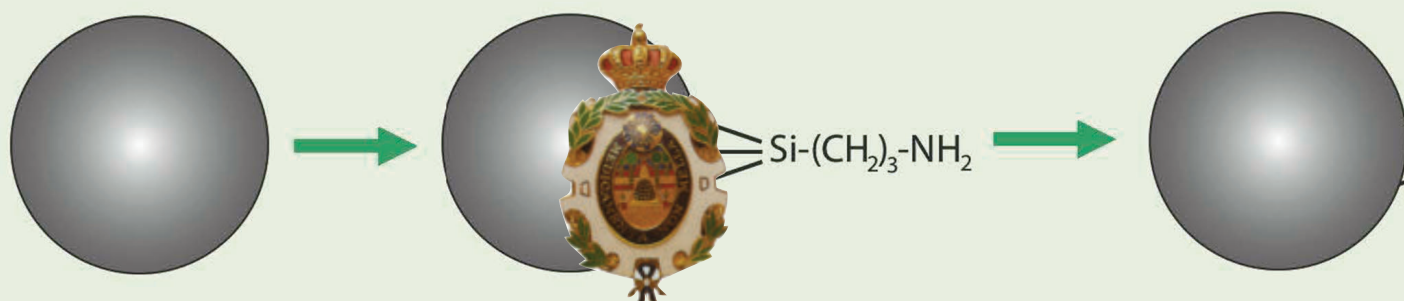
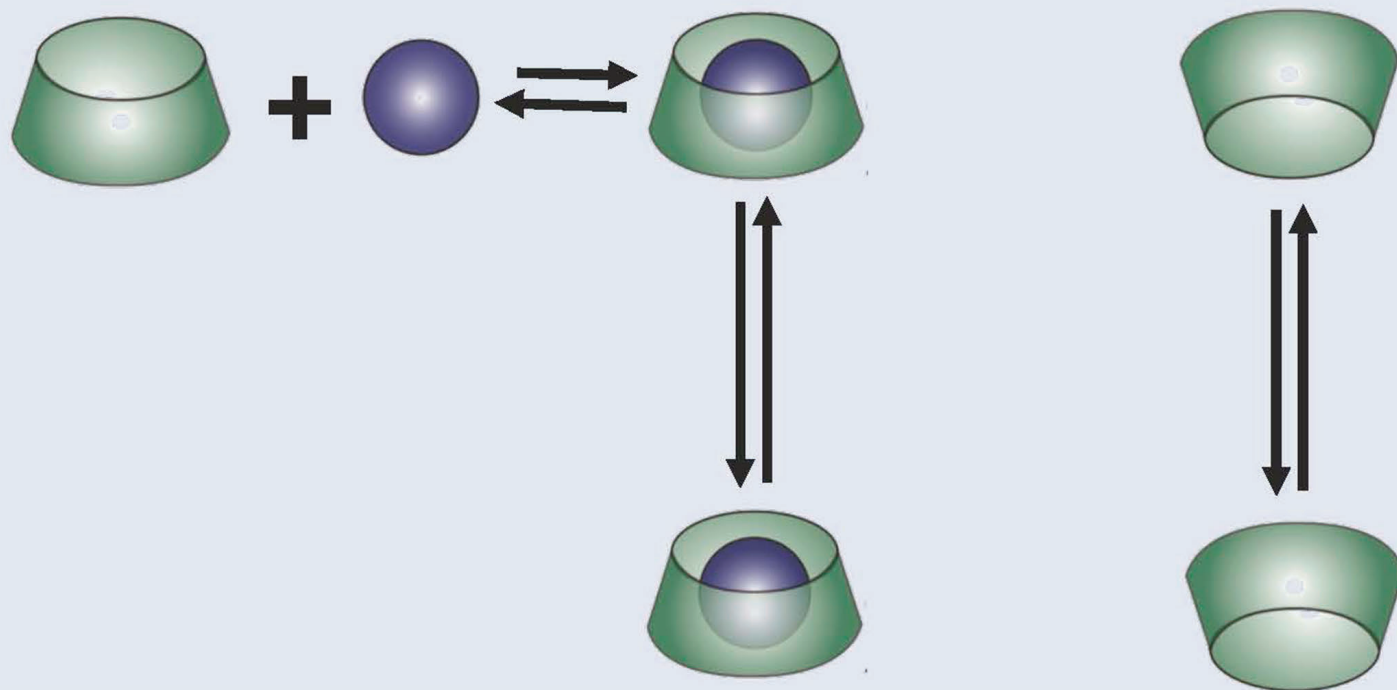


ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 87. NÚMERO 4 (2021) · OCTUBRE- DICIEMBRE
ACCESO ABIERTO





ANALES RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2021 - NÚMERO 04

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>

I.S.S.N. 1697-428X / E-ISSN: 1697-428X

VOLUMEN 87. NÚMERO 4 (2021) · OCTUBRE - DICIEMBRE

SUMARIO

OPINIÓN

REFLEXIONES SOBRE EL IX PREMIO FEI AL INVESTIGADOR INNOVADOR
DEL AÑO 2021. DIFICULTADES DEL DESARROLLO DE
NUEVOS FÁRMACOS EN LA INVESTIGACIÓN ACADÉMICA
CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ

REVISIONES

HONGOS FITOPATÓGENOS EN AMBIENTES TERRESTRES Y
ACUÁTICOS PRESENTES EN LATINOAMÉRICA
ASTRID MARIBEL AGUILERA BECERRA, JEYMI PATRICIA HIGUERA
BLANCO Y EILEEN ORIANA UNIVIO MUNEVAR

CAVITANDOS NATURALES Y DE SÍNTESIS: DESAFÍOS Y
RESPUESTAS EN QUÍMICA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
MARÍA ANTONIA MARTÍN CARMONA

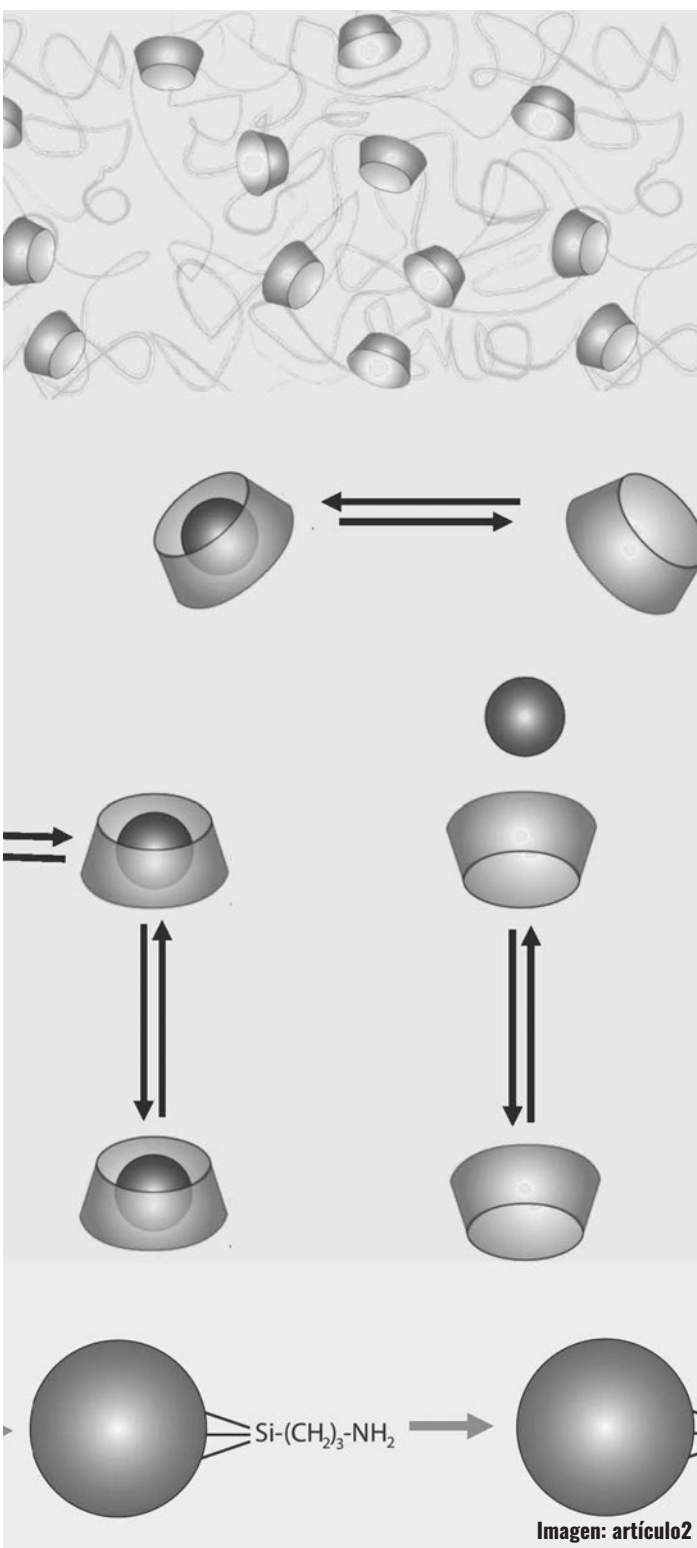
RETOS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA INTERACCIÓN
ENTRE EJERCICIO Y NUTRICIÓN
MARCELA GONZÁLEZ GROSS

GESTIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS
HUÉRFANOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA
JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

CRISIS DE LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE
SALAMANCA (SIGLOS XVIII-XX) SU VINCULACIÓN CON
LA DIPUTACIÓN (SIGLO XIX)
JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO

USO DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA
PARATHORMONA PARA AUMENTAR LA FORMACIÓN Y LA REGENERACIÓN ÓSEA
PEDRO ESBRI ARGÜELLES

PREMIOS NOBEL EN FISIOLÓGICA O MEDICINA Y QUÍMICA
JUAN RAMÓN LACADENA CALERO,
JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS Y MARÍA TERESA VILLABA DÍAZ



Revista editada por:

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Calle de la Farmacia, 9-11 (Madrid)

Teléfonos: 91 531 65 51

I.S.S.N 1697-428X

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.



Presidente Comité Editorial

Doadrio Villarejo, Antonio L.

Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Directora Ejecutiva

Salaices Sánchez, Mercedes.

Vicesecretaria de la Real Academia Nacional de Farmacia

Editor Científico

Menéndez Ramos, José Carlos

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Consejo Editorial

Avendaño López, Carmen

Ribas Ozonas, Bartolomé

Villar del Fresno, Ángel María

Lacadena Calero, Juan Ramón

Rodríguez-Boto, Gregorio

Salinas Sánchez, Jesús

Académicos de la Real Academia Nacional de Farmacia

Coordinación RANF

Manuel Tirado Juárez

Coordinación ARP

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño web

Montse López Ferres

Diseño revista

M. Nieves Gallardo Collado

Consejo Editorial

Tamargo Menéndez, Juan

Mayor Zaragoza, Federico

Rodríguez Artalejo, Antonio

Puerto Sarmiento, Javier

García Sacristán, Albino

Vilas Sánchez, Vicente

Nombela Cano, César

del Castillo García, Benito

Sentandreu Ramón, Rafael

Sánchez Muniz, Francisco José

Abelló Gallo, Juan

Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel

Basante Pol, Rosa

Alonso Fernández, María José

Ortiz Melón, José Miguel

Giménez Gallego, Guillermo

Medina Jiménez, José M^a

Cerdán García-Esteller, Sebastián

Barcina Angulo, Yolanda

Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso

Esteban Rodríguez, Mariano

Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio

Sanz Pérez, Bernabé

Guinovart Cirera, Joan J.

Vallet Regí, María

Martínez Fernández, Antonio Ramón

Manzanares Robles, Jorge

Gómez-Serranillos Cuadrado, M^a Pilar

González Bueno, Antonio I.

Molona Martín, María

Martínez Lanao, José

Comité Científico Internacional

Prof. Aquiles Arancibia Orrego (Chile)

Prof. Lucette Bardet (Francia)

Kazuhiro Imai (Japón)

Vicenzo Tortorella (Italia)

Bernard Portha (Francia)

Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)

Herbert Zimmermann (Alemania)

Adolfo Pérez Miravete (Méjico)

Carl - Göran Eden (Suecia)

ÍNDICE

OPINIÓN

p. 367
REFLEXIONES SOBRE EL IX PREMIO FEI AL INVESTIGADOR INNOVADOR DEL AÑO 2021. DIFICULTADES DEL DESARROLLO DE
NUEVOS FÁRMACOS EN LA INVESTIGACIÓN ACADÉMICA
CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

p. 371
HONGOS FITOPATÓGENOS EN AMBIENTES TERRESTRES Y ACUÁTICOS PRESENTES EN LATINOAMÉRICA
ASTRID MARIBEL AGUILERA BECERRA, JEYMI PATRICIA HIGUERA BLANCO Y EILEEN ORIANA UNIVIO MUNEVAR

p. 381
CAVITANDOS NATURALES Y DE SÍNTESIS: DESAFÍOS Y RESPUESTAS EN QUÍMICA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
MARÍA ANTONIA MARTÍN CARMONA

p. 395
RETOS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE EJERCICIO Y NUTRICIÓN
MARCELA GONZÁLEZ GROSS

p. 403
GESTIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA
JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

p. 415
CRISIS DE LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (SIGLOS XVIII-XX) SU VINCULACIÓN CON LA DIPUTACIÓN
(SIGLO XIX)
JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO

p. 433
USO DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA PARA AUMENTAR LA FORMACIÓN Y LA REGENERACIÓN
ÓSEA
PEDRO ESBRI ARGÜELLES

p. 445
PREMIOS NOBEL EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA Y QUÍMICA
JUAN RAMÓN LACADENA CALERO, JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS Y MARÍA TERESA VILLABA DÍAZ

RECEPTORES PARA LA TEMPERATURA Y EL TACTO: SENSORES PARA SENTIR E INTERPRETAR EL MUNDO QUE NOS RODEA. PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA 2021
MARÍA TERESA VILLABA DÍAZ

LOS ORÍGENES DE LA ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA Y EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA DE 2021
JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS

REFLEXIONES SOBRE EL IX PREMIO FEI AL INVESTIGADOR INNOVADOR DEL AÑO 2021. DIFICULTADES DEL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA INVESTIGACIÓN ACADÉMICA

REFLECTIONS ON THE IX FEI AWARD FOR INNOVATIVE RESEARCHER OF THE YEAR 2021. DIFFICULTIES OF THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINES IN ACADEMIC RESEARCH

Carmen Avendaño López

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: avendano@ucm.es

OPINIÓN



Los Dres. Mariano Esteban y Vicente Larraga recogiendo el premio

El Dr. Vicente Larraga, del Centro de Investigaciones Biológicas "Margarita Salas" (CIB-CSIC), recibió el pasado 1 de diciembre el IX Premio FEI al Investigador Innovador del Año 2021 compartido con los Dres. Mariano Esteban y Luis Enjuanes, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Este premio reconoce el esfuerzo de estos tres Profesores de Investigación y de sus grupos de trabajo en la búsqueda de una vacuna española frente al SARS-CoV-2 (COVID-19). ¡Enhorabuena a todos ellos!

En la reseña de este acto se destaca la indiscutible excelencia investigadora de los premiados; el carácter innovador de sus trabajos más recientes; la inmediatez de la transferencia de los resultados de investigación por la relación con las empresas que producirán las vacunas; el impacto y relevancia social en los momentos actuales; el potencial impacto económico y la capacidad para posicionar la ciencia española en el contexto internacional, potenciando actividades innovadoras basadas en investigación de frontera susceptibles de ser industrializadas en España.

El Foro de Empresas Innovadoras (FEI) es una asociación sin ánimo de lucro cuyo objetivo es impulsar la cultura innovadora en la empresa, la universidad y las administraciones públicas. En este acto, celebrado en CaixaForum Madrid y presidido por D^a. Teresa Riesgo Alcaide, Secretaria General de Innovación, y D. José Manuel Pingarrón Carrazón, Secretario general de Universidades, también se entregaron otros premios en la categoría "Organismo/Institución de Apoyo a la Innovación 2021", y se presentó el informe "Soberanía Tecnológica: definición, dilemas y recomendaciones para España", elaborado por expertos del FEI y de la red de reflexión e intercambio participativo entre personas interesadas en el ámbito de la industria y la innovación denominada IND+I. Esta red pretende colaborar en el planteamiento y desarrollo de soluciones sostenibles para las próximas décadas, y en este primer informe analiza la Industria de la Salud (muy adecuado en estos tiempos de pandemia) y la Microelectrónica. El título de este informe indica una temática compleja, empezando por la definición del término «soberanía tecnológica». Ésta se define como «la capacidad de un territorio, estado o agrupación de estados para proveerse de aquellas tecnologías que considera críticas para su bienestar y competitividad, bien a través de la propia generación de dichas tecnologías o bien garantizando su suministro desde otros territorios sin que esto comporte relaciones de dependencia unilaterales».

Carezco del conocimiento y la experiencia necesarios para reflexionar sobre las propuestas de este informe. Sin embargo, a lo largo de muchos años trabajando en la universidad española en colaboración con empresas farmacéuticas, sí he tenido la experiencia suficiente para pensar que el autor de la reseña subestima las difi-

cultades que se encuentran en la transferencia de los resultados de la investigación académica a las empresas que, en este caso, producirán las vacunas.

Es evidente, y así lo indica el informe, que la colaboración público-privada (o centro académico-empresa) es un factor esencial para optimizar el impacto de la ciencia en el bienestar social y el crecimiento económico de un país, y en el caso de la industria farmacéutica, esta colaboración es si cabe todavía más imprescindible que en otras áreas. Lo que no es evidente es que sea fluida. Expondré esta idea prescindiendo de la opinión de los tres galardonados, aunque he podido seguir personalmente los trabajos y vicisitudes de Mariano Esteban y de Vicente Larraga al ser compañeros míos en la RANF. Voy a utilizar otras opiniones a mi entender representativas de cómo viven esta necesaria colaboración grandes investigadores que trabajan en excelentes centros académicos.

Uno de estos investigadores es Dennis Liotta, que publicó un interesante artículo en el que afirmaba: *"Although there are hundreds of academic drug discovery centers open around the world, there are comparatively few academic drug development centers that contain the key core competencies needed to progress a lead compound into clinical trials. This is largely a consequence of operating in the Valley of Death (i.e., insufficient infrastructure, expertise, and funding)."*

El coste requerido para desarrollar un nuevo fármaco ha ido aumentando a gran velocidad, y actualmente estamos asistiendo a unos sorprendentes avances tecnológicos y biotecnológicos



Dennis C. Liotta



que ya han conducido a terapias génicas, celulares o inmunológicas que han iniciado una nueva era en el tratamiento de importantes enfermedades. Lo que no está claro es si ese sistema, que es todavía más caro que los anteriores, puede abordarse económicamente. Hay que aumentar la eficiencia en la metodología utilizada para descubrir un nuevo fármaco y disminuir su precio y, para intentar lograrlo, los países desarrollados disponen de centros de investigación académica enfocados a la identificación de moléculas "hit" y "lead", con una destacada actividad y especificidad *in vitro* frente a una diana. Esta actividad puede optimizarse en dichos centros utilizando tecnologías propias de la Química Médica, evaluando los nuevos compuestos con más ensayos *in vitro*, hasta encontrar un candidato para ser objeto de ensayos clínicos en seres humanos. La mayoría de los centros de investigación académica suspenden aquí sus desarrollos y éstos pasan a realizarse extramuros, por lo que no se requieren grandes capitales ni infraestructuras. Pero a partir de este punto, el desarrollo requiere un gasto muy superior, y el centro académico carece en general de suficientes fondos, infraestructura, y pericia para seguir adelante, requiriéndose la intervención de las empresas farmacéuticas. Esta situación fue bautizada por Elias Zerhouni, que fue el primer Director del NIH, como "*the Valley of Death*".

Para superar este valle, Dennis Liotta ha optado, por crear un nuevo modelo: el programa DRIVE en la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, Estados Unidos. Liotta es profesor de Química en esta universidad privada, y sus campos de investigación son Síntesis Orgánica y Química Médica. Entre sus muchos logros cabe destacar el descubrimiento y desarrollo del fármaco anti-SIDA inhibidor de transcriptasa reversa emtricitabina, aprobado por la FDA en 2003 y comercializado con el nombre de Emtriva®. Los ingresos obtenidos por la Universidad de Emory en el año 2005 por la venta de las regalías de este fármaco le proporcionaron 525,000,000 \$. Liotta fue también uno de los inventores de Epivir-HBV, el primer fármaco aprobado para el tratamiento del virus de la hepatitis B, y uno de los fundadores de Pharmasset, Inc., que desarrolló el fármaco anti-hepatitis C sofosbuvir (Sovaldi®), adquirido después por Gilead Science. Además de otros muchos logros científicos y económicos, Liotta es desde hace varios años, y de manera altruista, cofundador de AHIA (*Advancing Healthcare Innovation in Africa*), un programa pluridisciplinar de la Universidad de Emory que tiene como objetivo resolver los problemas de salud desatendidos en África apoyando y promoviendo avances en la innovación. Como vemos, la experiencia de Liotta como investigador y empresario no era pequeña cuando creó un centro de desarrollo de fármacos llamado DRIVE (*Drug Innovation Ventures at Emory*) "para superar las barreras intrínsecas

y ocasionalmente involuntarias asociadas al desarrollo de un fármaco en un centro académico, especialmente si se dirige a enfermedades raras o desatendidas."

Existen otros problemas asociados a la investigación académica, ya que sus investigadores realizan en muchos casos otras tareas como la docencia y no pueden enfocar su actividad a la investigación de forma exclusiva. Tampoco son expertos en el mundo de los negocios ni en las políticas de propiedad intelectual.

¿Podrían quizás superarse éstas y otras circunstancias adversas que frenan el fructífero desarrollo de nuevos fármacos en la investigación académica con programas semejantes al programa DRIVE ideado por Liotta? ¿Se han superado estos problemas en el caso de la investigación de vacunas y tratamientos para enfrentarse a la pandemia de COVID 19?

El futuro tiene la palabra.

REFERENCIAS

1. Liotta, D.; Painter, G. ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 403-407.
2. DiMasi J. A.; Grabowski H. G.; Hansen R. W. Journal of Health Economics 2016, 47, 20-33.

Si desea citar nuestro artículo:

Reflexiones sobre el IX Premio FEI al Investigador Innovador del año 2021. Dificultades del desarrollo de nuevos fármacos en la investigación académica

Carmen Avendaño López

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 367-370

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.00>

HONGOS FITOPATÓGENOS EN AMBIENTES TERRESTRES Y ACUÁTICOS PRESENTES EN LATINOAMÉRICA

PHYTOPATOGENIC FUNGI IN TERRESTRIAL AND AQUATIC ENVIRONMENTS PRESENT IN LATIN AMERICA

Astrid Maribel Aguilera Becerra ¹, Jeymi Patricia Higuera Blanco ², Eileen Oriana Univio Munevar ³

¹Docente, Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Tunja-Boyacá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-2892-6916>

²Estudiante, Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Tunja-Boyacá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3174-3539>

³Estudiante, Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Tunja-Boyacá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1133-6891>

corresponding author: amaguilera@uniboyaca.edu.co

REVISIÓN

RESUMEN

Objetivo: El propósito de esta revisión bibliográfica es dar a conocer los diferentes hongos fitopatógenos presentes en estos dos tipos de ambientes, y los factores que intervienen en la presencia o ausencia de los mismos.

