiza colocando dos comprimidos en 100 mL de agua desmineralizada y agitando hasta su dispersión completa. Se considera el producto conforme cuando se obtiene una dispersión homogénea que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μm . En nuestro caso se realiza el ensayo

por triplicado, estableciendo que una falta de conformidad en una de las tres pruebas invalida el ensayo.

La temperatura, el tiempo y el modo de agitación definibles y necesarios para el curso del ensayo no se indican en la citada farmacopea. Así, la temperatura por nosotros elegida a la que se lleva a cabo el ensayo es de 25°C y el tiempo de agitación de 3 minutos. Se ha propuesto esta temperatura y tiempo de agitación ya que los dispersables en el otro ensayo de tiempo de disgregación, deben disgregarse en el rango de temperatura de 15-25°C, eligiéndose el valor más conservador (25°C), y, de igual modo para el tiempo, un máximo de 3 minutos. La agitación se estandariza al realizarse con imán en un agitador magnético y a una velocidad aproximada de 60 r.p.m. Previamente a la realización del ensayo se calcula el peso medio de las unidades a ensayar (n=20) por su posible interés en la influencia sobre los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el ensayo de disgregación bajo las tres condiciones propuestas y con las muestras en estudio se indican en la Tabla I. Todos los productos examinados cumplen especificaciones si bien existen diferencias para una misma muestra dependiendo de la temperatura del ensayo, disminuyendo los valores a medida que se incrementa la temperatura del ensayo.

Tabla I

Resultados del ensayo de disgregación en las series de comprimidos dispersables examinados a las temperaturas de 15, 20 y 25°C

Comprimidos dispersables	Tiempo de disgregación (s)		
	T ^a = 15 ± 0,5 °C	T ^a = 20 ± 0,5 °C	T ^a = 25 ± 0,5 °C
	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)
Dolo voltaren [®] (Diclofenaco)	59 (59-72)	43 (39-46)	38 (31-46)
Dolotren [®] (Diclofenaco)	58 (42-59)	45 (42-57)	40 (36-44)
Lamictal [®] (Lamotrigina)	15 (15-16)	14 (13-14)	12 (11-13)
Adofen [®] (Fluoxetina)	120 (104-124)	87 (79-95)	75 (65-80)
Prozac [®] (Fluoxetina)	127 (94-130)	89 (83-119)	79 (72-85)
Listran [®] (Nabumetona)	104 (85-108)	64 (55-82)	60 (48-62)
Feldene [®] (Piroxicam)	36 (36-37)	31 (31-34)	28 (27-30)
Piroxicam cinfa [®] (Piroxicam)	63 (57-75)	48 (47-54)	39 (38-42)
Sasulen [®] (Piroxicam)	41 (40-50)	37 (33-44)	31 (29-31)

Okal [®] (Ácido acetilsalicílico)	36 (30-36)	30 (28-30)	30 (29-34)
--	------------	------------	------------

Los resultados que se obtienen de la aplicación de la prueba de Contraste de Friedman para determinar si el rango de temperaturas fijado por la farmacopea española (1) es impreciso, se indican en la Tabla II.

Tabla II

Prueba de Contraste de Friedman para los valores de disgregación obtenidos

Parámetros	Resultados
Grados de libertad	2
Nivel de probabilidad	$p < 0,05$
Valor teórico	5,991
Valor calculado	19,050

Consecuentemente, se rechaza la hipótesis nula y se establece que el tiempo de disgregación a las tres temperaturas en estudio difiere de forma significativa con un nivel de probabilidad del 95 %. De esta manera, deberá establecerse en nuestra farmacopea una condición más selectiva de trabajo así como, inicialmente, más conservadora y sencilla para estandarizar la metodica. Sugerimos la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

En lo que respecta al ensayo de finura de la dispersión, Tabla III, debe destacarse la no conformidad en 7 de los 10 productos examinados lo que podría ser debido, por un lado, a la insuficiente estandarización y reproducibilidad del método. El hecho de que no se consiga un resultado satisfactorio para los productos Listran[®] y Okal[®], los cuales presentan una masa elevada, puede deberse a que los 100 mL de la prueba no sean

suficientes para dispersar la masa que poseen estos comprimidos. No obstante, se encuentran comercializados como comprimidos dispersables porque, probablemente, con un mayor tiempo de agitación a voluntad, si bien no especificado pero permitido por la farmacopea española (1), pueda obtenerse la conformidad del ensayo. Estos resultados confirman la necesidad de fijar ciertas condiciones para conseguir estandarizar el ensayo y así controlar de manera más discriminativa la calidad de los comprimidos dispersables.