Materiales y métodos: Para la construcción de este artículo se planteó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed, Science direct, Google scholar, Scielo y NCBI en inglés y español, utilizando los siguientes descriptores: Hongos, Microorganismos acuáticos, y Hongos en suelo.

Resultados: En esta revisión bibliografía, se encontró en gran parte de los ambientes acuáticos, la presencia de, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.*, *Trichoderma sp.*, *Blastomyces sp.*, *Geotrichum sp.*, etc. Además, en los ambientes terrestres, se hallaron hongos del género, *Rhizopus sp.*, *Fusarium sp.*, *Beauveria sp.*, *Absidia sp.*, *Mucor sp.*, *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Paecilomyces sp.*, etc. Así mismo, se investigó sobre los factores que determinan la concentración y diversidad en ambientes acuáticos y terrestres, en todos los tipos de hongos. En los ambientes acuáticos los principales factores fueron temperatura, lluvia, velocidad del agua, estados de los nutrientes, impacto antropogénico y abundancia de materia en descomposición y en los ambientes terrestres, el pH, el impacto antropogénico y la presencia de sustancias contaminantes.

Conclusión: En el caso de los hongos en agua dulce, el género *Aspergillus sp.* fue el más representativo, en cuanto al ambiente terrestre los géneros *Fusarium sp.*, y *Rhizopus sp.*, fueron los predominantes en la mayoría de los estudios citados en esta revisión.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this literature review is to know the different phytopathogenic fungi present in these two types of environments, and the factors involved in their presence or absence.

Materials and methods: For the construction of this article, a bibliographic search was carried out in the following databases: Pubmed, Science direct, Google scholar, Scielo and NCBI in English and Spanish, using the following descriptors: Fungi, Aquatic microorganisms, and Fungi in soil.

Results: In this bibliographic review, the presence of *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.*, *Trichoderma sp.*, *Blastomyces sp.*, *Geotrichum sp.*, etc. was found in most of the aquatic environments. In addition, in terrestrial environments, fungi of the genus *Rhizopus sp.*, *Fusarium sp.*, *Beauveria sp.*, *Absidia sp.*, *Mucor sp.*, *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Paecilomyces sp.*, etc. were found. Likewise, we investigated the factors that determine the concentration and diversity in aquatic and terrestrial environments, in all types of fungi. In aquatic environments, these are: temperature, rainfall, water velocity, nutrient status, anthropogenic impact and abundance of decomposing matter. On the other hand, in terrestrial environments, we find: pH, anthropogenic impact, and the presence of pollutants.

Conclusion: In the case of fungi in fresh water, the genus *Aspergillus sp.* was the most representative, while in the terrestrial environment the genus *Fusarium sp.* and *Rhizopus sp.* were the most predominant with their appearance in most of the studies cited in this review.

Palabras Clave:

Hongos
Microorganismos acuáticos
Ambiente
Suelo

Keywords:

Fungi
Aquatic microorganisms
Environment
Soil



1. INTRODUCCIÓN

El medio ambiente es un sistema frágil y delicado que al estar en equilibrio brinda muchos compuestos que benefician a animales, plantas y al ser humano (1). Hoy en día por la influencia antropogénica, como producto de la falta de conciencia y prevención, se han generado serios desequilibrios medioambientales, entre los que se encuentran los escapes radiactivos, el efecto invernadero, las lluvias ácidas y la destrucción de la capa de ozono, generando graves consecuencias en la fauna, la flora y la salud humana (2). Dentro del medio ambiente, se encuentran los ecosistemas acuáticos, los cuales ocupan aproximadamente el 70 % de la superficie del planeta y pueden ser divididos en marítimos y de agua dulce; el agua que los compone, se puede encontrar en estado líquido, sólido o gaseoso y en condiciones normales no presenta ni olor ni sabor (3). Otro elemento importante del medio ambiente es el suelo, el cual se encuentra en gran parte de la superficie terrestre, es indispensable para los ciclos del agua, del ambiente, de aire y de nutrientes, además es esencial para los ciclos biogeoquímicos (4).

Uno de los microorganismos más importantes en estos tipos de ambiente son los hongos (5). Algunos, son lisotróficos, es decir absorben sus nutrientes del medio, constituyen la mayor parte del protoplasma de la microflora total y pueden sobrevivir en aguas dulces o saladas (Tabla 1) (5). Además, son importantes degradadores aerobios de material vegetal, generan enzimas y metabolitos que aportan al ablandamiento y a la modificación de sustancias orgánicas, algunos de estos entran en simbiosis, y son más eficaces en suelos arenosos y pobres en materia orgánica (Tabla 2) (6). Las diferentes características que presenta pueden generar efecto perjudicial o benéfico en cuanto al entorno que se encuentre (7). Teniendo en cuenta lo anterior, el propósito de esta revisión bibliográfica es conocer los diferentes hongos fitopatógenos presentes en estos dos tipos de ambientes, y los factores que intervienen en la presencia o ausencia de los mismos.

2. METODOLOGÍA

Para la construcción de este artículo se planteó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed, Science direct, Google scholar, Scielo Y NCBI en inglés y español, utilizando los siguientes descriptores: Hongos (D005658), Microorganismos acuáticos (DDCS025381) y Hongos en suelo los cuales se combinaron de diferentes maneras, utilizando operadores booleanos como AND y OR. Lo que finalmente permitió obtener 53 artículos. Una vez aplicados los criterios de selección el total analizado fue de 29 artículos. Los criterios fueron: (1) artículos publicados en los últimos cinco años; (2) en idioma inglés y español y (3) que incluyeran estudios en sistemas de aguas dulce y en suelo.

3. RESULTADOS

3.1. Hongos en ambientes acuáticos

En los ambientes acuáticos se pueden encontrar diferentes tipos de hongos, es común encontrar hongos que colonizan el material vegetal de las riberas de los ríos o árboles y plantas cercanas a estos, que por diferentes factores son llevados a los hábitats acuáticos, y denominados transitorios u opcionales porque su estadía en estos biomas no es permanente y es más un medio de diseminación para colonizar otros ambientes (8). En el estudio de Thomas M. y Thangavel M. (2017), realizado en el humedal Vembanadu-Ko (Perú) se observó que los géneros más abundantes fueron *Aspergillus sp.*, *Curvularia sp.*, y *Penicillium sp.* (9). Así mismo, el estudio de Corrales L (2018) en la identificación de microorganismos fitopatógenos en la cuenca media del río Bogotá (Colombia) reportaron presencia de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Penicillium sp.* Algunos de estos géneros han sido reportados como fitopatógenos cosmopolitas (Ver tabla 1) (10).

La presencia de los hongos transitorios u opcionales en los sistemas lóticos y lénticos se ve influenciada por dos intermedios que son la flora y fauna adyacente a estos sistemas. A nivel de la flora, la vegetación ribereña es la principal fuente de carbono para estos sistemas acuáticos (11, 12), la colonización del material orgánico como hojas deciduas que por diferentes motivos son arrastrados a las aguas (13), y por la concentración de materia orgánica, es decir, donde se encuentra una abundante vegetación ribereña aumenta la probabilidad de presencia de hongos. El otro intermedio son los animales, puede contribuir al arrastre de estos microorganismos a los medios acuáticos a través de su desplazamiento generando la introducción de los hongos de los ambientes terrestres a los hídricos o por el vertimiento de sus heces en el agua como es el caso de las aves (14).

3.2. Factores que interviene en la diversidad y concentración de los hongos acuáticos

Los diferentes microorganismos presentes en ambientes acuáticos están sujetos a circunstancias los cuales determinan su concentración y diversidad en dicho ambiente en todos los tipos de hongos. La alteración de algún factor, puede explicar las diferencias en la biodiversidad, variabilidad y cantidad de los hongos acuáticos dentro de las cuales se ha observado en hábitats de agua dulce: dosel de árboles sobre el arroyo, vegetación ribereña, abundancia de materia en descomposición, especificidad del hospedador, ubicación, temperatura, lluvia, velocidad del agua, estado de los nutrientes, la composición química y el impacto antropogénico (21,22).

Tabla 1. Hongos fitopatógenos en ambientes acuáticos, en algunos países latinoamericanos.

Tipo De Agua	País	Microorganismo	Referencia
Agua Dulce	Colombia Argentina Ecuador	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Fusarium sp</i> <i>Mucor sp</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	(15, 16)
Agua Dulce	Argentina	<i>Penicillium sp</i> <i>Geotrichum sp</i> <i>Verticillium sp</i>	(17)
Agua Dulce	Venezuela	<i>Helicoma sp</i> <i>Subulispora procurvata</i>	(18)
Agua Dulce	Ecuador	<i>Aspergillus carbonarius</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Heteroacanthella acanthothysa</i> <i>Trichocladium achrasporum</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Lulworthia grandispora</i>	(19)
Agua Dulce	Brasil	<i>Fusarium solani</i> <i>Acremonium potronii</i> <i>Alternaria alternata</i> <i>Mucor racemosus</i> <i>Fusarium sacchari</i> <i>Fusarium hyalinum</i> <i>Penicillium marquandii</i> <i>Absidia cylindrospora</i> <i>Trichoderma harzianum</i> <i>Penicillium lilacinus</i> <i>Penicillium verruculosum</i> <i>Aspergillus caesiellus</i>	(20)
Agua dulce	Perú	<i>Curvularia sp.</i>	(9)

Se ha visto que la estacionalidad y el clima están relacionados con la presencia de estos hongos generándose una mayor riqueza, concentración y diversidad en temporadas de lluvia principalmente por fenómenos generados por esta, como la escorrentía que genera un arrastre del material vegetal de lugares distantes a la ribera contribuyendo al enriquecimiento con material orgánico y el aumento del oxígeno disuelto que beneficia su desarrollo, lo cual no sucede en épocas de calor (23). La contaminación de los ríos es un factor

que interviene en la presencia de estos hongos, donde los desechos pueden generar el aumento de unos hongos y la disminución de otros dependiendo su capacidad de supervivencia, al igual que interfiere en la producción de esporas y biomasa (24, 25). La contaminación por actividades agrícolas, uso de pesticidas, vertimiento de desechos y aguas residuales generan un descenso en la concentración y cambios en la composición de las poblaciones microbianas esto por la presencia de contaminantes como metales pesados (26).



Otro aspecto estudiado hace referencia a la distribución de los hongos acuáticos, es decir, si está ampliamente repartida en el planeta (ubícuos) o si están restringidos a ciertas áreas (endémicos), que depende de diferentes causas como la capacidad de colonización y la selectividad de sustratos, su resistencia y adaptación. Por tal motivo, se están realizando investigaciones para comprobar si este tipo de hongos tiene cierta especificidad por algunos sustratos y si su distribución se puede ver delimitada por estas cualidades y demás factores hacia un área más reducida (27).

3.3. Hongos presentes en suelo

El suelo es uno de los medios más importantes ya que es clave para la producción de alimentos por medios de cultivo, crecimiento de distintas plantas y árboles las cuales brindan oxígeno y alimento para diversos animales, realiza mantenimiento de agua, y transformación de elementos lo cual favorece la fertilidad de este; también está compuesto por materiales orgánicos y minerales que cubre la superficie de la tierra el cual interactúa con diversos minerales, agua y aire (28).

Crecen en forma de red extendiéndose como micelio hasta su estado reproductivo donde dan origen a esporas sexuales o asexuales, además son muy activos en las plantas y prefieren los azúcares que estas segregan por las raíces (6). Estos constituyen la mayor parte del protoplasma de la microflora total, debido a su mayor diámetro y extensión de sus hifas, dominando así sobre todo en las capas orgánicas de los bosques y en los ambientes ácidos (29). El establecimiento de algunos grupos microbianos sobre las fracciones orgánicas e inorgánicas se basan en la función que se este llevando a cabo en la transformación, es así, que cada proceso químico generado por un microorganismo es una fase en la descomposición de un material orgánico o inorgánico (6).

En el estudio realizado por Barrios y colaboradores (2018) se encontró mayor prevalencia de *Rhizopus stolonifer* ya que puede sobrevivir durante meses en los suelos en una amplia gama de temperatura y humedades relativas. Además de ser un fitopatógeno versátil que causa pudriciones postcosecha. Seguido de este se encontró a *Trichoderma* sp. Siendo un organismo de vida libre en suelos y ecosistemas de raíz, es además fácil de aislar y cultivar en medios de cultivo naturales o semisintéticos (30). En el estudio Romero Fernández (2019), se aislaron y seleccionaron hongos de suelo del estado de Coahuila, México. En donde la mayoría de las cepas se identificaron como *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., y *Fusarium* spp. (31) En cuanto a los géneros más importantes asociados a las raíces de las plantas son *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp. y *Trichoderma* sp. (32)

3.4. Factores que interviene en la diversidad y distribución de los hongos terrestres

El suelo es un medio muy complejo, donde se dan innumerables interacciones que afectan las poblaciones de los organismos que la habitan (30).

Dentro de los factores que más intervienen en la diversidad y concentración de los hongos terrestres, se encuentra la contaminación por diferentes sustancias o elementos químicos en una concentración mayor a los habituales lo cual genera un efecto nocivo en los organismos presentes en este. Dentro de las causas que pueden aumentar la contaminación en el suelo tenemos producción de industria, la minería, la agricultura y las actividades domésticas y dentro de las sustancias contaminantes más comunes se encuentran aceites minerales, metales pesados, compuestos orgánicos y radionucleidos artificiales (47).

Según Pacasa y colaboradores (2017) en el estudio que hicieron sobre comunidades de hongos filamentosos en los suelos de agroecosistemas nos dice que las unidades formadoras de colonia (UFC) encontradas son mayores en los suelos con cultivos a comparación de los suelos naturales en los cuales se presentaron mayor diversidad de microorganismos ya que estos suelos naturales presentan mayor cantidad de materia orgánica, diversidad de plantas los cuales le proporcionan al suelo azúcares, aminoácidos, proteínas y más elementos que ayudan a estimular el crecimiento de diversos hongos. En suelos de cultivo los microorganismos presentan un mayor impacto ya que las diferentes actividades que se manejan en este causan un efecto negativo en parámetros físicos, químicos y biológicos del suelo lo que afecta el crecimiento de los diferentes microorganismos (48).

Molina y colaboradores (2018), en su estudio de evaluación de los hongos micorrizicos arbusculares, indicaron que el pH del suelo también es uno de los factores más importantes a tener en cuenta ya que con un pH adecuado el crecimiento y funcionalidad de los hongos micorrizicos tiene un buen rendimiento. En el estudio hacían énfasis sobre un pH neutro o ácido de 6.8 o 5 donde los hongos micorrizicos tenían gran adaptación. En este estudio también se hablaba sobre la materia orgánica, al encontrarla en grandes cantidades al realizar su momento de descomposición generaba directamente cambios en pH generando que estos microorganismos no se puedan adaptar fácilmente en el suelo (49).

En el trabajo de investigación de Quezada (2020) se refieren a un compuesto muy interesante llamado clorpirifos el cual se define como insecticida utilizado más que todo en suelos en los que hay algún cultivo. La presencia de este insecticida en el suelo puede durar de unos 5 a 20 años y puede generar cambios en las diferentes características en el suelo que lo hacen apto para generar una cantidad adecuada de macroflora y diversos microorganismos

Tabla 2. Hongos fitopatógenos en ambientes terrestres, en algunos países latinoamericanos.

Tipo de Suelo	País	Microorganismo	Referencia
De uso agrícola	Argentina	<i>Rhizopus stolonifer</i> <i>Beauveria bassiana</i>	(30)
De uso agrícola	Costa Rica Argentina México	<i>Fusarium oxysporum</i>	(33, 34, 35, 36, 37)
De uso agrícola	México	<i>Fusarium equiseti</i>	(38)
De uso agrícola	Perú	<i>Rhizopus microsporus</i> <i>Absidia corymbifera</i>	(39)
De uso agrícola	Costa Rica Ecuador	<i>Absidia sp.</i> <i>Rhizopus sp.</i> <i>Fusarium oxysporum</i> <i>Mucor sp.</i>	(40, 41)
De uso agrícola	Colombia	<i>Colletotrichum sp.</i>	(42)
Contaminado por hidrocarburos	Perú	<i>Aspergillus sp.</i> <i>Penicillium sp.</i> <i>Paecilomyces sp.</i> <i>Rhizopus sp.</i> <i>Syncephalastrum sp.</i> <i>Fusarium bipolaris</i> <i>Monilia sp.</i> <i>Cladosporium sp.</i> <i>Cunninghamella sp.</i>	(43)
De uso agrícola	Cuba	<i>Fusarium spp.</i>	(44, 45, 46)

también quitando la reducción de la fertilidad del campo, sin embargo a pesar de que este componente cause tantos daños incluso inhibiendo o reduciendo la capacidad de crecimiento de los microorganismos en la investigación nos hablan de que también hay ciertos microorganismos que se pueden adaptar fácil a este tipo de suelo que presenta insecticidas (50). Al igual que en el estudio de Moina y colaboradores (2018) el cual indica que un pH en el rango de 6.0 y 6.5 es el adecuado, sin embargo, un pH entre 5.5 a 6.0 puede presentar problemas de exceso de aluminio, lo cual puede afectar directamente a la microbiota creciente en el suelo (51).

En el trabajo de Céspedes (2017) se señala que, en caso de un incendio, el suelo es gravemente afectado en cuanto a su composición física, química y biológica. Además, de tener un aumento de la fertilidad perdiendo nutrientes, materia orgánica, ge-

nerando erosión y alterando cuantitativa y cualitativamente comunidades microbianas. En este estudio se evaluaron microorganismos solubilizadores de fosfato, celulolíticos (descomponen celulosa) donde determinaron que los hongos más significativos eran *Trichoderma sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Phoma sp.* y *Chaetomium sp.* y amonificantes. Así mismo se observó que los microorganismos amonificantes son los más sensibles, seguidos de los celulíticos y por último los solubilizadores de fosfato. Esta sensibilidad puede darse causada por el fuego directo a los microorganismos y también por la falta de nutrientes que presenta el suelo. Este estudio nos da a entender que los suelos que presentan algún incendio puede traer muchos problemas a los microorganismos presentes en él ya que no tienen diversos nutrientes para su crecimiento y reproducción (52).



Ladera y Castellanos (2017) en su estudio de hongos filamentosos de relave minero contaminado con plomo y zinc, muestran como resultado la presencia de hongos tales como *Penicillium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Paecylomyces sp.*, *Acremonium sp.*, *Chrysosporium sp.*, *Trichoderma sp.*, *Alternaria sp.*, *Helicosporium sp.* y *Geotrichum sp.* Los metales pesados por sus componentes inhiben ciertos componentes del suelo quitándole minerales y haciendo más difícil que se genere cierto crecimiento y reproducción a la microbiota fúngica. En el estudio también analizaron el pH del suelo, ya que por lo general en los suelos de alrededor de las minas suelen variar entre 4.7-8.1 por el producto de las actividades que se realizan, un pH bajo en estos suelos promueve la alta disponibilidad de los metales en el suelo lo que convierte en un ambiente difícil de vivir para cualquier tipo de microorganismo (53).

4. CONCLUSIONES

En el caso de los hongos fitopatógenos terrestres los géneros de *Fusarium sp.* y *Rhizopus sp.*, fueron los más representativo con su aparición en la mayoría de los estudios citados en esta revisión. En comparación con los hongos fitopatógenos en ambientes acuáticos, donde predominó el género *Aspergillus sp.*, además de ser el género con mayor cantidad de especies identificadas.

De igual manera la diversidad y concentración de estos hongos depende de varios factores los cuales tienen que analizarse de forma conjunta, a pesar de que cada uno influye en el comportamiento y composición de los hongos acuáticos y terrestres, donde algunos generan mayor impacto que otros como el caso de la temperatura y contaminación, el conjunto y la interacción entre estos factores son los que determinan el comportamiento de los hongos.

Dentro de los principales factores se destacan la ubicación, la vegetación ribereña la estacionalidad y el clima que tienen una relación estrecha y no se pueden evaluar de forma individual debido a que uno influye en el otro. Por esto, existe la necesidad de seguir evaluando las variables que influyen en el comportamiento y distribución de los hongos.

Gracias a esta revisión se pudo hallar que la gran cantidad de hongos fitopatógenos encontrados en estos ambientes, es amplia, por lo cual es importante seguir en la búsqueda de nuevos estudios, que aporten datos relevantes, sobre la aparición de este tipo de microorganismos, en los diferentes tipos de ambiente.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses de ningún tipo.

5. REFERENCIAS

1. Bouma, J. "Implications of the nexus approach when assessing water and soil quality as a function of solid and liquid waste management." Environmental resource management and the nexus approach. Springer, Cham, 2016. pág. 179-209. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-28593-1_7
2. Ponce, W.; Ramírez Pérez, J. "Modelo de desarrollo turístico sostenible para cantones costeros: herramienta para actores locales de Manabí, Ecuador." Posgrado y Sociedad Revista Electrónica del Sistema de Estudios 15.2 (2017): 65-78. <https://revistas.uned.ac.cr/index.php/posgrado/article/view/1965/2211>
3. Fernández, A. "¿Hacia dónde van los estudios sobre los ecosistemas acuáticos? tendencias y perspectivas" Agua y sociedad: 2018. Vol. 3. pág. 146. <http://grupomontevideo.org/sitio/wp-content/uploads/2015/11/Agua-y-Sociedad-ebook-.pdf>
4. Forero, T. Bonilla Castillo S, and Bonilla Castillo C, "Transformación de las coberturas vegetales y uso del suelo en la llanura amazónica colombiana: el caso de Puerto Leguizamo, Putumayo (Colombia)." Cuadernos de geografía: Revista colombiana de geografía (2018). 27, 286-300. doi: 10.15446/rcdg.v27n2.70441.
5. López M, L. M.; Valdemar Aguilar, C. "Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?." Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología 11.20 (2018) 53-63. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.62595>
6. Macías-Echeverri, E.; Marin-Pavas A.; Osorio-Vega, W.; Hoyos-Carvajal L. M. "Suelos y microorganismos rizosféricos asociados en la reserva de biosfera Seaflower". Journal of the Selva Andina Biosphere 7.2 (2019): 73-87. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2308-38592019000200002&script=sci_arttext
7. Morocho T. M., Leiva-Mora, M. "Microorganismos eficientes, propiedades funcionales y aplicaciones agrícolas." Centro Agrícola 46.2 (2019): 93-103. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-57852019000200093
8. Molina A, Borrego-Alonso, S. F. "Hongos alergénicos viables en un depósito documental del Archivo Nacional de Cuba." Revista Alergia México 64.1 (2017): 40-51. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100040
9. Thomas M, Thangavel M. Isolation of fungi from the surface water of Vembanadu wetland agroecosystem. Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res. 2017; 5: 52-58. http://www.bluepenjournals.org/ijamb/pdf/2017/June/Thomas_and_Thangavel.pdf



10. Corrales L, Sánchez L, Quimbayo M. Microorganismos potencialmente fitopatógenos en aguas de riego proveniente de la cuenca media del río Bogotá. NOVA. 2018; 16 (29): pág. 71-89 http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1794-24702018000100071&lng=pt&nrm=iso&lng=es
11. Risse-Buhl U, Mendoza-Lera C, Norf H, Pérez J, Pozo J, Schlieff J "Contrasting habitats but comparable microbial decomposition in the benthic and hyporheic zone." *Science of the Total Environment* 605 (2017): 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.203>
12. Duarte S, Cássio F, Pascoal C. "Environmental drivers are more important for structuring fungal decomposer communities than the geographic distance between streams." *Limnetica* 36.2 (2017): 491-506. http://www.limnologia.com/documentos/limnetica/limnetica-36-2-p-491_0.pdf
13. Schoenlein-Crusius, IH, Gasch Moreira C, Pereira Cabral Gomes, E. "Richness of ingoldian fungi and aquatic facultative fungi in the Parque Municipal do Carmo, São Paulo, São Paulo State, Brazil." *Hoheneia AHEAD* (2018). <https://doi.org/10.1590/2236-8906-24/2018>
14. Pietryczuk A, Cudowski A, Hauschild MS, Więcko A, Karpowicz M. "Abundance and species diversity of fungi in rivers with various contaminations." *Curr. Microbiol.* 75.5 (2018): 630-638. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-017-1427-3>
15. Andrade-Bustamante G, García-López AM, Cervantes-Díaz M, Aíl-Catzim CE, Borboa-Flores J, Rueda-Puente EO "Estudio del potencial biocontrolador de las plantas autóctonas de la zona árida del noroeste de Argentina: control de fitopatógenos." *Revista de la Facultad de Ciencias Agrarias. Vol. 49, núm. 1, 2017, pp. 127-142 Universidad Nacional de Cuyo.* <https://www.redalyc.org/pdf/3828/382852189011.pdf>
16. Peñate Carranza B, Tamaris-Turizo CE, Luna-Fontalvo JA. "Hongos ingoldianos de la parte media del río Gaira, Sierra Nevada de Santa Marta, Colombia." *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* 45.174 (2021): pág. 208-216. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1277>
17. Gutiérrez AC, Tornesello-Galván J, Manfrino RG, Hipperdinger M, Falvo M, D'Alessandro C, López-Lastra CC. "Organización y conservación de la colección de hongos patógenos y simbioses de insectos y otros artrópodos del CEPAVE (CONICET-UNLP), La Plata, Argentina" *Revista argentina de microbiología* 49.2 (2017): 183-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2016.09.007>
18. Caicedo L, Belkys P, Vincenzo S, Fernández R. Estatus de los tributarios de la depresión del Lago de Valencia. Universidad Carabobo. 2020. Vol 2. https://www.researchgate.net/publication/343995550_Estatus_de_los_tributarios_de_la_depresion_del_Lago_de_Valencia_Un_caso_de_estudio_en_el_rio_Los_Guayos
19. Morro E. Análisis fúngico marino y potencial patógeno sobre el delfín mular *Tursiops truncatus* en el estero El Morro, Guayas-Ecuador. *Cienc UNEMI. Vol. 12 Núm. 30 (2019): Mayo-Agosto* . <https://doi.org/10.29076/issn.2528-7737vol12iss30.2019pp01-13p>
20. Arroyo MG, Frota OP, Peresi JTM, Brizzotti-Mazuchi NS, Ferreira AM, Rigotti MA, et al. Wide diversity of fungal species found in wellwater for human consumption: An analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(6):512-6. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0313160919>
21. Bärlocher F, Helson J, Dudley W. "Aquatic hyphomycete communities across a landuse gradient of Panamanian streams". *Fundam. Appl. Limnol., Arch. Hydrobiol.* 2017; 177: 209-221. <https://doi.org/10.1127/1863-9135/2010/0177-0209>
22. Chuaseeharonnachai C, Yamaguchi K, Indrasutdhia V, Somrithipol S, Okanec I, Nakagiri A, Boonyuen N. "Diversity of aero-aquatic hyphomycetes from six streams in Doi Inthanon and Khao Yai tropical forests, Thailand". *Cryptogamie Mycologie* 2016; 34(2): 183-197.
23. Pacasa-Quisbert F, Loza Murguía M, Flores-Alejandro B, Vino L, Serrano-Canaviri T "Comunidad de hongos filamentosos en suelos del Agroecosistema de Kiphak iphani, Comunidad Choquenaira-Viacha" *Journal of the Selva Andina Research Society* 8.1 2017: 2-25. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2072-92942017000100002&script=sci_arttext
24. Krauss GJ, Solé M, Krauss G, Schlosser D, Wesenberg D Barlocher F. Fungi in freshwaters: ecology, physiology and biochemical potential. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 35: 620-651 <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00266.x>
25. Fernández, R, Storaci V, Smits Briedis G. "Evaluación de los hifomicetos acuáticos como bioindicadores de calidad ambiental en el río Chirgua (Bejuma, Venezuela)." *Gestión y Ambiente* 20.1 2017: Vol 20. N°1, 82-94. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6687498>
26. Díaz O, Aguilar, C, Betancourt C. Los pesticidas; clasificación, necesidad de un manejo integrado y alternativas para reducir su consumo indebido: una revisión. *Revista Científica Agroecosistemas*, 2018, vol. 6, no 2, p. 14-30. <https://ceema.ucf.edu.cu/index.php/aes/article/view/190/219>
27. Borràs J, Delegido J, Pezzola AA, Pereira M, Morassi G, Camps-Valls G "Clasificación de usos del suelo a partir de imágenes Sentinel-2" *Revista de Teledetección* 48 2017: Vol 2. N° 1 55-66. 0 <https://doi.org/10.4995/raet.2017.7133>
28. Jiménez Ortiz MM, Gómez-Álvarez R, Oliva-Hernández J, Granados Zurita L, Pat-Fernández JM, Aranda-Ibañez EM. "Influencia del estiércol compostado y micorriza arbuscular sobre la composición química del suelo y el rendimiento productivo de maíz forrajero (*Zea*



- mays L)." *Nova scientia* 11.23. 2019. <https://doi.org/10.21640/ns.v11i23.1957>
29. Rosique-Gil E, Córdova Córdova LL, Cappello-García S, Cid-Martínez A. Hongos ingoldianos de las cascadas del Parque Estatal Agua Blanca, Tabasco, México. *Sci Fungorum*. 2018. Vol. 47. Pág. 3–11 <http://www.scielo.org.mx/pdf/sf/v47/2594-1321-sf-47-3.pdf>
30. Marañón T, Madejón E. "Funciones del suelo y servicios ecosistémicos: importancia de la materia orgánica." *Red Española de Compostaje*. 2017. Pág. 13-16. https://digital.csic.es/bitstream/10261/152351/1/Funciones_suelo_servicios_VJorREC_2016.pdf
31. Romero Fernández, AJ, Arias Mota RM, Mendoza-Villarreal R. "Aislamiento y selección de hongos de suelo solubilizadores de fósforo nativos del estado de Coahuila, México." *Acta botánica mexicana* 126. 2019. Vol. 32. Pág. 3-19 <https://doi.org/10.21829/abm126.2019.1390>
32. Barrios, M., Sandoval, M. Caracterización de hongos presentes en suelos con usos contrastantes. Facultad de Ciencias Agrarias, UNZL. (2018) 5(1), 3-9. <http://revistafcaunlz.gramaweb.com.ar/wp-content/uploads/2018/03/Barrios-y-Sandoval.pdf>
33. Romero F, Abraham J, Arias M, Mendoza R. "Aislamiento y selección de hongos de suelo solubilizadores de fósforo nativos del estado de Coahuila, México." *Acta botánica mexicana* (2019) 126 . http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-71512019000100111
34. Pacasa P. "Comunidad de hongos filamentosos en suelos del Agroecosistema de K'iphak'iphani, Comunidad Choquenaira-Viacha Filamentous soil fungi communities on K'iphak'iphani agroecosystems, Choquenaira-Viacha Municipaly." (2017) 12 (2) 12-13. http://scielo.org.bo/pdf/jsars/v8n1/v8n1_a02.pdf
35. Cifuentes-Castellanos JM. "Relación de variables climáticas y de uso de suelo, con la afectación de frailejones en el Páramo de Chingaza, Colombia." (2017) Vol. 18. Pág. 12-20 <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.16829.61922>
36. Contreras H, Carreño C. "Eficiencia de la biodegradación de hidrocarburos de petróleo por hongos filamentosos aislados de suelo contaminado." *Revista Científica UNTRM: Ciencias Naturales e Ingeniería* 1.1 (2018): 27-33. <http://dx.doi.org/10.25127/ucni.v1i1.269>
37. Duarte-Leal Y, Echevarría-Hernández A, Martínez-Coca B. "Identificación y caracterización de aislamientos de *Fusarium* spp. presentes en garbanzo (*Cicer arietinum* L.) en Cuba." *Revista de Protección Vegetal* 31.3 (2016): 173-183. <http://scielo.sld.cu/pdf/rpv/v31n3/rpv04316.pdf>
38. López-Bautista, V, Mora-Aguilera G, Gutiérrez-Espinosa MA, Mendoza-Ramos C, Martínez-Bustamante VI, Coria-Contreras JJ, Acevedo-Sánchez G, Santana-Peñaloza B, "Caracterización morfológica y molecular de *Fusarium* spp. asociados a la ocurrencia regional de marchitez y pudrición seca del cogollo en *Agave tequilana*." *Revista mexicana de fitopatología* 38.1 (2020): 79-106. <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmfi/v38n1/2007-8080-rmfi-38-01-79-en.pdf>
39. Forero-Reyes CM, Alvarado-Fernández AM, Ceballos-Rojas AM, González-Carmona LC, Linares-Linares MY, Castañeda-Salazar R, Pulido-Villamarín A, Góngora-Medina MF, Cortés-Vecino JA, Rodríguez-Bocanegra MX. "Evaluación de la capacidad patogénica de *Fusarium* spp. en modelos vegetal y murino." *Revista argentina de microbiología* 50.1 (2018): 90-96 <https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.11.009>
40. Corrales Ramírez LC, Sánchez Leal LC, Quimbayo Salamanca ME. Microorganismos potencialmente fitopatógenos en aguas de riego proveniente de la cuenca media del río Bogotá. *Nova*. 2018;16(29):71–89. <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v16n29/1794-2470-nova-16-29-00071.pdf>
41. Cruz A, Gonzalez D. "Manejo de hongos fitopatógenos en *Phaseolus vulgaris* L. con la aplicación de *Trichoderma asperellum* Samuels, Lieckfeldt & Nirenberg." *Revista de Protección Vegetal* (2018) 33 (3). <http://opn.to/a/FxAlu>
42. Rosique-Gil E, Córdova Córdova LL, Cappello-García S, Cid-Martínez A. Hongos de las cascadas del Bosque, Tabasco, México. *Sci Fungorum*. 2018, vol.47, pp.3-11. ISSN 2594-1321. <http://www.scielo.org.mx/pdf/sf/v47/2594-1321-sf-47-3.pdf>
43. Carranza B, Tamaris-Turizo CE, Luna-Fontalvo JA (2021). Hongos ingoldianos de la parte media del río Gaira, Sierra Nevada de Santa Marta, Colombia. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.*, 45(174), 208-216. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1277>
44. Fernández R, Vincenzo S, Smith G. Evaluación de los hifomicetos acuáticos como bioindicadores de calidad ambiental en el río Chirgua (Bejuma, Venezuela). *Gestión y Ambiente* 2017;20(1):82–94. <https://doi.org/10.15446/ga.v20n1.62241>
45. Samaniego-Fernández LM, Harouna M, Corbea O, Rondón-Castillo AJ, Placeres-Espinosa, I. "Aislamiento, identificación y evaluación de cepas autóctonas de *Trichoderma* spp. antagonistas de patógenos del suelo." *Revista de Protección Vegetal* 33.3 (2018). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1010-275220180003000003&script=sci_arttext&tlng=pt
46. Morro E. Análisis fúngico marino y potencial patógeno sobre el delfín mular *Tursiops truncatus* en el estero El Morro, Guayas-Ecuador. *Cienc UNEMI*. 2019;12(30):01–13. <https://doi.org/10.29076/issn.2528-7737vol12iss30.2019pp01-13p>
47. Fuentes N, Rodríguez J, León S. "Caída y descomposición de hojarasca en los bosques ribereños del manantial de Cañaverales, Guajira,



- Colombia." Acta Biológica Colombiana 23.1 (2018): 115-123.
<https://doi.org/10.15446/abc.v23n1.62342>.
48. Amil B, Nasional Z, BAZNAS, Badan K, Zakat A, Republik N, *et al.* restauración de suelos contaminados por elementos traza: efecto de la vegetación arbórea en las comunidades de hongos del suelo. Chem Inf Model [Internet]. 2020;21(1):1–9.
 49. Moína-Quimi E, Oviedo-Anchundia R, Nieto-Barcelona S, Herrera-Samaniego P, Barcos-Arias M. Evaluation of Arbuscular Mycorrhizal Fungi from humid tropical areas of Ecuador. Rev Bionatura. 2018;3(1):531–6.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s42729-020-00283-1>.
 50. Pérez LV. Facultad de ciencias ambientales carrera profesional de ingeniería ambiental. Univ Científica del Sur Fac Ciencias Ambient Ing Ambient [Internet]. 2018;1–126. Disponible en: <http://repositorio.cientifica.edu.pe:8080/handle/UCS/710>.
 51. Ospina C. Efecto de un incendio forestal sobre la microbiota de un suelo de bosque seco tropical, en el departamento del tolima. Universidad Del Tolima. 2017;13–4.
<http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v16n29/1794-2470-nova-16-29-00071.pdf>.
 52. Llacza-Ladera HF, Castellanos-Sánchez PL. Hongos filamentos de relave minero contaminado con plomo y zinc. Rev del Inst Investig la Fac Ing Geológica, Minera, Met y Geográfica. 2020;23(45):37–42.
<https://doi.org/10.15381/iigeo.v23i45.18046>

Si desea citar nuestro artículo:

**Hongos fitopatógenos en ambientes terrestres
y acuáticos presentes en Latinoamérica**

Astrid M. Aguilera, Jeymi P. Higuera y Eileen O. Univio
An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 371-380

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.01>

CAVITANDOS NATURALES Y DE SÍNTESIS: DESAFÍOS Y RESPUESTAS EN QUÍMICA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

NATURAL AND SYNTHETIC CAVITANDS: CHALLENGES IN CHEMISTRY AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

María Antonia Martín Carmona

Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid (España)

corresponding author: mantonía@farm.ucm.es

REVISIÓN

Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia como académico correspondiente.

RESUMEN

La química supramolecular es la base para numerosas aplicaciones en síntesis, catálisis, separaciones quirales, diseño de sensores químicos, así como en procesos de señalización, vehiculización y transporte de fármacos. Ciertas supramoléculas pueden combinarse y auto-ensamblarse dando lugar a entidades con geometría y topología exclusiva.

Se denominan cavitandos al conjunto de supramoléculas que tiene una cavidad central capaz de reconocer y alojar en su interior una variedad de especies. Entre los cavitandos de síntesis sobresalen los éteres corona, calixarenos, y los cucurbiturilos, presentando indudables cualidades ventajosas las porfirinas y las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas ofrecen numerosas ventajas comparados con otros cavitandos, ya que ya que son productos naturales obtenidas a partir del almidón, lo cual las hace muy atractivas desde el punto de vista de la química sostenible. Se producen a escala industrial a través de un proceso enzimático relativamente sencillo y a un precio razonable. Los efectos secundarios o tóxicos a que pueden dar lugar son prácticamente inexistentes, por lo que se utilizan en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria.

En este trabajo se revisa la utilidad las ciclodextrinas en el campo de la tecnología farmacéutica, incrementando la solubilidad y estabilidad de fármacos y mejorando sus propiedades farmacocinéticas. Se describe también la utilidad de materiales nano-estructurados, nanotubos de carbono, nano-partículas magnéticas, sílice, polímeros impresos, que utilizan ciclodextrinas y otros cavitandos para lograr un reconocimiento molecular altamente selectivo. Se detalla su aplicación en pre-tratamiento analítico de muestras, y en separaciones por cromatografía con las ventajas que aportan en el contexto de la química sostenible. Estos cavitandos muestran excepcionales cualidades en la recuperación de suelos y aguas con elevado nivel de contaminantes ambientales, satisfaciendo los requerimientos planteados en la Convención de Estocolmo relativos a contaminantes persistentes.

ABSTRACT

Supramolecular chemistry involves non-covalent interactions and specific molecular recognition of molecules/analytes by host molecules or supramolecules. These events are present in synthesis, catalysis, chiral separations, design of sensors, cell signaling processes and drug transport by carriers. The typical behavior of supramolecules is derived from their ability to build well-structured self-assembled and self-organized entities.

Cavitands are a particular group of supramolecules possessing a cavity able to include a variety of compounds thanks to host-guest non-covalent interactions developed among cavitands and analytes. Some typical cavitands are crown ethers, calixarenes, cucurbiturils, porphyrins and cyclodextrins. The two latter families are natural product cavitands that are generally considered models for molecular recognition of cations and organic and inorganic guest molecules, being attractive host molecules from the sustainability point of view. The natural cyclodextrins (α -, β - and γ -CD) are obtained with reasonable cost by enzymatic treatment of starch under adequate temperature conditions. They are profusely used in pharmaceutical, food and cosmetic industries due to their very low toxicity and side effects.

This review is focused on the relevance and applications of cyclodextrins in pharmaceutical technology for their ability to increase solubility and stabilize drug molecules, thereby enhancing their bioavailability. The association of cyclodextrins with diverse nanostructured materials, i.e. carbon nanotubes, magnetic nanoparticles, silica and molecularly imprinted polymers, allows to synergize the properties of cyclodextrins and these nanostructured materials to reach highly specific molecular recognition of analytes. The exploitation of these benefits for analytical sample pre-treatment and chiral chromatographic separations are described. The use of cyclodextrins as mobile phases additives in HPLC provides interesting results for green and sustainable chromatographic separations. Polymers incorporating cyclodextrins show exceptional adsorption properties for retaining toxic compounds and persistent organic pollutants from soils and water samples, allowing satisfactory recoveries of these environmental samples according to the Stockholm convention principles.

Palabras Clave:

Cavitandos, ciclodextrinas
Biodisponibilidad de fármacos
Química analítica
Pre-tratamiento analítico de muestras
Cromatografía
Química sostenible

Keywords:

Cavitands
Cyclodextrins
Drugs bioavailability
Analytical chemistry
Sample pre-treatment
Chromatography
Green chemistry

1. INTRODUCCIÓN

El reconocimiento molecular es la base de la química supramolecular, facilitando la combinación selectiva de determinadas moléculas. Pedersen, Cram y Lehn fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1987 por el desarrollo del concepto de "química supramolecular", que se define como "la química mas allá de las moléculas", una expresión en cierto modo misteriosa por hacer referencia al más allá. Si consideramos que la química supramolecular se ocupa del estudio de las supramoléculas, definiremos a éstas como entidades grandes y complejas formadas por otras moléculas que interactúan entre sí a través de enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y enlaces de coordinación, que siendo débiles, al ser numerosas producen entidades robustas. Este fenómeno es lo que se denomina "efecto Gulliver", por analogía con el uso de muchas cuerdas diminutas para atar a un gigante cuando el protagonista es capturado en la costa de Lilliput. El estudio de las interacciones no covalentes y su eficacia en la estabilidad de entidades macromoleculares ha sido y es crucial en los distintos ámbitos de la química (1). Las experiencias de reconocimiento molecular de cationes por éteres corona (Pedersen, 1967), el reconocimiento molecular entre moléculas "host-guest" demostrando que ciertas moléculas pueden "acomodar" a otras fue propuesto por Cram y mas tarde en 1978 Lehn propuso el término de química supramolecular. Así, las enzimas actúan como "host" y reconocen molecularmente a sus sustratos "guest" dando lugar a una reacción específica en un bolsillo de la enzima. En 2016, Sauvage, Stoddart y Feringa recibieron el premio Nobel de Química por sus trabajos

en el diseño y síntesis de maquinas moleculares capaces de organizarse y autoensamblarse de manera autónoma mediada por luz o electrones.

Las entidades supramoleculares poseen cualidades y funciones diferentes de las moléculas de partida y que responden mucho más que a las suma de las propiedades de las moléculas individuales. En términos deportivos podemos asimilar las supramoléculas a los equipos deportivos, y así, un buen equipo se define porque es mucho más que la suma de las individualidades que lo componen (2,3). La química supramolecular es la base para numerosas aplicaciones en síntesis, catálisis, separaciones quirales, sensado, señalización, vehiculización y transporte de fármacos. Ciertas supramoléculas pueden combinarse y auto-ensamblarse dando lugar a entidades con geometría y topología exclusiva (fullerenos, nanotubos de carbono, rotaxanos y catenanos,...) y de este modo una molécula pequeña incluida en un nanotubo como el que forman las ciclodextrinas puede experimentar isomerización *cis-trans* por absorción de energía asociada a radiación electromagnética en la región de los 600 nm (NIR) en condiciones suaves que evitan su degradación por vía fotoquímica.