Por ello, resulta, también, interesante tener en cuenta la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión del ensayo del mismo modo que en la metodología de otros ensayos farmacotécnicos se tiene en cuenta en lo que respecta a su peso y dosis (e.g. ensayos de disolución, friabilidad y uniformidad de masa). Así, proponemos fijar un valor de corte hasta 650 mg, ya usado en la farmacopea en otros casos, para un primer volumen de 100 mL y aumentar este volumen de 100 en 100 mL por cada similar aumento de peso en dicha cantidad. Los resultados que se obtienen con esta propuesta en lo que afecta solo a los productos Listran[®] y Okal[®] (Tabla IV) ponen de manifiesto que la no conformidad del ensayo en dichos productos ya no se debe a un insuficiente volumen de dispersión sino a una formulación no acorde con las características de dispersable.

Tabla III
Resultados del ensayo de finura de la dispersión en las series de comprimidos dispersables examinados

Comprimidos dispersables	Peso medio (g)	Finura de la dispersión (# 1)	Finura de la dispersión (# 2)	Finura de la dispersión(# 3)
Dolo voltaren® (Diclofenaco)	0,2573	Conforme	Conforme	Conforme
Dolotren® (Diclofenaco)	0,3088	No conforme	No conforme	No conforme
Lamictal® (Lamotrigina)	0,0637	Conforme	Conforme	Conforme
Adofen® (Fluoxetina)	0,3141	Conforme	Conforme	No conforme
Prozac® (Fluoxetina)	0,3087	Conforme	Conforme	No conforme
Listran® (Nabumetona)	2,4110	No conforme	No conforme	No conforme
Feldene® (Piroxicam)	0,5541	Conforme	Conforme	Conforme
Piroxicam cinfa® (Piroxicam)	0,5139	Conforme	No conforme	Conforme
Sasulen® (Piroxicam)	0,3019	No conforme	No conforme	No conforme
Okal® (Ácido acetilsalicílico)	0,8613	No conforme	No conforme	No conforme

Tabla IV
Resultados del ensayo de finura de la dispersión de los
comprimidos dispersables de más de 650 mg de peso por unidad

Comprimidos dispersables	Peso medio (g)	Volumen de dispersión (mL)	Finura de la dispersión (# 1)	Finura de la dispersión (# 2)	Finura de la dispersión (# 3)
Listran [®] (Nabumetona)	2,4110	400 mL	Conforme	No conforme	No conforme
Okal [®] (Ácido acetilsalicílico)	0,8613	200 mL	No conforme	Conforme	Conforme

CONCLUSIONES

La definición que propone nuestra farmacopea (1) de los comprimidos dispersables como comprimidos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración originando una dispersión homogénea es insuficiente ya que pueden no llegar a dispersarse en agua sino ingerirse directamente si así se desea, sobre todo cuando su masa no es elevada.

El ensayo de disgregación mencionado en la misma farmacopea presenta un intervalo amplio de temperaturas de trabajo (15-25°C) por lo que se establece que el tiempo de disgregación a las dos temperaturas extremas y a la central correspondiente difiere de forma significativa con un nivel de probabilidad del 95 %. De esta manera, deberían establecerse en nuestra farmacopea unas condiciones más selectivas de trabajo así como

fáciles de conseguir para estandarizar la metodica. Sugerimos la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Los resultados obtenidos en el ensayo de finura de la dispersión con los productos examinados confirman la necesidad de fijar, ante la ausencia de especificaciones al respecto, otras condiciones adicionales a las, también, escasas incluidas en nuestra farmacopea (1) tales como la temperatura (25°C), así como el tiempo (3 minutos), y el modo de agitación (agitación magnética a 60 r.p.m.), en consonancia con el ensayo de disgregación.

Se propone, del mismo modo, tomar en consideración la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión del ensayo del mismo modo que en la metodología de otros ensayos farmacotécnicos incluidos en la farmacopea española (1) se tiene en cuenta el peso y la dosis. Así, fijar un valor límite de corte de 650 mg para el volumen de 100 mL y aumentar este volumen de 100 en 100 mL por cada similar aumento de peso en dicha cantidad.

Se considera que las metódicas y especificaciones propuestas para los comprimidos dispersables permiten controlar de manera más discriminativa y homogénea la calidad de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1ª Edición. (Farmacopea Europea 3ª Edición). Suplemento 2001. Boletín Oficial del Estado. Madrid (2001).
- (2) CARVAJAL, L. L. (1996): *Industria Farmacéutica*. XI-1:89-91.
- (3) NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (PUB MED)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Limits&DB=PubMed>.
Entrada (I.XII.01)
- (4) EUROPEAN PATENT OFFICE. <http://www.european-patent-office.org/index.htm>.
Entrada (I.XII.01)
- (5) UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE.
<http://www.uspto.gov/patft/>. Entrada (I.XII.01)

- (6) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 25TH EDITION & THE NATIONAL FORMULARY 20TH EDITION. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, USA (2002).
- (7) MATE JIMÉNEZ, C. Curso General sobre Statgraphics II. Universidad Pontificia Comillas(1995).



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com