2. CAVITANDOS

Se denominan cavitandos al conjunto de supramoléculas que poseen una cavidad central capaz de reconocer y alojar en su interior una variedad de especies, desde cationes, como por ejemplo los éteres corona, que tienen por modelo un cavitando de origen natural como son las porfirinas, hasta los mas sofisticados nanotubos

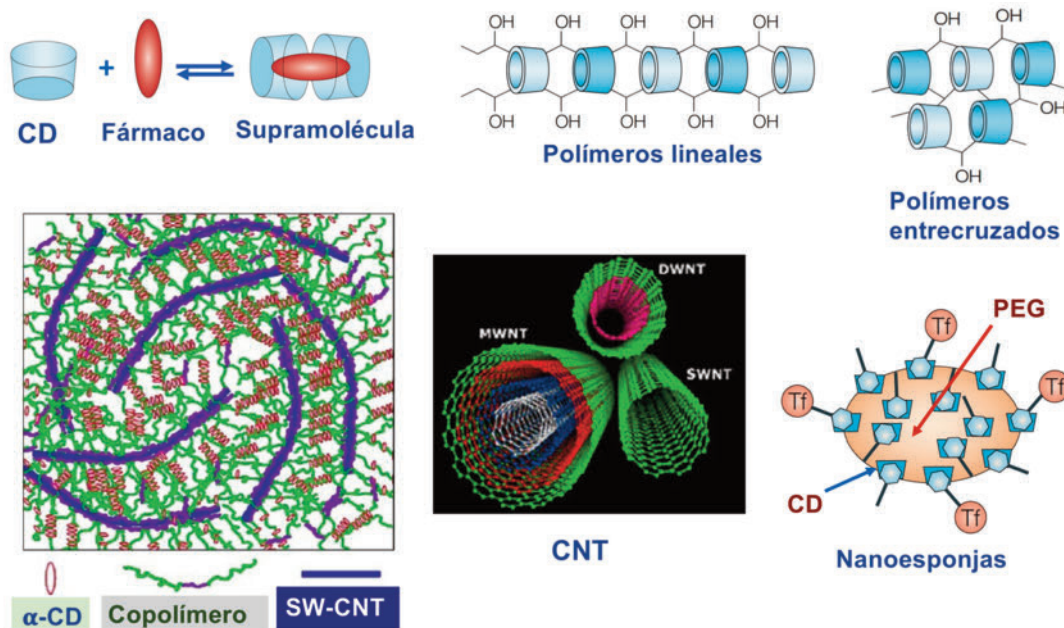


Figura 1. Encapsulación de fármacos por ciclodextrinas (CDs). Polímeros CDs formando nanoesponjas. Simbiosis de materiales nanoestructurados y CDs. PEG: polietilenglicol. CNT: nanotubos de carbono. SW-CNT: nanotubos de carbono de pared recubierta.

de carbono. También son de origen natural las ciclodextrinas (4) y, utilizándolas como modelo, se han diseñado los calixarenos y los cucurbiturilos (5), así denominados por su forma de calabaza y que están formados por unidades de glicolurilo enlazados por puentes metilénicos. Las ciclodextrinas han demostrado utilidad en la encapsulación de fármacos como la camptotecina (6). En la Figura 1 se muestran distintos ejemplos de cavitandos de ciclodextrinas asociados a polímeros, formando nanoesponjas así como a otros materiales nanoestructurados, como es el caso de los nanotubos de carbono (7). En analogía con los éteres corona, los azacriptandos son cavitandos especialmente útiles para el reconocimiento de aniones (8).

Uno de los retos a día de hoy es la discriminación quiral, ya que los enantiómeros poseen idénticas propiedades físicas y físico químicas pero difieren en su reactividad y en su interacción con entidades biológicas quirales, como las proteínas (un ejemplo: el *R*-y el *S*-limoneno presentes, respectivamente, en la naranja y el limón condicionan distintos aromas). Una de las aplicaciones más relevantes de los cavitandos es el reconocimiento quiral de los compuestos orgánicos debido a que la disposición espacial de las moléculas conlleva diferente afinidad por las "host molecules". Así, las ciclodextrinas han encontrado una gran utilidad como componentes de las fases estacionarias o de las fases móviles en las distintas técnicas analíticas de separación (cromatografía -de líquidos, de gases, de fluidos supercríticos- y electroforesis capilar) (9,10). Así mismo, algunos derivados de calixareno se han utilizado con éxito para la discriminación quiral de los enantiómeros del ácido mandélico (11).

3. CICLODEXTRINAS

Las ciclodextrinas (CDs) ofrecen numerosas ventajas comparadas con otros cavitandos, ya que son productos naturales, se obtienen a partir del almidón, lo cual las hace muy atractivas desde el punto de vista de la química sostenible. Se producen a escala industrial a través de un proceso enzimático relativamente sencillo y a un precio razonable. Los efectos secundarios o tóxicos que pueden manifestarse son prácticamente inexistentes por lo que se utilizan en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria. Son capaces de encapsular, aislar y compartimentalizar una gran variedad de compuestos, ya que existen diversos tamaños fácilmente acomodables a los requerimientos de los compuestos a incluir. (12-14). Todo ello las hace atractivas en muy distintos campos de la ciencia desde la tecnología farmacéutica, o la química, a la nanotecnología.

4. CICLODEXTRINAS EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Uno de los aspectos más representativos del uso de ciclodextrinas en la industria, es su aplicación en tecnología farmacéutica para mejorar la solubilidad y estabilidad de fármacos, lo cual directamente repercute en una mejora de la eficacia de los mismos a través de incremento de la biodisponibilidad por ser capaces de trasladar sin alteraciones a los fármacos a su lugar de acción, ello conlleva un incremento en las concentraciones plasmáticas de los principios activos (4,15,16). La monografía correspondiente a la β -CD forma parte de Farmacopeas como la Europea, la de Estados Unidos o la de Japón. En las Tablas 1 y 2 se muestra, a modo de

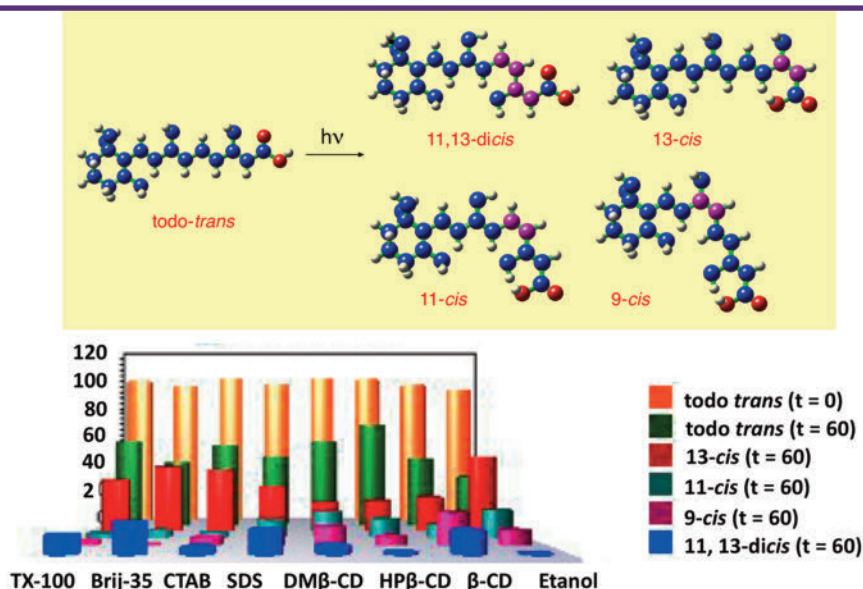


Figura 2. Estabilización de fármacos mediante nanoencapsulación en CDs. Variación de la proporción del ácido *todo trans*-retinoico antes y después de la isomerización por vía fotoquímica. Porcentaje de los isómeros del ácido retinoico producidos tras 60 minutos de irradiación en diferentes entornos: etanol, tensioactivos (Triton X-100, Brij-35, CTAB y SDS) y ciclodextrinas. La cuantificación se llevó a cabo por HPLC-UV (18).



ejemplo, algunos de los principios activos que se formulan con diversas CDs para mejorar sus propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas. Muchos principios activos ven reducida su efectividad farmacológica como consecuencia de pobre estabilidad química o fotoquímica (17). La inclusión en las cavidades de las ciclodextrinas aísla unas moléculas de otras y las individualiza, impidiendo de este modo determinadas reacciones indeseadas y logrando una mejora en la estabilidad de los principios activos.

Este es el caso de los retinoides, compuestos susceptibles de isomerización por vía fotoquímica. Nuestro grupo ha demostrado

que, tanto en el caso del retinal como del ácido retinoico, se produce un efecto muy beneficioso en la estabilización de las formas con actividad biológica, los isómeros *todo-trans*. Los derivados *todo-trans* ven muy dificultada la isomerización por vía radiante, cuando son incluidos en β -CD y sus derivados 2-hidroxipropil- β -CD (HP β -CD), 2,3 di-O-metil- β -CD (DM β -CD) y 2,3,6-tri-O-metil- β -CD (TM β -CD). Así mientras que tras 60 minutos de irradiación en etanol del *todo-trans* ácido retinoico se transforma en los diferentes *cis*-derivados quedando solo un 31 % de forma activa, para el ácido retinoico incluido la HP β -CD permanece como forma *todo-trans* con

Tabla 1: Principios activos formulados con ciclodextrinas y recogidos en varias farmacopeas.

FÁRMACO/GRUPO FARMACOLÓGICO	CICLODEXTRINA
Barbitúricos	β -Ciclodextrina
Vitamina D3	β -Ciclodextrina
Glicósidos digitálicos	γ -Ciclodextrina
Espironolactona	β -Ciclodextrina y γ -Ciclodextrina
Diazepan	γ -Ciclodextrina
Acetohexamida	β -Ciclodextrina
Ketoprofeno	Trimetil- β -Ciclodextrina y β -Ciclodextrina
Fenitoína	β -Ciclodextrina
Flurbiprofeno	β -Ciclodextrina
Hidrocortisona	2-Hidroxipropil- β -Ciclodextrina

Tabla 2 : Mejora en la estabilidad de fármacos como consecuencia de la inclusión en las cavidades de ciclodextrinas (CDs). Se muestra el porcentaje de principio activo no alterado después de el tiempo de irradiación (entre paréntesis). Comparación de los porcentajes de los principios activos incluidos en CDs con relación al fármaco libre.

PRINCIPIO ACTIVO	<i>Sin CD</i>	β -CD	Dimetil- β -CD	Trimetil- β -CD
Nifedipino (6 h)	71,1	56,0	74,2	59,0
Hidroclorotiazida (6 h)	62,0	79,0	44,2	38,0
Clorhidrato de piridoxina (6 h)	37,4	74,3	79,2	88,0
Furosemida (2 h)	68,1	87,2	98,0	99,2
Clofibrato (6 h)	74,0	88,2	97,3	80,0
Acetato de retinilo (80 min)	42,0	67,0	45,0	64,1
Ácido retinoico (60 min)	31,8	44,3	54,6	65,8*
Nitroglicerina (8 h)	99,0	99,0	99,2	99,0

*Corresponde a 2-hidroxipropil- β -CD en lugar de a trimetil β -CD

un porcentaje del 68% (Figura 2). Todas las ciclodextrinas estudiadas aportan una significativa protección, de tal modo que la irradiación no llega a transformar ni tan siquiera un 50% del isómero todo-trans (18).

La ciclodextrinas presentan una buena hidrosolubilidad gracias a los grupos hidrófilos de su parte exterior; sin embargo, el interior de la cavidad es hidrofóbico permitiendo de este modo alojar fármacos que poseen una escasa solubilidad en agua. Por ello, la inclusión de fármacos que experimenten un incremento en su solubilidad conlleva mejor distribución y biodisponibilidad los principios activos. En este sentido, además se dispone de ciclodextrinas químicamente modificadas con grupos metilo e hidroxipropilo que contribuyen a incrementar la hidrosolubilidad con respecto a las CDs naturales, y en este aspecto, el grado de sustitución juega un importante papel en el incremento de la hidrosolubilidad así como en el aumento de tamaño de la cavidad de las CDs (19). Entre los ejemplos de mejora de la solubilidad comentaremos nuestra propia experiencia con la mejora en las solubilización de los antitumorales inhibidores de topoisomerasas, camptotecina y luotonina A. Ambos experimentan un considerable incremento en la solubilidad en agua en presencia de β -CD y de HP β -CD. Uno de los derivados de luotonina A, mas hidrofóbico debido a la naturaleza de los sustituyentes, tiene una mejora aun mayor en la solubilidad. La metodología desarrollada para estos ensayos de solubilidad están de acuerdo con los principios establecidos de la Química Sostenible y además se confirmó por espectrometría de masas que los complejos mayoritarios son de estequiometría 1:1 (Figura 3) tanto en el caso de la CPT como de la luotonina A (20).

5. CICLODEXTRINAS Y PRETRATAMIENTO ANALÍTICO

La etapa de pre-tratamiento de las muestras, a día de hoy sigue siendo la más laboriosa y la de mayor dificultad en cuanto a automatización y a reproducibilidad. La elección de un procedimiento de preparación y tratamiento de las muestras es determinante para que el resultado del análisis sea fiable (21-23).

Los materiales que integran soporte extractante para retener los analitos pueden agruparse en tres grandes grupos:

- a) Materiales nanoestructurados, incluyendo nanotubos de carbono y nanopartículas magnéticas.
- b) Materiales adsorbentes basados en el reconocimiento molecular, entre los que sobresalen los polímeros impresos e inmuno-sorbentes.
- c) Redes metal-compuesto orgánico, un tipo de material híbrido constituido por elementos orgánicos e inorgánico de elevada porosidad y polaridad ajustable (24).

Gracias al reconocimiento molecular altamente selectivo de las cavidades de las ciclodextrinas hacia muy diversos analitos, estos cavitandos se han empleado con éxito a través de la funcionalización de la superficie adsorbente con CDs de tal manera que estas retengan ciertos compuestos separándolos del resto de los componentes de la muestra.

Entre las distintas metodologías analíticas destinadas a la pre-concentración, limpieza y purificación de analitos sobresale por su eficacia y robustez la extracción en fase sólida (SPE). En la década de los años noventa se desarrollan las técnicas de microextracción en fase sólida (SPME) con el principal objetivo de reducir el consumo de tiempo y de disolventes pero manteniendo la eficacia de extracción (25). Aunque las configuraciones y disposición de los materiales extractantes en ambas metodologías analíticas son muy variadas, quedando fuera de este contexto por su extensión; sin embargo, si nos detendremos en algunos aspectos generales comunes a ambas metodologías.

5.1. Purificación y extracción mediante el empleo de polímeros de ciclodextrinas

Estas metodologías se basan en la preparación de nano-esponjas constituidas por CDs y diseñadas con la finalidad de retener compuestos o analitos. La polimerización de las CDs es uno de los primeros recursos para la extracción eficaz de múltiples analitos. La eficacia de la extracción es función de la estabilidad de los com-

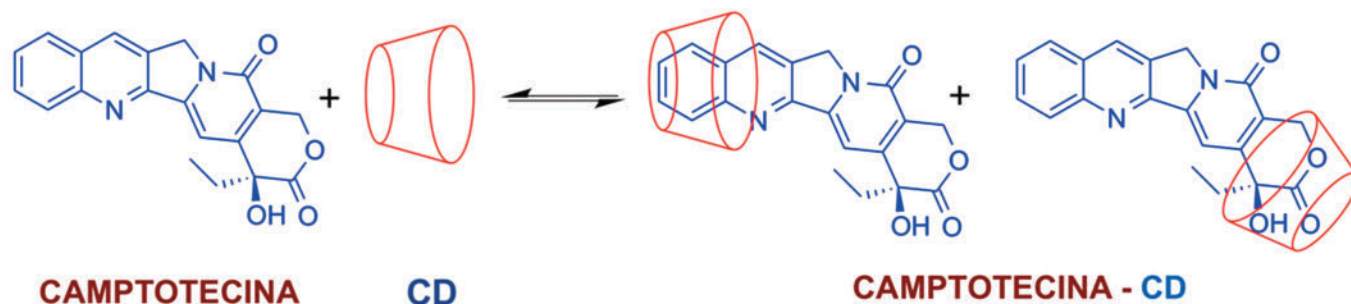


Figura 3. Complejos de inclusión del antitumoral camptotecina y β -CD modificadas (20).

plejos formados así como de la capacidad de carga de los materiales soporte utilizados.

Se denominan nano-esponja (Figura 1) a una nueva clase de polímeros con un elevado número de enlaces entrecruzados ("hyper cross-linked") constituidos a partir de estructuras coloidales que alojan en su interior cavitandos con cavidades de unos pocos nanómetros de diámetro interno (26,27). Las ciclodextrinas son unos de los cavitandos utilizados con gran éxito en la síntesis de nano-esponjas por su eficacia en la extracción de numerosos analitos y en la vehiculización de fármacos (28).

5.2 Purificación y extracción mediante materiales nano-estructurados que implican ciclodextrinas

Un procedimiento muy utilizado por la sencillez es el empleo de partículas magnéticas. Estas partículas de óxido férrico pueden funcionalizarse mediante un tratamiento adecuado (propiletilsiloxano) quedando de este modo un núcleo denso de magnetita recubierto por una superficie de sílice funcionalizada con grupos amino a los que en el siguiente paso de la síntesis se enlazarán las ciclodextrinas. La partícula funcionalizada y recubierta con CDs se suspenden en el medio acuoso al que se añade la muestra biológica a analizar (sangre, plasma, orina...), de este modo, solo aquellos analitos que se adap-

ten por su tamaño y polaridad se incluirán en la CDs. Transcurrido el tiempo necesario se aplica un campo magnético de tal manera que todas las partículas magnéticas, junto con los analitos extraídos, van al fondo del vaso de precipitados, pudiéndose separar fácilmente del resto de la muestra. (Figura 4A).

El empleo de nanopartículas magnéticas presenta diversas ventajas comparado con los métodos tradicionales de extracción, así, la síntesis y funcionalización de las partículas magnéticas es relativamente asequible. La magnetita y los óxidos de hierro empleados en la obtención del núcleo central es económico y está disponible comercialmente y el material poroso (sílice) que en numerosas ocasiones se emplea para recubrir las partículas magnéticas es igualmente económico. La separación de las partículas magnéticas que han atrapado los principios activos es sencilla, y no requiere instrumentación, simplemente aplicar un campo magnético para atraer a las partículas al fondo, por lo que la separación es rápida y eficaz. Por otra parte la eficacia de extracción de los compuestos diana por parte de las ciclodextrinas es alta, obteniendo una elevada eficacia de extracción.

Este procedimiento se ha empleado con éxito para la extracción de benzodiazepinas de muestras de sangre (29) y de ácido 5-hidroxi-3-indolacético como biomarcador tumoral en muestras de orina (30).

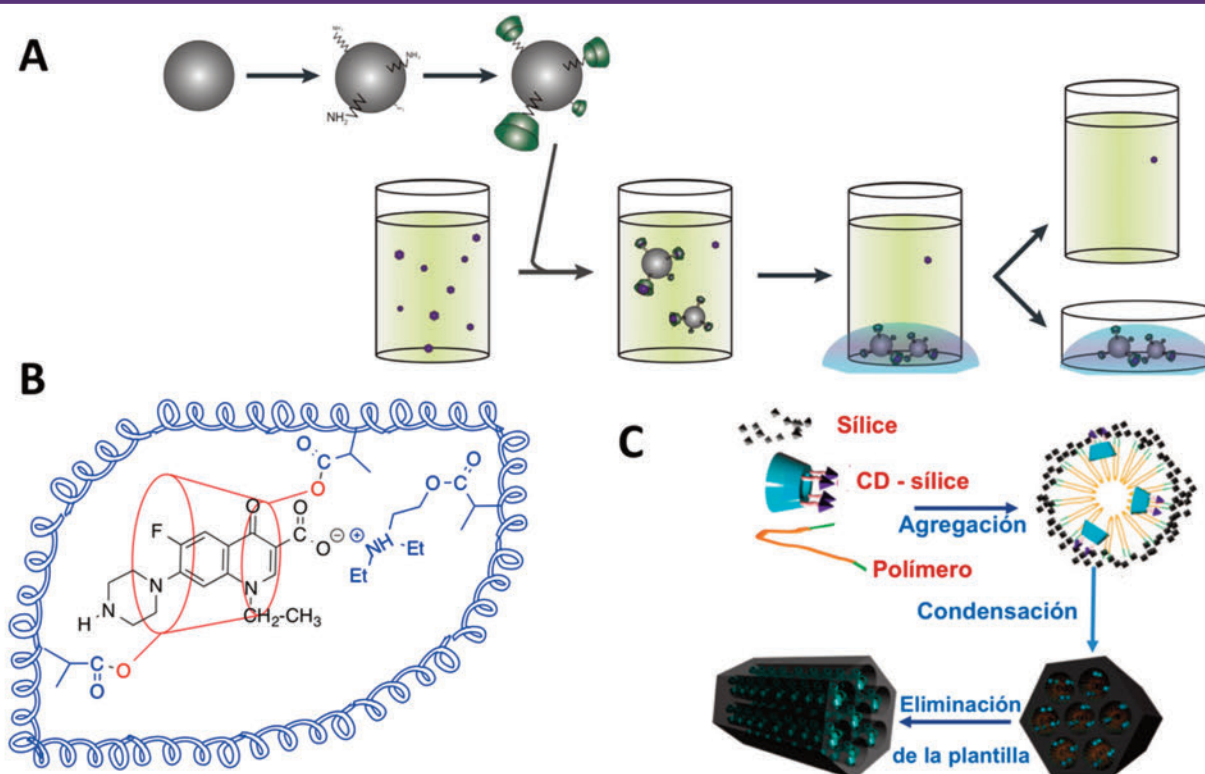


Figura 4. CDs como base para sistemas de pretratamiento analítico de muestras. (A) Nanopartículas magnéticas modificadas con CDs para la eficaz y selectiva extracción de analitos en muestras biológicas; (B) polímeros impresos utilizando CDs para la extracción selectiva de antibióticos (quinolonas); (C) polímeros impresos utilizando CDs y otros materiales nanoestructurados de elevada capacidad de extracción.

Tabla 3: Ejemplos de empleo de polímeros y materiales nanoestructurados que utilizan ciclodextrinas para el pre-tratamiento analítico de muestras.

ANALITO	MATRIZ/ MUESTRA	POLÍMERO/MATERIAL NANOESTRUCTURADO	CICLODEX- TRINA	TÉCNICA DE EXTRACCIÓN	REFERENCIA
Benzodiazepinas	Plasma y sangre completa	Partículas magnéticas de Fe_3O_4 , conjugadas con 3-aminopropiltietoxisilano, para enlazar a la β -CD	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE)	29
Ácido 5-hidroxi-3-indol acético	Muestras de orina fortificadas	Partículas magnéticas, recubiertas con sílice con posterior unión con β -CD	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE)	30
Sulfonamidas	Productos cárnicos	Partículas magnéticas de Fe_2O_3 , recubiertas con Au funcionalizado para enlazar la β -CD vía grupos tiol	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE) acoplada a HPLC	36
Verde malaquita, cristal violeta	Aguas, residuos industria textil	Partículas magnéticas de Fe_3O_4 , recubiertas de SiO_2 funcionalizada y enlazadas al ester de la β -CD	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE) y HPLC-UV	37
Insecticidas derivados de benzoilurea	Mieles	Atapulgita (silicato aluminico magnésico) modificada con β -CD	β -CD	Microextracción en fase sólida (SPME)	38
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)	Aguas fluviales	β -CD enlazada a nanotubos de carbono unidos a nanopartículas magnéticas de óxido de hierro	β -CD	Microextracción en fase sólida (SPME)	39
Fitohormonas	Variedades de tomate	β -CD soportada por dispersión sobre óxido de grafeno reducido y Fe_3O_4	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE) acoplada a HPLC	40
Azul brillante	Bebidas carbonatadas, zumos, chicles	Polímero de β -CD por reacción con epíclorhidrina	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE)	41
Compuestos fenólicos	Aguas fluviales, de mar, de desecho, de uso doméstico	β -CD enlazada a sílice nativa	β -CD	Extracción en fase sólida (SPE) acoplada a microextracción en fase líquida (LPME)	42
Micro-contaminantes orgánicos	Muestras de agua	Polímero poroso de β -CD copolimerizados con catecoles bifuncionales y alcoxidos alifáticos	β -CD	-----	43
Bilirrubina	Suero humano	Polímero impreso basado en hexano-1,6-diisocianato	β -CD	Polímeros impresos (MIP) para extracción en fase sólida (SPE)	44
Ftalato	Plásticos	Alil- β -CD y ácido metacrílico	β -CD	Polímeros impresos (MIP)	45
Insecticidas piretroides	Alimentos y aguas	2,4-diisocianato tolueno	β -CD	Polímeros impresos (MIP)	46
Diclorofenol		Acido metacrílico funcionalizado con β -CD y trimetacrilato de trimetilpropano	β -CD	Polímeros impresos (MIP)	47



5.3 Purificación y extracción mediante polímeros impresos

La idea de atrapar compuestos en una matriz complementaria y vacía fue propuesta por Wulff and Sarhan en 1972, sin embargo no es hasta la década de los años noventa cuando Sellergren describe el potencial de estos materiales como adsorbentes para SPE y comienza su utilización mediante la síntesis de materiales adsorbentes basados en esta idea (31, 32). Si pensamos que en un fósil podemos identificar una especie vegetal, porque solo ella es capaz de dejar esa huella, tenemos un buen símil para imaginar la buena selectividad de este tipo de materiales destinados al reconocimiento molecular de analitos específicos. Teniendo como plantilla el compuesto diana a analizar, este se unirá por interacciones no covalentes (dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, ...) a un mínimo de tres monómeros funcionales capaces de reconocer molecularmente puntos clave en el compuesto diana. Tras un proceso de polimerización en el que se forman enlaces entrecruzados se obtiene una matriz adsorbente sólida de la que con un procedimiento de lavado adecuado, extraeremos el compuesto diana que ha actuado como plantilla. De este modo queda libre el polímero impreso y disponible para reconocer y atrapar las moléculas de analito análogas a la plantilla y presentes en las muestras problema.

Los polímeros impresos presentan ventajas frente a otros materiales adsorbentes como son su selectividad y su robustez acompañadas de una elevada estabilidad química y térmica. Estas características no las poseen los adsorbentes basados en proteínas, anticuerpos y ácidos nucleicos, que si bien presentan una elevada selectividad, sin embargo son bastante lábiles (33).

En la Figura 4B se presenta un polímero impreso que emplea β -CD para la extracción antibióticos derivados de fluoroquinolona (norfloxacin) de muestras de agua (34). Los polímeros impresos que involucran a ciclodextrinas como parte esencial de la plantilla extractante poseen una elevada selectividad y un alto rendimiento de extracción comparados con otros materiales y se han empleado con éxito en la extracción de fármacos, plaguicidas, hormonas y aditivos de plásticos entre otros ejemplos (35). En la Tabla 3, se recoge un resumen de ejemplos de extracciones en fase sólida y micro-extracciones en fase sólida, en los que se utilizan materiales adsorbentes con CDs, bien sea, en la modalidad de partículas magnéticas, de materiales nano-estructurados o de polímeros impresos.

6. CICLODEXTRINAS EN SEPARACIONES CROMATOGRÁFICAS

Las posibilidades de sustitución química de los hidroxilos primarios y secundarios de las ciclodextrinas así como la de emplear como cavitandos de partida los derivados naturales α - β - y γ -ci-

clodextrina, proporcionan una alta capacidad de reconocimiento molecular notablemente selectivo y acomodable o modificable en función de las características de los analitos a separar (48).

La sustitución con diferentes grupos funcionales, ya sea polares como de baja polaridad, permite establecer múltiples interacciones intermoleculares de tipo electrostático, pares iónicos, dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno o apilamiento π - π (49).

6.1 Ciclodextrinas en separaciones quirales

Las separaciones cromatográficas quirales constituyen uno de los retos de la cromatografía analítica con el objetivo de la resolución de mezclas quirales en la industria farmacéutica, biotecnológica y alimentaria. Las separaciones quirales por cromatografía de líquidos se han incrementado exponencialmente gracias a su robustez como técnica de análisis y a la gran aplicación en análisis cuantitativo. Asimismo, se emplean con gran éxito en separaciones preparativas a gran escala y a escala intermedia en la industria. La inmovilización de distintos derivados de ciclodextrina sobre la superficie de las partículas de sílice (50) a través de enlaces tipo éter, urea o amino da lugar a fases estacionarias quirales (Figura 5) que presentan muy alta enantioselectividad y adecuada estabilidad química (51,52).

Una alternativa a las fases estacionarias quirales, muy empleada y de gran utilidad es la utilización de fases estacionarias no quirales, es decir fases estacionarias convencionales análogas a las utilizadas en las separaciones rutinarias, combinadas con fases móviles que incorporan ciclodextrinas como aditivos en las fases móviles para lograr la discriminación quiral. En esta modalidad de separación quiral se emplean tanto las ciclodextrinas naturales como las químicamente modificadas. Así la sulfobutíler- β -ciclodextrina, en la que están sustituidos los OH de las posiciones 2, 3 y 6, conocida con el nombre comercial de captisol®, se emplea ampliamente en la industria farmacéutica para la purificación de analitos quirales, pero también se han empleado en la separación de péptidos y proteínas (53). La 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina proporciona muy buena enantio-resolución en el caso de las denominadas "drogas de diseño" como es el caso de los derivados de fenetilaminas y catinonas con estructura de β -ceto-fenetilaminas (54). El efecto de la β -ciclodextrina nativa y de la dimetil- β -ciclodextrina, permite la separación quiral de una treintena de compuestos, sin embargo la mejor resolución se consigue en presencia de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina en concentración 20 mM en la fase móvil. Los resultados se comparan con los obtenidos en análogas condiciones en separación por electroforesis capilar. La influencia de la naturaleza química y de la concentración de ciclodextrina también es clave para lograr los objetivos de separación quiral en 10 derivados de ácido mandélico (55).

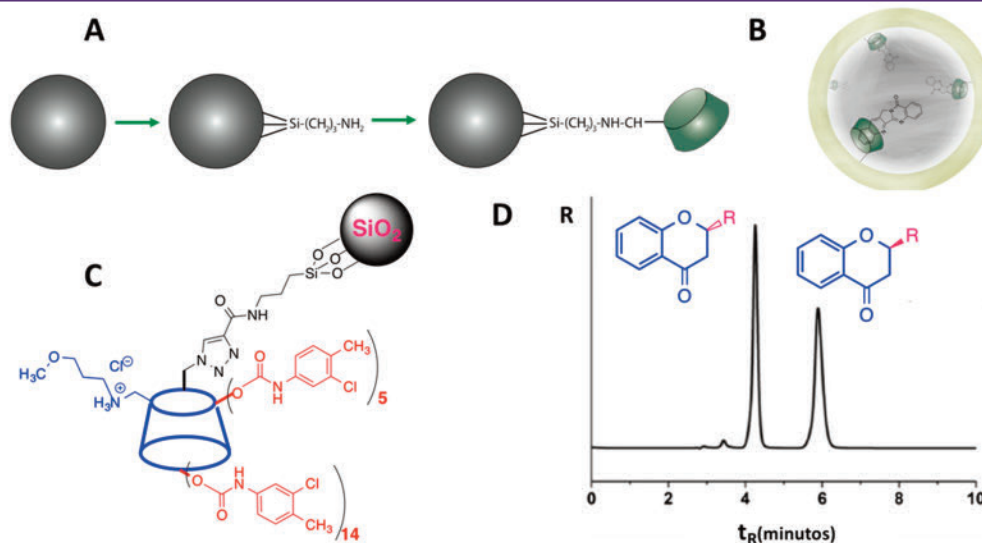


Figura 5. Fases estacionarias quirales (CSP) para la separación de analitos por cromatografía de líquidos (HPLC). (A) Reacciones de modificación de la superficie de la sílice incorporando CDs en su superficie. (B) Esquema de retención de analitos por ciclodextrinas en el interior de una columna cromatográfica quiral. (C) Partículas de sílice incorporando ciclodextrinas químicamente modificadas para incrementar la enantioselectividad de la separación. (D) Cromatograma mostrando la resolución quiral de flavanonas R: Respuesta del detector; t_R : tiempo de retención (49, 52).

6.2 Ciclodextrinas en separaciones químicamente sostenibles

La cromatografía de líquidos es una técnica robusta ampliamente utilizada en la industria, y en la que un equipo de HPLC genera alrededor de 500 mL diarios de residuos potencialmente dañinos para el medio ambiente. En los últimos 20 años ha crecido el interés por buscar metodologías analíticas sostenibles, entre ellas el empleo de disolventes respetuosos con el medio ambiente constituyen una tendencia creciente (56, 57). El empleo de ciclodextrinas como aditivos en las fases móviles en cromatografía permite reducir la proporción de disolvente orgánico en la fase móvil a la vez que incrementa la eficacia y la resolución. La combinación de una fase estacionaria de tipo metilsilano (C1) con etanol y ciclodextrinas en la fase móvil permite reducir entre un 50 y un 70 % la proporción de disolvente orgánico en la fase móvil con respecto a otras metodologías de separación que no emplean ciclodextrinas en las fases móviles (Figura 6) (58).

La introducción de ciclodextrinas como modificadores en las fases móviles (mobile phase additives, MPA) supone la introducción de un equilibrio secundario al equilibrio principal en cromatografía, esto es el equilibrio de distribución de los analitos entre la fase estacionaria y la fase móvil. La inclusión de los analitos en las cavidades de las ciclodextrinas, provoca una importante disminución en los tiempos de retención (59) y en los factores de retención de los analitos y ello se debe al aumento de la solubilidad de los analitos en las fases móviles y además se incrementa la resolución y la eficacia de la separación y con significativas ventajas desde el punto de vista de la sostenibilidad (60).

7. CICLODEXTRINAS EN LA RECUPERACIÓN DEL MEDIO AMBIENTE

El 23 de mayo de 2001, 179 países ratificaron los acuerdos que se denominan "Acuerdos de Estocolmo". En ellos se comprometen a la eliminación paulatina de los denominados "contaminantes orgánicos persistentes" (POPs, persistent organic pollutants), estos acuerdos entraron en vigor en 2004 y ello ha motivado un interés creciente en la búsqueda de vías de eliminación respetuosas con el medio ambiente para todo este tipo de compuestos. En este sentido la síntesis de polímeros adsorbentes basados en ciclodextrinas para la captura de distintos materiales presentes en el medioambiente, resulta muy atractiva y además notoriamente exitosa (61). La elevada superficie específica así como la notable porosidad de los polímeros basados en ciclodextrinas hacen de estos, unos materiales adsorbentes extremadamente útiles en la recuperación y el tratamiento de aguas y de suelos con el fin de evitar la presencia de residuos nocivos en los mismos (62). Por ello se utilizan con gran éxito en plantas de purificación agua (63) para la captación de una gran variedad de contaminantes como medicamentos (64, 65), colorantes (66, 67) y contaminantes volátiles persistentes (68, 69). Igualmente se ha descrito su utilización en la captación de metales pesados (70, 71). Se han puesto en marcha distintas metodologías para la destrucción y eliminación de los elementos contaminantes presentes en el medioambiente, entre las más exitosas y eficaces sobresalen las técnicas de oxidación y de foto-catálisis; sin embargo, las metodologías basadas en procesos de adsorción son muy ventajosas por su bajo costo, facilidad de operación y elevada eficacia. Es en este es-

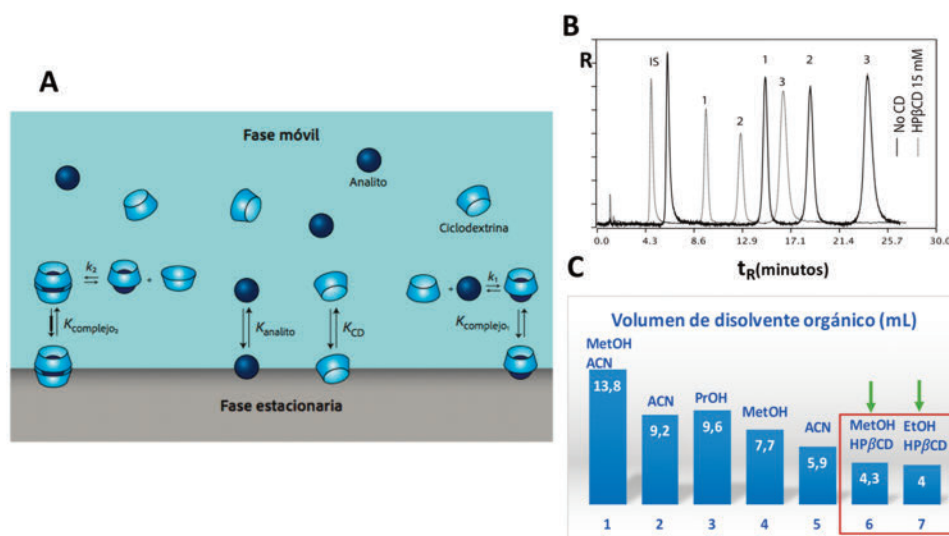


Figura 6. Ciclodextrinas como modificadores de las fases móviles en cromatografía de líquidos (HPLC). (A) Equilibrios de distribución en presencia de CDs (B) Cromatograma mostrando la mejora en la eficacia de las separaciones en presencia de 2-hidroxipropil-β-CD. R: Respuesta del detector; t_R : tiempo de retención; IS: patrón interno; 1: norharmano; 2: harmano; 3: harmina. (C) Reducción de la proporción de disolventes orgánicos en las fases móviles que incorporan ciclodextrinas. Volumen de disolvente orgánico consumido en la separación cromatográfica según el procedimiento de separación (58).

cenario de las metodologías de adsorción donde las ciclodextrinas, sus polímeros, nano-esponjas y asociaciones de estas con otros materiales adsorbentes (nanotubos de carbono y sílice) son sumamente atractivas y con un futuro prometedor.

8. CONCLUSIONES

Se ha revisado el papel de las ciclodextrinas en distintos aspectos como la tecnología farmacéutica, la química analítica, ya sea en la etapa pre-analítica o bien en la etapa analítica propiamente dicha, y mas, concretamente en las determinaciones por cromatografía. El papel de las ciclodextrinas como elementos adsorbentes esenciales para la recuperación del medioambiente captando los compuestos responsables de las contaminación ambiental es especialmente significativo. Se ha centrado el enfoque en las aplicaciones analíticas de las ciclodextrinas por ser objeto de nuestros trabajos de investigación desde hace casi 30 años. Su singularidad como cavitandos altamente selectivos capaces de captar y discriminar compuestos quirales, y diferenciar entre análogos químicamente y estructuralmente relacionados les confiere propiedades y aplicaciones únicas. A ello que hay que unir su relativa facilidad de producción a partir de fuentes naturales y siendo totalmente sostenibles por tratarse de compuestos naturales.

Agradecimientos

Mi reconocimiento y gratitud a los Excelentísimos Sres. Académicos D. Benito del Castillo, D. Bartolomé Ribas y D. José Carlos Menéndez y muy especialmente al Excelentísimo. Sr. Académico

D. Fidel Ortega por su disponibilidad y su generosidad al haber aceptado mi presentación. A todos mis compañeros y colaboradores en los diferentes proyectos de investigación. Al Ministerio de Ciencia e Innovación; y a la Universidad Complutense de Madrid, la financiación.

9. REFERENCIAS

- Shenderovich, IG. Gulliver in the country of Lilliput: an interplay of noncovalent interactions. *Molecules* 2021; 26: 158-161.
- Ariga K, Kunitake T. *Supramolecular Chemistry. Fundamentals and Applications*, Berlín Heidelberg: Springer-Verlag 2006.
- Schneider, HJ. Binding mechanisms in supramolecular complexes. *Angew Chem Int Ed* 2009; 48: 3924 - 3977.
- Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 1023-1035.
- Lagona J, Mukhopadhyay P, Chakrabarti S, Isaacs, L. The cucurbit (n) uril family. *Angew Chem Int Ed* 2005; 44: 4844-4870.
- Gavvala K, Sengupta A, Hazra P. Modulation of photophysics and pKa shift of the anticancer drug camptothecin in the nanocavities of supramolecular hosts. *ChemPhysChem* 2013; 14: 532 - 542.
- Li J. Cyclodextrin inclusion polymers forming hydrogels. *Adv Polym Sci* 2009; 175-203.
- Kang SO, Llinares, JM, Daye VW, Bowman-James K. Cryptand-like anion receptors. *Chem Soc Rev* 2010; 39: 3980 - 4003.
- Anderson J, Berthod A, Pino V, Stalcup AM. *Analytical Separation Science*, volumen 5, Wiley-VCH, 2016.



10. Szabo ZI, Foroughbakhshfasaei M, Gal R, Horwátz P, Komjati B, Noszái B, Tóth G. Chiral separation of lenalidomide by liquid chromatography on polysaccharide-type stationary phases and by capillary electrophoresis using cyclodextrin selectors. *J Sep Sci* 2018; 41: 1414-1423.
11. Zhengyi L, Kun Z, Yuan L, Xiaoqiang S, Leyong W. Synthesis of calix(4)proline derivatives and their chiral recognition for enantiomers of mandelic acid. *Chin J Org Chem* 2015; 35: 1531-1536.
12. Crini G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem Rev* 2014; 114: 10940-10975.
13. Dodziuk H. (Ed.), *Cyclodextrins and their Complexes*, Wiley-VCH, 2006.
14. Bilensoy E. (Ed.), *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*, John Wiley & Sons, 2011.
15. Kurkov SV, Loftsson T. Cyclodextrins. *Int J Pharmaceut* 2013; 453: 167 - 180.
16. Uekama K, Hirayama F. Improvement of drug properties by cyclodextrins, pages. 813-840. In: *The practice of medicinal chemistry*, Academic Press, 2008.
17. Popielec A, Loftsson T. Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *Int J Pharmaceut* 2017; 531: 532 - 542.
18. Muñoz-Botella S, Martín MA, del Castillo B, Lerner DA, Menéndez JC. Differentiating geometrical isomers of retinoids and controlling their photo-isomerization by complexation with cyclodextrins. *Anal Chim Acta* 2002; 468: 161-170.
19. Saokham P, Muangkaew C, Jansook P, Loftsson T. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules* 2018; 23: 1161 - 1175.
20. González-Ruiz V, Olives AI, Martín MA. A down-scaled fluorimetric determination of the solubility properties of drugs to minimize waste generation. *Green Chem* 2013; 15: 2558 - 2565.
21. Buszewski B, Szultka M. Past, present, and future of solid phase extraction: a review. *Crit Rev Anal Chem* 2012; 42: 198 - 213.
22. Andrade-Eiroa A, Canle M, Leroy-Cancellieri V, Cerdá V. Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review (Part I). *Trend Anal Chem* 2016; 80: 641 - 654.
23. Andrade-Eiroa A, Canle M, Leroy-Cancellieri V, Cerdá V. Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review. (Part II). *Trend Anal Chem* 2016; 80: 655 - 667.
24. Płotka-Wasyłka J, Szczepańska N, de la Guardia M, Namieśnik J. Modern trends in solid phase extraction: new sorbent media. *Trend Anal Chem* 2016; 77: 23 - 43.
25. Mehdinia A, Aziz-Zanjani MO. Advances for sensitive, rapid and selective extraction in different configurations of solid-phase microextraction. *Trend Anal Chem* 2013; 51: 13 - 22.
26. Trotta F, Zanetti M, Cavalli R. Cyclodextrin-based nanosponges as drug carriers. *Beilstein J Org Chem* 2012; 8: 2091-2099.
27. Swaminathan S, Pastero L, Serpe L, Trotta F, Vavia P, Aquilano D, Trotta M, Zara GP, Cavalli R. Cyclodextrin-based nanosponges encapsulating camptothecin: physicochemical characterization, stability and cytotoxicity. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74: 193-201.
28. Sherje AP, Dravyakar BR, Kadam D, Jadhav M. Cyclodextrin-based nanosponges: A critical review. *Carbohydr Polym* 2017; 173: 37 - 49.
29. Cai K, Li J, Luo Z, Hu Y, Hou Y, Ding X. β -Cyclodextrin conjugated magnetic nanoparticles for diazepam removal from blood. *Chem Commun* 2011; 47: 7719 - 7721.
30. Gaber-Ahmed GH, Badía-Laíño R, García-Calzón JA, Díaz-García ME. Magnetic nanoparticles grafted with β -cyclodextrin for solid-phase extraction of 5-hydroxy-3-indole acetic acid. *Microchim Acta* 2014; 181: 941 - 948.
31. Buszewski B, Szultka M. Past, Present, and Future of Solid Phase Extraction: A Review. *Crit Rev Anal Chem* 2012; 42: 198 - 213.
32. Azzouz A, Kailasa SK, Lee SS, Rascón AJ, Ballesteros E, Zhang M, Kim KH. Review of nanomaterials as sorbents in solid-phase extraction for environmental samples. *Trend Anal Chem* 2018; 108: 347- 369.
33. Płotka-Wasyłka J, Szczepańska N, de la Guardia M, Namieśnik J. Modern trends in solid phase extraction: New sorbent media. *Trend Anal Chem* 2016; 77: 23 - 43.
34. Xua Z, Kuang D, Liu L, Dengb Q. Selective adsorption of norfloxacin in aqueous media by an imprinted polymer based on hydrophobic and electrostatic interactions. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 45: 54-61.
35. Lay S, Ni X, Yu H, Shen S. State-of-the-art applications of cyclodextrins as functional monomers in molecular imprinting techniques: a review. *J Sep Sci* 2016; 39: 2321 - 2331.
36. Yang Y, Li G, Wu D, Wen A, Wu Y, Zhou X. β -Cyclodextrin-/AuNPs-functionalized covalent organic framework-based magnetic sorbent for solid phase extraction and determination of sulfonamides. *Microchim Acta* 2020; 187: 278 -288.
37. Shahrehabak SM, Saber-Tehrani M, Faraji M, Shabanian M, Aberomand-Azar P. Magnetic solid phase extraction based on poly(β -cyclodextrin-ester) functionalized silica-coated magnetic nanoparticles (NPs) for simultaneous extraction of the malachite green and crystal violet from aqueous samples. *Environ Monit Assess* 2020; 192: 262-275.
38. Zhang P, Cui X, Yang X, Zhang S, Zhou W, Gao H, Lu R. Dispersive micro-solid-phase extraction of benzoylurea insecticides in honey samples with a β -cyclodextrin-modified attapulgite composite as sorbent. *J Sep Sci* 2016; 39: 412 - 418.
39. Yazdanpanah M, Nojavan S. Micro-solid phase extraction of some polycyclic aromatic hydrocarbons from environmental water samples using magnetic β -cyclodextrin-carbon nano-tube composite as a sorbent. *J Chromatogr A* 2019; 1585: 34 - 45.



40. Li N, Chena J, Shi YP. Magnetic reduced graphene oxide functionalized with β -cyclodextrins magnetic solid-phase extraction adsorbents for the determination of phytohormones in tomatoes coupled with high performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2016; 1441: 24 - 33.
41. Li R, Jiang ZT, Wang RX. Solid Phase Extraction Combined Direct Spectrophotometric Determination of Brilliant Blue in Food Using β -Cyclodextrin Polymer. *Food Anal Methods* 2009; 2: 264 - 270.
42. Faraji H, Husain SW, Helalizadeh M. Determination of phenolic compounds in environmental water samples after solid phase extraction with β -cyclodextrin-bonded silica particles coupled with a novel liquid-phase microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry *J Sep Sci* 2012; 35: 107 - 113.
43. Alsaiee A, Smith BJ, Xiao L, Ling Y, Helbling DE, Dichtel WR. Rapid removal of organic micropollutants from water by a porous β -cyclodextrin polymer. *Nature* 2016; 529: 190 - 194.
44. Yang Y, Long Y, Cao Q, Li K, Liu F. Molecularly imprinted polymer using β -cyclodextrin as functional monomer for the efficient recognition of bilirubin. *Anal Chim Acta* 2008; 606: 92 - 97.
45. Yongfeng K, Wuping D, Yan L, Junxia K, Jing X. Molecularly imprinted polymers of allyl- β -cyclodextrin and methacrylic acid for the solid-phase extraction of phthalate. *Carbohydr Polym* 2012; 88: 459 - 464.
46. Guo Y, Liang X, Wang Y, Liu Y, Zhu G, Gui W. Cyclodextrin-based molecularly imprinted polymers for the efficient recognition of pyrethroids in aqueous media. *J Appl Polym Sci* 2013; 128: 4014 - 4022.
47. Surikumaran H, Mohamad S, Sari NM. Molecular imprinted polymer of methacrylic acid functionalised β -cyclodextrin for selective removal of 2,4-dichlorophenol. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6111 - 6136.
48. Ikai T, Okamoto Y. Structure control of polysaccharide derivatives for efficient separation of enantiomers by chromatography. *Chem Rev* 2009; 109: 6077 - 6101.
49. Zhou J, Yang B, Tang J, Tang W. Cationic cyclodextrin clicked chiral stationary phase for versatile enantioseparations in high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2016; 1467: 169 - 177.
50. Silva M, Pérez-Quintanilla D, Morante-Zarero S, Sierra I, Marina ML, Aturki Z, Fanali S. Ordered mesoporous silica functionalized with β -cyclodextrin derivative for stereoisomer separation of flavanones and flavanone glycosides by nano-liquid chromatography and capillary electrochromatography. *J Chromatogr A* 2017; 1490: 166 - 176.
51. Yao X, Tan TTY, Wang Y. Thiol-ene click chemistry derived cationic cyclodextrin chiral stationary phase and its enhanced separation performance in liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2014; 1326: 80 - 88.
52. Pang L, Zhou J, Tang J, Ng SC, Tang W. Evaluation of perphenylcarbamated cyclodextrin clicked chiral stationary phase for enantioseparations in reversed phase high performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2014; 1363: 119 - 127.
53. Kučerová G, Procházková H, Kalíkova K, Tesařová E. Sulfobutylether- β -cyclodextrin as a chiral selector for separation of amino acids and dipeptides in chromatography. *J Chromatogr A* 2016; 1467: 356 - 362.
54. Li L, Lurie IS. Regioisomeric and enantiomeric analyses of 24 designer cathinones and phenethylamines using ultra high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis with added cyclodextrins. *Foresnic Sci Int* 2015; 254: 148-157.
55. Tong S, Zhang H, Shen M, Ito Y, Yan J. Enantioseparation of mandelic acid derivatives by high performance liquid chromatography with substituted β -cyclodextrin as chiral mobile phase additive and evaluation of inclusion complex formation. *J Chromatogr B* 2014; 962: 44 - 51.
56. Olives AI, González-Ruiz V, Martín MA. Sustainable and Eco-Friendly Alternatives for Liquid Chromatographic Analysis. *ACS Sustain Chem Eng* 2017; 5: 5618 - 5634.
57. Dembek M, Bocian S. Pure water as a mobile phase in liquid chromatography techniques. *Trend Anal Chem* 2020; 123: 115793
58. González-Ruiz V, Olives AI, Martín MA. SPE/RP-HPLC using C1 columns: an environmentally friendly alternative to conventional reverse-phase separations for quantitation of beta-carboline alkaloids in human serum samples. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 395 - 401.
59. León AG, Olives AI, del Castillo B, Martín MA. Influence of the presence of methyl cyclodextrins in high-performance liquid chromatography mobile phases on the separation of β -carboline alkaloids. *J Chromatogr A* 2008; 1192: 254 - 258.
60. González-Ruiz V, León AG, Olives AI, Martín MA, Menéndez JC. Eco-friendly liquid chromatographic separations based on the use of cyclodextrins as mobile phase additives. *Green Chem* 2011; 13: 115 - 126.
61. S. Kawano, T. Kida, K. Miyawaki, Y. Noguchi, E. Kato, T. Nakano, M. Akashi. Cyclodextrin polymers as highly effective adsorbents for removal and recovery of polychlorobiphenyl (PCB) contaminants in insulating oil. *Environ Sci Technol* 2014; 48: 8094 - 8100.
62. Alsaiee A, Smith BJ, Xiao L, Ling Y, Helbling DE, Dichtel WR. Rapid removal of organic micropollutants from water by a porous β -cyclodextrin polymer. *Nature* 2016; 529: 190 - 194.
63. Bhattarai B, Muruganandham M, Suri RPS. Development of high efficiency silica coated β -cyclodextrin polymeric adsorbent for the removal of emerging contaminants of concern from water. *J Hazard Mater* 2014; 273: 146 - 154.



64. Zhoua Y, Cheng G, Chen K, Lu J, Lei J, Pu S. Adsorptive removal of bisphenol A, chloroxlenol, and carbamazepine from water using a novel β -cyclodextrin polymer. *Ecotox Environ Safe* 2019; 170: 278 – 285.
65. Tang P, Sun Q, Zhao L, Tang Y, Liu Y, Pu H, Gan N, Liu Y, Li H. A simple and green method to construct cyclodextrin polymer for the effective and simultaneous estrogen pollutant and metal removal. *Chem Eng J* 2019; 366: 598 – 607.
66. Bragança de Carvalho L, Garcia Carvalho T, Magriotis ZM, Castro Ramalho T, Matos Alves Pinto L. Cyclodextrin/silica hybrid adsorbent for removal of methylene blue in aqueous media. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 2014; 78: 77 – 87.
67. Wang S, Li Y, Fan X, Zhang F, Zhang G. β -Cyclodextrin functionalized graphene oxide: an efficient and recyclable adsorbent for the removal of dye pollutants. *Front Chem Sci Eng* 2015; 9: 77 – 83.
68. Shao D, Sheng G, Chen C, Wang X, Nagatsu M. Removal of polychlorinated biphenyls from aqueous solutions using β -cyclodextrin grafted multiwalled carbon nanotubes. *Chemosphere* 2010; 79: 679 - 685.
69. Zhang F, Wu W, Sharma S, Tong G, Deng Y. Synthesis of cyclodextrin-functionalized cellulose nanofibril aerogel as a highly effective adsorbent for phenol pollutant removal. *BioResources* 2015; 10: 7555 – 7568.
70. Qin X, Bai L, Tan Y, Li L, Song F, Wang Y. β -Cyclodextrin-crosslinked polymeric adsorbent for simultaneous removal and stepwise recovery of organic dyes and heavy metal ions: Fabrication, performance and mechanisms. *Chem Eng J* 2019; 372: 1007 – 1018.
71. Zhao F, Repo E, Yin D, Meng Y, Jafari S, Sillanpää M. EDTA-Cross-Linked β -Cyclodextrin: An Environmentally Friendly Bifunctional Adsorbent for Simultaneous Adsorption of Metals and Cationic Dyes. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 10570 – 10580.

Si desea citar nuestro artículo:

**Cavitandos naturales y de síntesis: desafíos y respuestas
en química y tecnología farmacéutica**

María Antonia Martín Carmona

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 381-393

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.02>

RETOS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE EJERCICIO Y NUTRICIÓN

RESEARCH CHALLENGES ON THE INTERACTION BETWEEN EXERCISE AND NUTRITION

Marcela González Gross

ImFINE Research Group. Departamento de Salud y Rendimiento Humano. Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF. Universidad Politécnica de Madrid. 28040 Madrid (España).

corresponding author: marcela.gonzalez.gross@upm.es

REVISIÓN

Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia como académico correspondiente.

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida y de las enfermedades crónicas no transmisibles (obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer, demencia, depresión, entre otras) han propiciado que tanto las Ciencias del Deporte como las de Nutrición ganen en importancia en investigación y en Salud Pública. Pero la falta de conexión y colaboración entre estas áreas han hecho que la mayoría de los estudios científicos analicen los aspectos por separado. El estado actual del conocimiento científico parece indicar que lo razonable es que se aborden de forma conjunta, aunque claramente se planteen nuevos interrogantes en la combinación de ambos. El efecto combinado entre los nutrientes y los estímulos fisiológicos de las cargas de entrenamiento no son los mismos en todas las personas, ya que hay una respuesta individualizada motivada por aspectos genéticos y epigenéticos. Por tanto, deberemos ser capaces de identificar respondedores y no respondedores a las intervenciones nutricionales y de ejercicio. De los muchos retos que se plantean en la actualidad, encontramos la complejidad del balance energético, durante muchos años entendido de forma errónea como una matemática; el efecto que la actividad física o su ausencia tiene en los hábitos y estado nutricional; la sarcopenia y la osteoporosis; la obesidad sarcopénica; la microbiota; el deterioro cognitivo; y la mortalidad.

ABSTRACT

The increase of life expectancy and non-communicable chronic diseases (obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, cancer, dementia, depression, among others) have led to both Sports and Nutrition Sciences gaining importance in research and in Public Health. But the lack of connection and collaboration between these areas has caused most scientific studies to analyze these aspects separately. The current state of scientific knowledge seems to indicate that it is reasonable to address them jointly, although new questions clearly arise in the combination of both. The combined effect between nutrients and physiological stimuli of training loads are not the same in all people, since there is an individualized response motivated by genetic and epigenetic aspects. Therefore, we must be able to identify responders and non-responders to nutritional and exercise interventions. Among the many challenges that arise today, we find the complexity of the energy balance, for many years misunderstood as a mathematical equation; the effect that physical activity or its absence has on habits and nutritional status; sarcopenia and osteoporosis; sarcopenic obesity; microbiota; cognitive impairment; and mortality.

Palabras Clave:

Actividad física
Ejercicio físico
Nutrición

Keywords:

Physical activity
Physical exercise
Nutrition



1. INTRODUCCIÓN

La visión holística de la salud ya nos la presentaron hace tiempo algunos de nuestros sabios favoritos, en la frase de “mens sana in corpore sano”, o más recientemente nuestro recordado profesor Grande Covián “menos plato y más zapato”, aunque esta visión integrada ha sufrido ciertos altibajos. Los beneficios para la salud de la práctica regular de ejercicio físico, así como del seguimiento de una dieta equilibrada están fuera de toda duda. A través de la nutrición se debe garantizar un correcto aporte de energía, macro y micronutrientes que se verán aumentados por la práctica de actividad física (AF) (1). En la actualidad, nos enfrentamos a diferentes retos que deben de ser abordados de forma multidimensional, es decir, considerando ambos factores en relación con la salud humana. Los retos que se van a abordar en este discurso son balance energético, la asociación entre nutrición, AF y condición física y sedentarismo, sarcopenia y osteoporosis, obesidad sarcopénica, microbiota intestinal, deterioro cognitivo, y receta personalizada de acuerdo con cada persona.

2. RETO: BALANCE ENERGÉTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El balance energético es la relación entre la energía gastada y la energía consumida; sin embargo, no es pura matemática, ya que en esta ecuación influyen muchos componentes (1, 2). El apetito, entendido como la ingesta calórica conductual, y la AF (gasto energético conductual), contribuyen al balance energético y al control de la grasa corporal. En este sentido, una reciente revisión realizada desde la Sociedad Española de la Nutrición sobre la ingesta dietética, gasto energético y AF ha observado que el 76,4% de los artículos analizados sobre un total de 698, no tuvo en cuenta el gasto calórico y el 93,1% la AF (1). El impacto del ejercicio físico sobre los mecanismos de control del apetito influye sobre el balance energético (2). La práctica regular de ejercicio físico modifica la composición corporal, aumenta la masa libre de grasa, que a su vez aumenta el metabolismo basal, la demanda energética y el impulso para comer. Por otra, disminuye el tejido adiposo, modificando la acción de la leptina. El ejercicio modifica la liberación de los péptidos gástricos, aumentando aquellos con efecto inhibitorio e inhibiendo a los que tienen efecto estimulante del apetito. El ejercicio a largo plazo parece que ejerce cierta regulación global de apetito y saciedad y que, a mayor gasto, mejor control del balance energético. Queda por conocer mejor el efecto de la termogénesis no asociada a ejercicio, que es la AF que realizamos de forma espontánea, como andar, subir escaleras, que algunos datos indican que puede tener efectos positivos sobre la regulación metabólica (2). En los estudios

HELENA y EYHS, se observó que aquellos adolescentes con mayor ingesta calórica eran más delgados y con menos grasa corporal que aquellos con menor ingesta calórica y más sedentarios (3). De estos resultados, se deriva el impacto que tiene el ejercicio físico sobre las personas y que debería considerarse en las investigaciones de nutrición.

3. RETO: ANALIZAR DATOS DE NUTRICIÓN TENIENDO EN CUENTA ACTIVIDAD FÍSICA, SEDENTARISMO Y CONDICIÓN FÍSICA

El efecto de ser activo o sedentario no solo influye en nuestro balance energético, si no que también en la elección de alimentos y bebidas. En un estudio realizado en personas mayores de 55 años de Madrid y Mallorca, los autores trataron de clasificar a la población en función de su nivel de AF y tiempo sedentario y relacionarlo con la ingesta de líquidos. Se agruparon en 4 categorías: en activos y poco sedentarios, activos y sedentarios, inactivos y poco sedentarios e inactivos y sedentarios. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de líquido ingerido, agua y en la osmolaridad, ya que el grupo de activos y poco sedentario bebieron mayor cantidad y presentaron mayor concentración de osmolaridad en la sangre (4). A su vez, ingirieron mayor cantidad de otras bebidas como café, leche, bebidas isotónicas, vino y bebidas destiladas en comparación con el resto de los grupos, aunque los resultados no fueron significativos. Además, esta misma muestra fue dividida en función de su condición física, teniendo en cuenta la fuerza del tren superior e inferior, la fuerza de prensión manual, el equilibrio, la agilidad y función cardiorrespiratoria. Se encontraron diferencias en el porcentaje de ingesta deficitaria de micronutrientes; específicamente, más del 85% de hombres y mujeres, en la vitamina D, el potasio y la vitamina E. También, el 82% de las mujeres presentó ingesta deficitaria de calcio y alrededor del 50% de los hombres y mujeres en la ingesta de folato (4). En relación con su condición física, los participantes con mayores niveles de condición física presentaron un mejor perfil de micronutrientes (5). Hay que destacar la importancia de analizar los resultados teniendo en cuenta el sexo y el riesgo que entraña la deficiencia prolongada de micronutrientes. En otro de los trabajos publicados por Aparicio-Ugarriza y col. (2019), se observó que aquellos biomarcadores sanguíneos que estaban fuera del rango de normalidad, el 67% y el 25% de los participantes, tenían valores deficitarios de 25(OH)D y de vitamina B₁₂ y homocisteína, respectivamente (6). En relación con los resultados de este estudio, ya en 2006, el grupo de la Dra. Fried, una de las máximas expertas en fragilidad, alertaba de que bajas concentraciones de micronutrientes son un factor de riesgo independiente de fragilidad (7). Por tanto, el reto número dos, la AF y la condición

física influyen sobre hábitos y estado nutricional y no se están teniendo en cuenta a la hora de interpretar los datos científicos y de plantear soluciones.

4. RETO: PREVENIR SARCOPENIA Y OSTEOPOROSIS

En relación con el envejecimiento, uno de los grandes problemas asociados es la pérdida de masa muscular. El importante avance realizado en investigación en Ciencias del Deporte llevó al grupo europeo de estudio de la sarcopenia (EWGSOP), a actualizar su definición, anteponiendo la fuerza muscular incluso a la cantidad de masa muscular (8). Actualmente, la sarcopenia se define como un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético asociado con el incremento de la probabilidad de sufrir eventos adversos como caídas, fracturas, discapacidad física y mortalidad. La fuerza muscular es el principal parámetro de diagnóstico de sarcopenia, donde un bajo nivel de fuerza muscular está relacionado con una mayor posibilidad de sarcopenia. El diagnóstico se confirma finalmente por la presencia de baja cantidad muscular o calidad (8). Al igual que hace unos años se puso de manifiesto que el tejido adiposo es metabólicamente activo, los avances de los últimos años han conducido a comprender la actividad metabólica del músculo, la síntesis de su proteína, las mioquinas y los receptores de vitamina D (9). Esto ha condicionado una visión totalmente renovada de la masa muscular. La interacción entre el efecto estresor del ejercicio y la ingesta de proteína favorece la síntesis frente a la degradación, actuando sobre la biogénesis mitocondrial, que es la respuesta que sufre la mitocondria al estímulo contráctil. Es importante diferenciar cual es el objetivo del entrenamiento, si se pretende una mayor funcionalidad o aumentar su contenido (9). Este estudio sugiere que un aumento de la intensidad del ejercicio (por ejemplo, entrenamiento en intervalos de velocidad o el entrenamiento interválico de alta intensidad, HIIT) llevan a una mejor función y respiración mitocondrial, mientras que los niveles prolongados de baja intensidad y alto volumen parecen aumentar el contenido mitocondrial dentro del músculo esquelético. Si buscamos ambos efectos, podemos optar por un entrenamiento combinado como el HIIT (9).

La ingesta de proteína y la realización de AF es vital en la edad adulta. En este sentido, Coelho Junior y col., (2020), dividieron su población de acuerdo con la fragilidad (robustos, pre-frágiles y frágiles) evaluada mediante 3 índices diferentes (escala osteoporótica, índice modificado de Linda Fried y Escala Fried (10). Aunque una de las principales conclusiones de los autores es que hay diferencias en función del índice utilizado, sí se observa que el nivel de AF es superior en los robustos y que los frágiles realizan significativamente menos minutos de AF que los robustos. Con relación a la ingesta proteica, ésta es superior en los robustos, tanto

en ingesta diaria total como por kg de peso y en gramos totales (10), destacando que fueron muy superiores a lo recomendado en la actualidad, acercándose a la ingesta recomendada de proteínas para personas deportistas. Además, hay que mencionar que la distribución de ingesta de proteínas a lo largo del día de estos participantes fue similar a lo recomendado en deportistas (0,25-0,30 g/kg peso corporal), salvo en el desayuno (10). Concretamente, se observó que la ingesta de leucina fue alta en los robustos (10), confirmando lo mencionado en este apartado.

Un estado óptimo de vitamina D favorece la fuerza muscular, ya que los receptores de vitamina D también se expresan en el tejido muscular (11). Los datos sugieren que la leche y otros productos lácteos que contienen diferentes compuestos bioactivos (es decir, proteínas, leucina) que pueden mejorar la síntesis de proteínas musculares, especialmente cuando se combinan con ejercicios de resistencia (11). Los ácidos omega-3 pueden incrementar la masa muscular y la fuerza al mediar la señalización celular y el daño oxidativo relacionado con la inflamación. A su vez, la vitamina D tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea, donde se observó también que el consumo de alcohol presentó efectos negativos en personas mayores españolas (12). Además, el magnesio está involucrado en los procesos de contracción muscular, demostrando grandes beneficios en relación con la fuerza muscular (11). Por su parte, las dietas acidogénicas aumentan la degradación de las proteínas musculares, que se ve agravada por el envejecimiento (11). En este sentido, hay que destacar que estos micronutrientes están en bajas concentraciones en la población adulta (5). Existe también una estrecha relación entre AF, fragilidad y mortalidad, en la cual, los participantes que eran sedentarios y los que eran inactivos tenían un 16% menos de probabilidades de morir, mientras que los activos tenían un 25% menos de riesgo de mortalidad. En relación con la dieta, una dieta de mala calidad o una dieta de calidad regular presentaron un 37% menos de probabilidades de morir frente a los participantes con una buena calidad de la dieta que mostraron un 45% menos de riesgo de mortalidad (13).

5. RETO: PREVENIR / TRATAR OBESIDAD SARCOPÉNICA

La obesidad sarcopénica se define como un exceso de grasa corporal y la pérdida significativa de masa muscular (14). En un estudio realizado en población española adulta, se vio que aproximadamente el 85% de los participantes presentó sobrepeso y/u obesidad. Así mismo, el 67% y 56% mostró un aumento del porcentaje de masa grasa y de obesidad abdominal, respectivamente (15). Con el aumento de la edad, disminuye el porcentaje de personas con una composición corporal normal y aumenta la obesidad sarcopénica (15). La obesidad sarcopénica se asocia con un deterioro



funcional acelerado y con un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas y mortalidad (16), por lo que el diagnóstico precoz es importante en el envejecimiento. Los mecanismos biológicos que explican la obesidad sarcopénica durante el envejecimiento son la disfunción mitocondrial y el aumento del estrés oxidativo, conduciendo a una menor masa y función muscular. Además, se produce un aumento de la producción de citoquinas y leptina, la disminución de la acción de la adiponectina y el factor de crecimiento (16). Una reciente revisión sistemática que versa sobre la relación de nutrición y ejercicio en relación con la obesidad sarcopénica concluye que hay pocos estudios realizados y que combatir la obesidad sarcopénica es compleja (17), ya que es necesaria una intervención dietética hipocalórica, pero a su vez un aumento de la ingesta para incrementar la masa muscular. Los mejores resultados se obtuvieron mediante la intervención con ejercicio de fuerza muscular y dieta hipocalórica, donde disminuyó significativamente la masa grasa y la masa muscular se mantuvo y/o aumento (17). En relación con el sobrepeso y la obesidad, se ha observado que hay respondedores y no respondedores a la intervención, como ocurrió con los 57 participantes sometidos a un entrenamiento durante 12 semanas, donde se observaron diferencias tan grandes como que unos perdieron 14 kg y otros ganaron 2 kg (1).

6. RETO: DESCRIBIR EL EFECTO DEL EJERCICIO Y LA NUTRICIÓN EN LA MICROBIOTA

La microbiota intestinal comprende bacterias, hongos, arqueas, protistas, helmintos y virus que habitan simbióticamente el sistema digestivo humano (18). Los factores que influyen en ella son el estrés, el tipo de nacimiento, el embarazo, la edad, el consumo de prebiótico, probióticos y antibióticos, el ejercicio físico, la nutrición y la genética (19), siendo la dieta, seguida del sueño, los ritmos circadianos y la AF los mayores factores extrínsecos que afectan a la misma. Cualquier cambio que sucede en la microbiota intestinal, afecta al metabolismo. Sin embargo, hasta la fecha se conocen pocos estudios en esta área y no está claro como influye un estilo de vida activo y una dieta equilibrada en la microbiota intestinal (18). La reciente revisión sistemática publicada por Aya y col., (2021) observó que existen diferencias significativas entre deportistas y personas inactivas, encontrado una mayor diversidad y más microbiota en los deportistas debido al consumo de proteínas y el seguimiento de una dieta equilibrada (18). Así mismo, hallaron una relación estrecha entre la función cardiorrespiratoria y la composición de la microbiota intestinal. El consumo máximo de oxígeno es un factor predictivo de la diversidad alfa-intestinal de la micro-

biota. No obstante, no se han observado diferencias significativas entre sexos. De estos resultados, se deriva que la microbiota intestinal presenta diferentes perfiles en función del ejercicio físico y de la calidad nutricional de la dieta. Por ejemplo, en un estudio realizado en maratonianos, percibieron que aumentó la bacteria *Veilonella*, cuya fisiología incluye la capacidad de obtener energía a través de la fermentación del lactato y su incapacidad para utilizar la glucosa (20). Este hecho llevó a los autores a inocular esta bacteria en ratones y realizar entrenamiento de resistencia. La bacteria *Veilonella* aumentó, así como la mejora en las vías del lactato; no obstante, el lactato no pudo atravesar el lumen para llegar a músculo, cerebro o hígado, aunque si pudiera pasar la barrera intestinal (20).

Desde hace años, se conoce el eje cerebro-intestino, del que se podría decir que el músculo también forma parte. El músculo es un órgano activo que libera mioquinas y una mayor actividad genera bacterias beneficiosas para el organismo humano. Por ejemplo, el aumento del tipo de bacterias, de la producción metabólica de bacterias, mejora de la barrera intestinal, de la función de la microbiota, y las vías de biosíntesis, así como la disminución del estado inflamatorio. Por tanto, en los próximos años, la microbiota y su relación con el ejercicio físico y la nutrición serán claves en la salud de la población.

7. RETO: REDUCIR EL RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO

El ejercicio físico ejerce un papel preventivo del deterioro cognitivo y es un tipo de intervención novedosa para mejorar la función cognitiva y reducir la neurodegeneración, especialmente en personas mayores (21). Las células del músculo esquelético pueden producir y secretar varias mioquinas de forma endocrina. En este sentido, se ha sugerido que las contracciones musculares relacionadas con el ejercicio también aumentan la producción y los niveles circulantes de catepsina B, capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y mediar la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo, promoviendo por tanto la plasticidad cerebral y mejorando la función cognitiva y la memoria (22).

La prevención para reducir el riesgo de demencia a través de la intervención dietética y ejercicio físico es vital. Anstey y col., (2020) llevaron a cabo un estudio en 125 adultos mayores de 18 años, con sobrepeso u obesidad y/o alguna enfermedad crónica (23). Dividieron a los participantes en tres grupos: un grupo que realizó una consulta presencial sobre dieta y AF; un grupo que fue dirigido por médicos y que siguieron un programa de modificación del estilo de vida; y el grupo control. Los resultados mostraron que aquellos que siguieron el programa de modificación del estilo de



vida mediante dieta y ejercicio físico, redujeron el riesgo de demencia durante al menos 15 meses. Hasta el momento los mecanismos subyacentes que relacionan ejercicio físico con la salud cerebral no están claros, aunque sí se conoce que el ejercicio físico mejora la función cerebral en el cerebro que envejece (21).

8. RETO: CONSEGUIR LA RECETA PERSONALIZADA

El entrenamiento provoca cambios agudos y adaptativos a largo plazo en la fisiología humana que median la mejora del rendimiento y el estado de salud. Las respuestas son integradoras y están orquestadas por varios mecanismos, como la expresión génica. La expresión génica es fundamental para construir la adaptación del sistema biológico al entrenamiento físico (24). La combinación de factores genómicos y ambientales, el estrés, el tabaco, la dieta, las infecciones y el ejercicio físico influyen sobre los fenotipos humanos, donde el ejercicio físico confiere un fenotipo más saludable y que mejora el rendimiento (25). Hacer ejercicio físico con regularidad previene muchas enfermedades crónicas, disminuye el riesgo de mortalidad y aumenta la longevidad. Sin embargo, los mecanismos involucrados son poco conocidos. El efecto modulador del ejercicio físico (aeróbico y de resistencia) sobre la expresión génica se conoce desde hace algún tiempo y nos ha proporcionado una comprensión de las respuestas biológicas al ejercicio físico. Los datos de investigaciones emergentes sugieren que las modificaciones epigenéticas son extremadamente importantes tanto para el desarrollo como para la enfermedad en los seres humanos (25).

Así especial atención han recibido aquellas variantes genéticas que puedan influir en la capacidad de adaptación al metabolismo aeróbico como la de los genes que codifican a los factores de transcripción PPAR receptor de peroxisoma-proliferador-activado delta que está involucrado en el metabolismo de los lípidos y glúcidos afectando a la sensibilidad a la insulina y captación de glucosa por los músculos; o los genes que codifican a los factores inducibles por hipoxia, que codifican entre otras la producción de eritropoyetina y la biogénesis mitocondrial, el gen que codifica para el factor nuclear respiratorio NFR2, que condiciona el consumo de oxígeno en deportes de resistencia y protege las neuronas y la barrera hematoencefálica frente al estrés oxidativo y los daños inducidos por procesos inflamatorios; y otros genes involucrados que codifican para los receptores beta2 y beta3 adrenérgicos (ADRP2 y 3), el receptor de la vitamina D, de la óxido nítrico sintasa, etc (26). Respecto al rendimiento muscular, el gen ACTN3 codifica la proteína alfa-actinina-3 componente básico de la contracción de las fibras musculares rápidas en los mamíferos, también relacionado con la sarcopenia; o el gen CK-MM que codifica la isoforma citosólica mus-

cular de la creatina cinasa responsable de la rápida generación de ATP durante la contracción muscular intensa, evitando la fatiga muscular, o el gen de la ECA que se ha relacionado el alelo I con deportes de resistencia como en triatletas, mientras que el alelo D de la ECA se asocia con pruebas de fuerza y potencia y se ha encontrado en nadadores de élite. El potencial humano parece limitado por la similitud de los perfiles poligénicos en los extremos del deporte de élite (26). Estos autores observaron que, tras identificar asociaciones entre 23 polimorfismos genéticos y fenotipos de resistencia humana, se obtuvieron las frecuencias genotípicas típicas de esos polimorfismos. Usando cálculos de probabilidad, encontraron que solo un 0,0005 % de individuos en el mundo tiene la forma preferible de estos 23 polimorfismos. A medida que sigue aumentando el número de variantes de ADN, se ha demostrado que la forma deseable de cada polimorfismo será aún menor (26).

Tal y como se deriva de estos hallazgos, la respuesta y adaptación al ejercicio físico, es muy variable en función de cada individuo (27). Álvarez y col., (2018) observaron que el entrenamiento de fuerza muscular fue capaz de reducir el número de mujeres no respondedoras al ejercicio físico con relación a la resistencia a la insulina (28). Además, un reciente estudio ha mostrado que el entrenamiento de potencia muscular antes y durante el confinamiento por COVID-19, atenuó los efectos de estar sentado, así como disminuyó la discapacidad física y mantuvo la calidad de vida de participantes mayores con diabetes tipo 2 (29). En un reciente estudio piloto en personas mayores entre los factores genéticos implicados en el desarrollo de la sarcopenia, se encontró que la sarcopenia se asoció con los genotipos metilenetetrahidrofolato reductasa, alfa-actinina-3 y factor respiratorio nuclear 2. Además, el efecto combinado de los tres polimorfismos explicó el 39 % de la variación interindividual en el riesgo de sarcopenia. No obstante, son necesarios más estudios dada la alta prevalencia entre la población adulta (30).

9. CONCLUSIONES

En conclusión, hay que destacar que es necesaria la nutrición de precisión (31) y la prescripción de ejercicio físico de forma individualizada (32) así como abordar el reto de aquellas personas que no responden a las intervenciones de dieta, ejercicio físico y/o la combinación de ambos. Se trata de añadir vida a los años, no sólo años a la vida. He dicho.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a los muchos profesionales que me han apoyado y que han compartido conmigo mi trayectoria profesional hasta la fecha, y destacar muy especialmente a:



Prof. Dra. Ascensión Marcos (CSIC)
Prof. Dr. Klaus Pietrzik (Universidad de Bonn, Alemania)
Prof. Dr. Manuel Castillo (Universidad de Granada)
Prof. Dr. Ángel Gutiérrez (Universidad de Granada)
Dña. Laura Barrios (CSIC)
Prof. Dr. Luis Moreno (Universidad de Zaragoza)
Prof. Dr. Ángel Gil (Universidad de Granada)
Dr. Rafael Urrialde (Universidad Complutense de Madrid)
Prof. Dr. Francisco Sánchez Muñiz (Universidad Complutense de Madrid)

A los integrantes de la Red EXERNET y su presidente, Prof. Dr. José Antonio Casajús

A todos los compañeros de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte INEF-UPM, de la que formo parte desde 2004

A los compañeros del Área de Educación Física y Deportiva

A los investigadores y colaboradores del Grupo de investigación ImFINE

A todos ellos, muchas gracias.

10. REFERENCIAS

- González-Gross M, Aparicio-Ugarriza R, Mielgo-Ayuso J, Fuentes-Jiménez F. Nutrición deportiva: desde la fisiología a la práctica. 1ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 2020. Madrid. ISBN: 978-84-9110-603-6.
- Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obes Rev*. 2015 Feb;16 Suppl 1:67-76. doi: 10.1111/obr.12257.
- Cuenca-García M, Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Moreno LA, Patterson E, et al., on behalf of HELENA Study Group. More physically active and leaner adolescents have higher energy intake. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):159-166.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.034.
- Aparicio-Ugarriza R, Luzardo-Socorro R, Palacios G, Bibiloni MM, Julibert A, Tur JA, et al. Impact of physical activity and sedentarism on hydration status and liquid intake in Spanish older adults. The PHYSMED study. *Nutr Hosp*. 2016 Jul 13;33(Suppl 3):309. doi: 10.20960/nh.309.
- Aparicio-Ugarriza R, Luzardo-Socorro R, Palacios G, Bibiloni MM, Argelich E, Tur JA, et al. What is the relationship between physical fitness level and macro- and micronutrient intake in Spanish older adults? *Eur J Nutr*. 2019 Jun;58(4):1579-1590. doi: 10.1007/s00394-018-1696-z.
- Aparicio-Ugarriza R, Díaz ÁE, Palacios G, Bibiloni MM, Julibert A, Tur JA, et al. Association between blood marker analyses regarding physical fitness levels in Spanish older adults: A cross-sectional study from the PHYSMED project. *PLoS One*. 2018 Oct 24;13(10):e0206307. doi: 10.1371/journal.pone.0206307.
- Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):594-9. doi: 10.1093/gerona/61.6.594.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601.
- Coelho-Junior HJ, Calvani R, Picca A, Gonçalves IO, Landi F, Bernabei R, et al. Protein-Related Dietary Parameters and Frailty Status in Older Community-Dwellers across Different Frailty Instruments. *Nutrients*. 2020 Feb 17;12(2):508. doi: 10.3390/nu12020508.
- Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jun 1;8(6):a029769. doi: 10.1101/cshperspect.a029769.
- Moradell A, Navarrete-Villanueva D, Fernández-García ÁI, Marín-Puyalto J, Gómez-Bruton A, Pedrero-Chamizo R, et al. Role of Dietary Intake and Serum 25(OH)D on the Effects of a Multicomponent Exercise Program on Bone Mass and Structure of Frail and Pre-Frail Older Adults. *Nutrients*. 2020 Oct 1;12(10):3016. doi: 10.3390/nu12103016.
- Cruz-Jentoft AJ, Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Feb;132:57-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.007.
- Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Physical activity, diet quality, and mortality among sarcopenic older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr;29(2):257-263. doi: 10.1007/s40520-016-0559-9.
- Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I. Aging and body composition: the sarcopenic obesity in Spain. *Nutr. Hosp*. 2012 Feb; 27(1): 22-30.
- Gomez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E, et al., on behalf of EXERNET Study Group. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obes Rev*. 2011 Aug;12(8):583-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00878.x. Erratum in: *Obes Rev*. 2012 May;13(5):482.
- Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 21;11:332. doi: 10.3389/fendo.2020.00332.
- Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs

- P, *et al.* Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*. 2018 May 12;10(5):605. doi: 10.3390/nu10050605.
18. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLOS ONE*. 2021; 16(2): e0247039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>.
19. Hasan Nand Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019; 7 e7502.
20. Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham L-D, *et al.* Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. 2019 Jul;25(7):1104–9.
21. Bray NW, Pieruccini-Faria F, Barthe R, *et al.* The effect of physical exercise on functional brain network connectivity in older adults with and without cognitive impairment. A systematic review. *Mech Ageing Develop*. 2021 Jun; 111493.
22. Marques-Aleixo I, Beleza J, Arnaldina S, Stevanovic J, Coxito P, Gonçalves I, *et al.* Preventive and therapeutic potential of physical exercise in neurodegenerative diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Mar 10; 34(8): 674–693.
23. Anstey KJ, Cherbuin N, Kim S, McMaster M, D'Este C, Lautenschlager N, *et al.* An Internet-Based Intervention Augmented With a Diet and Physical Activity Consultation to Decrease the Risk of Dementia in At-Risk Adults in a Primary Care Setting: Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020 Sep 24;22(9):e19431. doi: 10.2196/19431.
24. Soci UPR, Melo SFS, Gomes JLP, Silveira AC, Nóbrega C, de Oliveira EM. Exercise Training and Epigenetic Regulation: Multilevel Modification and Regulation of Gene Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1000:281–322. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8_16.
25. Denham J, Marques FZ, O'Brien BJ, Charchar FJ. Exercise: Putting Action into Our Epigenome. *Sports Med*. 2014; 44 (2): 189–209. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0114-1>.
26. Álvarez C, Ramírez-Vélez R, Ramírez-Campillo R, Ito S, Celis-Morales C, García-Hermoso A, *et al.* Interindividual responses to different exercise stimuli among insulin-resistant women. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Sep;28(9):2052–2065. doi: 10.1111/sms.13213.
27. Pickering C, and Kiely J. Understanding personalized training responses: can genetic assessment help?. *Open Sports Scien*. 2017; 10 (1).
28. Brazo-Sayavera J, López-Torres O, Martos-Bermúdez Á, Rodríguez-García L, González-Gross M, Guadalupe-Grau A. Effects of Power Training on Physical Activity, Sitting Time, Disability, and Quality of Life in Older Patients With Type 2 Diabetes During the COVID-19 Confinement. *J Phys Act Health*. 2021 Apr 21;18(6):660–668. doi: 10.1123/jpah.2020-0489.
29. Williams AG, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol*. 2008 Jan 1;586(1):113–21. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141887.
30. Urzi F, Pokorny B and Buzan E. Pilot Study on Genetic Associations With Age-Related Sarcopenia. *Front. Genet*. 2021; 11:615238. doi: 10.3389/fgene.2020.615238.
31. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2017 Aug 22;9(8):913. doi: 10.3390/nu9080913.
32. Herold F, Müller P, Gronwald T and Müller NG. Dose—Response Matters! — A Perspective on the Exercise Prescription in Exercise—Cognition Research. *Front. Psychol*. 2019 Nov 1; 10:2338. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02338.

Si desea citar nuestro artículo:

**Retos en la investigación de la interacción entre
ejercicio y nutrición**

Marcela González Gross

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 395-401

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.03>

GESTIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA

ORPHAN DRUGS PHARMACOTHERAPEUTIC MANAGEMENT IN HOSPITAL PHARMACY

José Luis Poveda Andrés

Director Área Clínica del Medicamento, Jefe de Servicio Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

corresponding author: poveda_josand@gva.es

REVISIÓN

Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia como académico correspondiente.

RESUMEN

El tratamiento adecuado de las enfermedades raras y el uso racional de los medicamentos huérfanos constituye actualmente uno de los retos más importantes para el Sistema Sanitario, y un continuo desafío para los Servicios de Farmacia Hospitalaria. El reducido número de medicamentos huérfanos comercializados, la escasa evidencia sobre su relación beneficio-riesgo y su elevado precio conllevan una elevada incertidumbre en la gestión de estos fármacos. Desde la Farmacia Hospitalaria se pretende trabajar para reducir el grado de incertidumbre asociado a la gestión farmacoterapéutica de las enfermedades raras. Para ello, es preciso trabajar en el conjunto de las etapas que constituyen el proceso farmacoterapéutico y que faciliten, entre otras, la disponibilidad de tratamientos, evitar inequidades, y conseguir los mejores resultados en salud, además de contribuir a la sostenibilidad del sistema. La aportación del farmacéutico de hospital ha sido clave en múltiples etapas del proceso como la evaluación, selección y planificación de medicamentos huérfanos, la adquisición y la gestión farmacoeconómica de medicamentos huérfanos, la elaboración de tratamientos, la dispensación de medicamentos, el seguimiento y optimización de los tratamientos con la aplicación de la farmacocinética clínica o más recientemente el abordaje de prácticas de humanización en la atención al paciente con enfermedades raras.

ABSTRACT

Currently the adequate management of rare diseases and the rational use of orphan drugs constitute one of the most important challenges for the health system, furthermore these constitute a continuous challenge for Hospital Pharmacy Services. Rare diseases and orphan drugs management have high level of uncertainty due to small number of orphan drugs available, limited evidence on their benefit-risk ratio, and orphan drugs high price. The Hospital Pharmacy works to reduce the degree of uncertainty associated with the rare diseases pharmacotherapeutic management. To reach this goal is necessary to work on all the stages that constitute the pharmacotherapeutic process and that facilitate treatments availability, avoid inequalities, and achieve the best health results, and finally to contribute to health system sustainability. The work of the hospital pharmacist has been key in multiple stages of pharmacotherapeutic process such as evaluation, selection and planning of orphan drugs, acquisition and pharmacoeconomic management of orphan drugs, preparation of treatments, dispensing of medicines, monitoring and optimization of treatments by application of clinical pharmacokinetics or, more recently, approach humanization healthcare practices in patients with rare diseases.

Palabras Clave:

Medicamentos huérfanos
Enfermedades raras
Farmacia hospitalaria
Gestión farmacoterapéutica

Keywords:

Orphan drugs
Rare diseases
Hospital pharmacy
Pharmacotherapeutic
management



1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades raras (EERR) engloban un conjunto de trastornos graves, potencialmente mortales, debilitantes o que conllevan una incapacidad crónica y presentan una escasa prevalencia en la población. En la Unión Europea (UE) se definen como aquellas que tienen una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes. Se denomina enfermedad ultra-rara cuando afecta a menos de 1 persona por cada 50.000 habitantes. Aunque se denominan enfermedades minoritarias, la Organización mundial de la Salud (OMS) estima que existen actualmente entre 5.000 y 8.000 EERR, por lo tanto, a pesar de tratarse de enfermedades poco frecuentes de forma aislada, en su conjunto son importantes ya que afectan a alrededor de 25 millones de individuos en los Estados Unidos, unos 30 millones en la UE y a más de 300 millones de personas en todo el mundo. En España cerca de 3 millones de ciudadanos se ven afectados por alguna EERR (1).

En el ámbito asistencial y social los pacientes con EERR tienen que lidiar con numerosas dificultades: falta de información y conocimiento científico, falta de datos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad, dispersión geográfica de los pacientes afectados por la misma patología, demora en el diagnóstico, falta de centros de referencia y tratamientos autorizados, en el caso de existir tratamientos autorizados existencia de desigualdades en el acceso a esos tratamientos, falta de atención integral y problemas de integración social escolar y laboral (1,2).

Para los sistemas de salud, clásicamente orientados al cuidado de las enfermedades de alta prevalencia, las EERR suponen un desafío debido a la complejidad de estas enfermedades, los nuevos hallazgos biotecnológicos y las demandas específicas que presenta este colectivo de pacientes.

2. MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los medicamentos huérfanos (MMHH) son aquellos destinados a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una EERR o ultra-rara y cuya comercialización resulta poco probable sin incentivos adicionales (3).

El desarrollo de MMHH tiene dificultades particulares debidas al escaso conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la falta de modelos preclínicos específicos, el infradiagnóstico, el reducido número de expertos clínicos y la dificultad en realizar ensayos clínicos por el reducido tamaño muestral o la falta de variables clínicas validadas, lo que aumenta la inversión necesaria para el desarrollo de un nuevo medicamento y la incertidumbre asociada a su

efectividad. Además, la Industria debe generar suficientes beneficios para justificar la inversión realizada con ventas a un número muy reducido de pacientes antes de que expire la correspondiente patente.

Tratar de salvar estas dificultades y apoyar el desarrollo de MMHH, ha llevado a los diferentes países a establecer estímulos y políticas que fomenten la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos para EERR. Estados Unidos fue el primer país en desarrollar políticas al respecto. En 1983 promulgó la Ley de Medicamentos Huérfanos, que incluía exclusividad de mercado durante 7 años, ayudas para la realización de ensayos clínicos y exención de tasas para actividades reguladoras que se ofrecían a las compañías farmacéuticas para la puesta en marcha de programas de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos para EERR. Además de incentivos económicos, también se les ofrecía protocolos de asistencia, acceso a subvenciones específicas y asesoramiento para el desarrollo (4). Posteriormente, en el año 2000, en Europa se aprobó el Reglamento nº 141/2000, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos, que además de fijar el procedimiento para declarar un fármaco como MMHH, estableció incentivos para fomentar la investigación, desarrollo y comercialización de dichos fármacos. La concesión de la designación huérfana permite inscribir el medicamento en el «Registro comunitario de medicamentos huérfanos» y conlleva importantes incentivos recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1 . Incentivos regulatorios para el desarrollo de MMHH

- Asistencia por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la elaboración de protocolos de investigación.
- Procedimiento centralizado de autorización
- Reducción del 50% de las tasas para las solicitudes
- Exclusividad del mercado durante 10 años en caso de que se apruebe el medicamento
- Posibilidad de alargar dos años el periodo de exclusividad si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA
- Facilidad para acceder a financiación pública para la investigación
- Incentivos adicionales para pequeñas y medianas empresas.

Los incentivos regulatorios han obtenido resultados positivos, observándose desde su incorporación un incremento en el número de peticiones y de designaciones de MMHH. En el último informe de la EMA, correspondiente al periodo 2000-2020, de las 3.678 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos recibidas, el 64,8 % obtuvo una opinión favorable del Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (COMP) (5). Sin embargo, la designación de un medicamento como huérfano es sólo un paso preliminar y no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia y seguridad. Para la concesión de la autorización de comercialización deben realizarse los ensayos clínicos pertinentes, como en cualquier otro medicamento. Por último, antes de que un MMHH esté disponible para los pacientes, el medicamento debe pasar por los organismos administrativos de cada país para gestionar su puesta en el mercado (condiciones de financiación y precio). Por tanto, un MMHH sólo es accesible cuando está comercializado y financiado.

De manera general se puede afirmar que características principales de los MMHH son su elevada incertidumbre sobre la relación beneficio-riesgo y su elevado coste. La incertidumbre en la relación beneficio-riesgo es consecuencia del diseño y las características de los ensayos clínicos. Alglucerasa, primer fármaco para terapia enzimática sustitutiva para la enfermedad de Gaucher, fue autorizado en 1998 por la Food and Drug Administration (FDA), en base a los resultados de un único ensayo clínico abierto sin grupo comparador, que incluyó únicamente 12 pacientes con un seguimiento de 9 meses (6). En el ámbito de la oncología, ya de por sí, con elevada incertidumbre, los ensayos clínicos de MMHH, en comparación con los medicamentos no designados como huérfanos, presentan menor reclutamiento, mayor utilización de diseños no aleatorizados ni enmascarados y menor utilización de variables finales de resultado (7). Respecto al elevado coste, en el entorno europeo, el gasto de MMHH se situaría, según las últimas publicaciones, en el 7,2% del coste farmacéutico total y los costes medios anuales por paciente de este tipo de tratamientos oscilan entre 27.811 y 1.647.627 euros (8,9).

Las características anteriormente descritas conllevan serias dificultades en la toma de decisiones a nivel de la autorización centralizada por la EMA, su posterior autorización de comercialización en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la resolución de financiación por parte del Ministerio de Sanidad. De las designaciones de MMHH concedidas desde el año 2000 (aproximadamente 2.380) solo se han autorizado 224 medicamentos huérfanos (8,7%): 190 medicamento de nueva autorización y 34 medicamentos ya autorizados con nueva indicación huérfana. Según los últimos datos (31 de diciembre de 2020) en Europa se dispone de un total de 116 MMHH autorizados con designación huérfana vigente. De estos 116 MMHH, 99 (85%) han adquirido código nacional en España, 51 (44%) disponen de autorización de co-

mercialización en nuestro país y sólo 46 (40%) están financiados por el Sistema Nacional de Salud. Concretamente en el año 2020, de los 18 MMHH autorizados por la EMA se financiaron 5 (10). A nivel autonómico existe la posibilidad de ampliar la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia para aquellos medicamentos no incluidos en la financiación del SNS, sin embargo, esta ampliación no es posible si existe, de manera expresa, una resolución de no financiación.

Los tiempos de espera para lograr la financiación pública son otro gran escollo en el acceso a los MMHH. En 2003 la media de tiempo desde la autorización de la EMA hasta la resolución de financiación era de 25 meses. En los últimos años, este tiempo se había reducido considerablemente hasta mantenerse alrededor de los 12-13 meses. Sin embargo, este pasado año 2020, el tiempo promedio aumentó 19 meses alcanzando los 33,1 meses de media. Y la tendencia es similar para algunos de los 53 medicamentos que están pendientes de financiación positiva a fecha 31 de diciembre de 2020; un 54% de los mismos lleva más de 3 años esperando decisión de financiación (10,11).

3. GESTIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Las funciones y responsabilidades de los Servicios de Farmacia Hospitalaria están recogidas en el marco regulatorio nacional correspondiente y también en diferentes normas legislativas autonómicas (12,13). En el ejercicio de sus funciones de acuerdo a la legislación vigente, los Servicios de Farmacia tienen un largo recorrido en el manejo de las características principales de las MMHH señaladas anteriormente: la incertidumbre en la relación beneficio-riesgo y elevado impacto económico que conllevan. Las actividades y funciones realizadas en el ámbito de los MMHH y las EERR se recogen en la Tabla 2 y se desarrollan a continuación.

Tabla 2. Actividades y funciones realizadas por los Servicios de Farmacia Hospitalaria en el ámbito de los MMHH y las EERR
• Evaluación, selección y planificación.
• Gestión farmacoeconómica
• Adquisición de medicamentos
• Elaboración de medicamentos
• Dispensación de tratamientos
• Seguimiento de pacientes
• Humanización



3.1. Evaluación, selección y planificación

El proceso de evaluación y selección de medicamentos en los hospitales es un proceso clave y estratégico y a la vez es una tarea multidisciplinar y participativa en la que intervienen distintos profesionales. Esta tarea se lleva a cabo en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT). La CFT es una comisión clínica hospitalaria que actúa como órgano de asesoramiento, consulta, coordinación e información relacionada con los medicamentos en el hospital. Debe constituirse como una asesoría que, tanto de forma pasiva (respuesta a solicitudes de inclusión/exclusión de medicamentos de la guía farmacoterapéutica) como de forma activa (criterios explícitos de utilización de medicamentos, boletines de difusión periódica sobre información de medicamentos, etc.) incremente la calidad del uso de los medicamentos y el conocimiento de los mismos por parte de los profesionales sanitarios de un centro hospitalario. Se considera una comisión asesora de la Dirección del hospital y es una estructura bien asentada en la mayoría de países europeos, con una alta homogeneidad en cuanto a su composición, funcionamiento y herramientas de evaluación, donde destaca la participación universal de los farmacéuticos de hospital (14-16). Las actividades del farmacéutico hospitalario en el seno de esta comisión se dirigen a la búsqueda de información, la evaluación crítica de la literatura, el análisis comparativo de las alternativas terapéuticas, la evaluación de la seguridad y la realización de estudios de farmacoeconomía. Afortunadamente en el ejercicio de esta actividad los farmacéuticos de hospital cuentan con diferentes herramientas de ayuda. Una de estas herramientas es el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Para evitar una evaluación redundante con el consecuente consumo de recursos y la generación de inequidades en el sistema, el Ministerio de Sanidad instauró en 2013 los IPT que condensan en un único informe, reconocible por todo el SNS, la evidencia científica sobre un nuevo medicamento. En la elaboración de estos informes participan representantes de las 17 comunidades autónomas, de la AEMPS y del Ministerio de Sanidad. Desde 2013 se han publicado más de 300 informes, casi un tercio son de MMHH (17).

Otro elemento de apoyo importante en la evaluación y selección de medicamentos es el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) fundado en el seno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el año 2005. Este grupo surge como respuesta a la necesidad de una mayor coordinación y colaboración horizontal entre los hospitales, proporcionando una metodología común de evaluación de medicamentos, que garantice la toma de decisiones de calidad en el marco del sistema de salud. Los instrumentos metodológicos, los modelos de evaluación y el resultado de este grupo de trabajo se encuentran disponibles en la página web

de la SEFH. Actualmente se dispone de 1.150 informes elaborados por distintos hospitales o mediante un sistema colaborativo siguiendo el modelo GENESIS. Igualmente se puede acceder y descargar el programa Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE.4), que consiste en un conjunto de herramientas para facilitar la realización de informes de evaluación de forma ordenada y sistemática (18). Sin embargo, a pesar de disponer de estas herramientas que ayudan a fijar el valor terapéutico de los medicamentos, la evaluación y selección de MMHH plantea numerosas dificultades. Ya en 2016, el Instituto Carlos III, en el documento Criterios de Financiación y Reembolso de los Medicamentos huérfanos señalaba que los criterios de coste-efectividad no deben ser los únicos utilizados para justificar la financiación de un MMHH y que la mayor parte de los países desarrollados basan la financiación de los medicamentos huérfanos en ciertos criterios adicionales, con el fin de acelerar el acceso a los mismos por parte de los pacientes (19). Además, a diferencia de otros países, en España no existe un umbral de eficiencia, es decir, no existe un umbral de coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) que refleje la disponibilidad a pagar por la sociedad por cada AVAC ganado con las diferentes terapias.

Según el Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la inclusión de medicamentos en la financiación del SNS se realiza teniendo en cuenta distintos criterios generales, objetivos y publicados. Estos criterios son la gravedad, duración y secuelas de la enfermedad, las necesidades específicas de ciertos colectivos, el valor terapéutico y social del medicamento y su relación coste-efectividad, la racionalización del gasto público, la disponibilidad de alternativas y el grado de innovación (12). Por tanto, el propio marco legislativo invita a la utilización de un análisis multicriterio. Muchos de los criterios recogidos en la ley parecen perfectamente alineados hacia un impacto positivo en el acceso a MMHH, sin embargo, muchas veces el impacto de la relación coste-efectividad, la importancia de la racionalización del gasto público y el control publicitario pueden conllevar a resoluciones negativas.

En este sentido, el grupo de trabajo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de la SEFH (Orpha-SEFH) lleva tiempo trabajando en el desarrollo de herramientas que apoyen a los decisores tanto a nivel macro (MSSI), meso (CC.AA) y micro (hospitales), en la evaluación y determinación del valor terapéutico de los MMHH. En este contexto, el Análisis de Decisión Multicriterio (ADMC) se propone como una nueva herramienta que puede aportar congruencia y transparencia a la hora de la evaluación para decidir la financiación y el acceso a fármacos nuevos. A nivel nacional, existen limitadas experiencias en las que el ADCM se utilice para



determinar la contribución de valor de un medicamento desde una perspectiva holística (20,21). El ADCM desarrollado por el grupo de trabajo, incorpora a las evaluaciones tradicionales de eficacia, seguridad y coste, aspectos sobre las necesidades no cubiertas, criterios de calidad de vida y de gravedad de la enfermedad, valor de costes indirectos, criterios sobre la calidad de la evidencia científica y la asequibilidad (22). De forma muy resumida, el flujo de trabajo del grupo Orpha-SEFH para la realización del ADCM de MMHH se inicia cuando la EMA autoriza un medicamento. A partir de entonces empieza un trabajo colaborativo en el que se elabora una matriz de evidencia que es puntuada, analizada y debatida por todos los miembros del grupo, obteniéndose como resultado la emisión un informe de evaluación y posicionamiento del MMHH que se pone a disposición pública en la web del grupo y se difunde en medios científicos a través de la publicación en revistas científicas (23,24).

La segunda herramienta metodológica desarrollada por el grupo de trabajo Orpha-SEFH es el Horizon scanning de MMHH. Horizon Scanning se define como un examen sistemático de la información para identificar posibles amenazas, riesgos, problemas emergentes, tendencias potenciales, oportunidades o nuevas tecnologías que podrían afectar a un área de interés. La identificación de todas ellas ayuda a los equipos a planificar el futuro aprovechando tales desarrollos y estando mejor preparados para cuando ocurran (25). En el área de las innovaciones terapéuticas, se están desarrollando diferentes programas Horizon Scanning en Europa y tanto los sistemas de salud de Reino Unido como el italiano hace tiempo que vienen utilizando esta herramienta eficiente para el apoyo a la toma de decisiones y uso racional de los recursos disponibles (26,27). A nivel nacional, en 2018 el Ministerio de Sanidad propuso el Horizon Scanning, como una de las seis líneas estratégicas para favorecer el acceso a la innovación terapéutica. El grupo Orpha-SEFH publicó en febrero del 2020 el primer informe Horizon Scanning de MMHH con el objetivo de conocer la innovación que podría ser introducida en el SNS a corto y medio plazo y colaborar en la planificación de los recursos necesarios. Además, disponer de esta información en términos de valor es vital para una toma de decisiones que debe ser rápida tanto en la evaluación, como en la decisión de la financiación pública en el SNS. Debido a la generación constante de información sobre solicitudes de autorización de MMHH, estos informes se actualizan periódicamente. En el último informe publicado en diciembre de 2020, se identificaron un total de 82 nuevas moléculas (además de 3 MMHH que se encuentran en estudio de financiación con propuesta de resolución de precio negativo) y 4 nuevas indicaciones que están por llegar al mercado español (28).

3.2. Gestión farmacoeconómica

La farmacoeconomía afronta un reto de difícil manejo en el campo de los MMHH. La elevada incertidumbre debido a los resultados clínicos de los MMHH y al potencial impacto presupuestario final debe reconocerse en la asignación de precios y precisa nuevos modelos de financiación. Este nuevo modelo son los acuerdos de riesgo compartido (ARC). Este tipo de acuerdos son mecanismos de reembolso que facilitan el acceso a los fármacos sobre los que existe falta de evidencia sobre sus resultados clínicos y/o financiero, de manera que se vincula el precio de una innovación terapéutica con una serie de variables asociadas, objetivos y resultados. Los ARC se clasifican en acuerdos financieros y acuerdos basados en resultados. Entre los ARC financieros destacan los descuentos y los acuerdos precio/volumen, siendo los más utilizados por su sencillez. Los acuerdos que fijan límites de utilización (uso, tiempo o coste) como los techos de gasto o aquellos en los que la industria financia el inicio del tratamiento vinculándose su continuidad a determinadas condiciones, tienen por objetivo reducir la incertidumbre presupuestaria. Por su parte, los acuerdos basados en resultados pretenden acotar el riesgo derivado de financiar casos de pacientes que no responden al tratamiento y que no podrían haber sido identificados previamente. Bajo un esquema «no cure, no pay», si el medicamento no logra curar, aliviar o reducir los síntomas como estaba previsto, el fabricante debe devolver el pago recibido o parte del mismo. En este grupo también encontramos los acuerdos de cobertura condicional hasta la disposición mayor evidencia del fármaco en cuestión (29).

En Europa se están utilizando cada vez más los ARC para gestionar los aspectos de la incertidumbre asociados con la introducción de los MMHH en el sistema sanitario. Italia es el país con mayor número de esquemas y los antineoplásicos son los MMHH más prevalentes en los acuerdos, siendo la mitad acuerdos financieros, y el resto basados en resultados clínicos (30). La primera experiencia publicada de pago por resultados clínicos en MMHH en España fue la realizada en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que inició un programa de riesgo compartido en 2012 para la adquisición del tratamiento de EERR de depósito lisosomal donde se incluyeron 8 pacientes (4 con enfermedad de Hurler, 2 con Pompe y 2 con Gaucher). Tras analizar las variables y criterios de respuesta definidos, todos los pacientes presentaron efectividad plena tras 2 o 3 años de seguimiento, por tanto dada la efectividad alcanzada, el hospital realizó el pago íntegro a los laboratorios farmacéuticos de todos los tratamientos administrados (31). Aunque el impacto económico fue limitado, el mayor logro fue reducir la brecha de conocimiento entre eficacia y efectividad constatando que las terapias administradas mostraron los beneficios óptimos por los que está dispuesto a pagar el financiador.



La principal dificultad para la aplicación generalizada de los ARC es la deficiencia de registros de resultados en salud. Para tratar de salvar esa dificultad el Ministerio de Sanidad lanzó en noviembre de 2019 el programa VALTERMED, acrónimo de VALor TE-Rapéutico de los MEDicamentos. Este programa consiste en un sistema de información corporativo del SNS para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos que se utilizan en España. El objetivo principal del programa es disponer de información óptima para la adecuada toma de decisiones en la gestión macro, meso y micro de la prestación farmacéutica, en las distintas etapas del ciclo del medicamento. El alcance prioritario de VALTERMED son los medicamentos de alto impacto sanitario y económico, por tanto es un nicho adecuado para los MMHH (32). El primer medicamento incluido en VALTERMED fue tisagenlecleucel (Kymriah®), una terapia Cart-T. El ARC publicado consistía en el reembolso en dos etapas: un primer pago de 52% del coste en el momento del tratamiento y un segundo pago del 48% restante, a los 18 meses, si el paciente ha logrado y mantenido una respuesta completa al tratamiento. Posteriormente se han incorporado otros MMHH en el programa. Pese a los logros y ventajas de estos acuerdos y programas, todavía existen numerosas barreras para su implantación como las reticencias o la dificultad de establecer contratos de confidencialidad con la industria farmacéutica, la complejidad para definir las variables clínicas de eficacia o los recursos necesarios para implantarlos, entre ellos estructuras y sistemas de información.

Sin duda uno de los elementos que más ha contribuido a la incorporación de innovaciones terapéuticas en la práctica clínica es la comercialización de medicamentos genéricos y medicamentos biosimilares. En el ámbito de las EERR y los MMHH no ha sido diferente. A fecha de diciembre de 2020, 47 medicamentos con designación huérfana habían vencido su periodo de exclusividad de 10 años. De estos 47, únicamente 13 tienen genérico comercializado en España (33). Miglustat, indicado para la enfermedad de Gaucher, fue el primer genérico de un MMHH. Este genérico se comercializó en 2014 un 38% más barato que su homólogo de referencia. Actualmente la competencia de mercado ha hecho que ambos medicamentos (genérico y de referencia) se comercialicen al mismo precio. Por lo tanto, la incorporación de genéricos y biosimilares es una opción muy interesante que contribuye a la sostenibilidad en este tipo de terapias de tan elevado coste.

3.3. Adquisición de MMHH

Los MMHH son, en su mayoría, medicamentos de uso hospitalario y por tanto la responsabilidad de su adquisición recae en los Servicio de Farmacia Hospitalaria. El cauce habitual de adquisición de MMHH autorizados, comercializados y financiados por el SNS es la compra a los laboratorios farmacéuticos. Sin embargo, es

muy frecuente encontrarse con la necesidad de adquirir medicamentos para EERR que no pueden conseguirse mediante los cauces habituales. En esta situación es necesario recurrir a vías alternativas de adquisición que permitan garantizar el tratamiento de los pacientes: los ensayos clínicos y la gestión de medicamentos en situaciones especiales.

Cuando el paciente no tiene alternativas terapéuticas, la inclusión en un ensayo clínico es la opción más conveniente, siempre y cuando el paciente de su consentimiento. En abril de 2021 en Europa estaban registrados 19.831 ensayos clínicos, de ellos 1253 eran ensayos clínicos con medicamentos con designación huérfana. España, en la mismas fechas estaban registrados 6.257 ensayos clínicos de los cuales 635 eran con MMHH.

La legislación española considera a los Medicamentos en situaciones especiales cuando su uso se engloba en alguno de los siguientes supuestos (34):

- a) Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Se trata de un uso de medicamentos en investigación al margen del ensayo clínico.
- b) Medicamentos no autorizados en España (extranjeros): utilización de medicamentos autorizados en otros países, pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación. Muchos de los MMHH deben de ser tramitados como medicamentos extranjeros ya que, en España, una vez autorizados por la EMA, debe realizarse el proceso de fijación de precio y acuerdo de financiación por el SNS, lo que demora su disponibilidad en el mercado nacional.
- c) Uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas: utilización de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. También conocidos como medicamentos fuera de ficha técnica u "off label".

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria deben de tramitar el uso de los medicamentos en situaciones especiales a través de la AEMPS. Esta solicitud requiere adjuntar documentación clínica que justifique la necesidad de uso, la evidencia científica que apoye la solicitud y el consentimiento informado del paciente. En un hospital terciario y de referencia para numerosas patologías como el Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia en el año 2020 se tramitaron 2.087 solicitudes de medicamentos en situaciones especiales que permitieron el acceso al tratamiento a más de 1.100 pacientes.

3.4. Elaboración de medicamentos

Ante la falta de comercialización de medicamentos o la existencia de problemas de disponibilidad, bien por problemas puntuales de suministro, o bien porque deja de comercializarse por falta de rentabilidad, la formulación magistral, pretende cubrir las necesidades de los pacientes. Por otra parte, las presentaciones disponibles de los medicamentos comercializados no siempre se encuentran listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades de todos los pacientes. En esas situaciones se debe recurrir a la preparación de medicamentos adaptados a la situación clínica, de tal forma que puedan ser administrados en las dosis precisas y durante un periodo de tiempo determinado según los requerimientos individuales. En España, en el marco del uso racional del medicamento, la responsabilidad técnica de la preparación de medicamentos en los hospitales recae sobre los Servicios de Farmacia, pudiéndose realizarse fuera del Servicio de Farmacia preparaciones extemporáneas de bajo riesgo (p.ej., reconstitución de medicamentos). Las actividades desarrolladas en los Servicios de Farmacia que permiten adaptar la presentación de los medicamentos a las necesidades individuales de los pacientes son la formulación magistral y el acondicionamiento (12,35).

En el ámbito de las EERR, debido a los problemas de acceso a nuevos tratamientos, especialmente por el limitado número de fármacos comercializados, las fórmulas magistrales son, en ocasiones, la única alternativa para tratar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La necesidad de elaboración de medicamentos es aún más importante en la población pediátrica dado que una gran parte de las EERR (alrededor del 50%) afecta a la población pediátrica, por lo que una vez solucionada la adquisición del medicamento es muy probable que se necesiten dosificaciones o formas farmacéuticas distintas de la original, o bien que sea necesario acondicionar la materia prima para que se adapte mejor a las características del paciente (36). Los profesionales de la Farmacia Hospitalaria, conocedores de la dificultad de la elaboración y validación de una fórmula magistral, han trabajado de manera colaborativa a través de la SEFH en la creación de una base de datos on-line de fórmulas magistrales elaboradas para EERR. La base de datos compartida por los Servicios de Farmacia de todo el territorio español contiene actualmente 175 fórmulas magistrales para un total de 119 EERR.

Respecto al acondicionamiento, un gran número de MMHH se elabora de manera centralizada en el Servicio de Farmacia. Cabe destacar que muchos de los fármacos utilizados son extranjeros y no están etiquetados, ni contienen instrucciones en castellano, por lo que su preparación estandarizada y dispensación lista para administrar facilita la administración y previene errores. En el año 2020 la elaboración centralizada de tratamientos en el

Servicio de Farmacia Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia supuso la preparación de más de 70.000 tratamientos. Entre estas preparaciones se encuentran 47 MMHH.

Recientemente a las actividades de elaboración de medicamentos (formulación magistral y acondicionamiento) se ha incorporado la oportunidad de elaborar terapias avanzadas. Las terapias avanzadas son medicamentos altamente innovadores que se basan en el uso de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) para prevenir o tratar diversas enfermedades. Los medicamentos de terapia avanzada se rigen por un Reglamento Europeo que establece que su autorización debe seguir el procedimiento centralizado. Sin embargo, el propio reglamento establece una exención, la denominada exención hospitalaria. La traducción legal de esta exención hospitalaria en España se recoge en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial y que posibilita la fabricación hospitalaria de terapias avanzadas. Esta fabricación requiere la "autorización de uso" de la AEMPS, que garantiza que el medicamento autorizado satisface las garantías exigibles referentes a su calidad, seguridad, eficacia, identificación e información y se circunscribe la utilización del medicamento a la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso. Por tanto, no se trata de una autorización de comercialización sino de una autorización de uso en un centro específico (37,38). La fabricación de terapias avanzadas, requiere además el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación (GMP, de sus siglas en inglés) que deben ser certificadas por la AEMPS (39). Ya existen ejemplos de autorizaciones concedidas, uno de ellos es el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que dispone de autorización para fabricar linfocitos T INFgamma+ específicos para los virus de citomegalovirus, Epstein-Barr y adenovirus destinados a tratar a pacientes onco-hematológicos con reactivación vírica consecuencia de sus bajas defensas, por ejemplo, tras trasplante hematopoyético.

3.5. Dispensación de MMHH

La dispensación y distribución de los medicamentos es una de las responsabilidades legales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Este proceso debe realizarse garantizando la calidad de los medicamentos y la cobertura de las necesidades (12). En los pacientes hospitalizados la medicación se distribuye principalmente a través de un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria (SDMDU). El término "dosis unitarias" se refiere a la dosis concreta que un paciente determinado recibe en el momento de la administración. Por tanto, el SDMDU es un sistema para hacer llegar la medicación a pacientes hospitalizados en el que, previa validación de la prescripción médica por parte del far-



macéutico, se dispensan las dosis de medicamento necesarias para cada paciente, acondicionadas de forma unitaria y debidamente identificadas (40). Para poner en contexto la actividad que supone un SDMDU, en un hospital terciario de 1000 camas de hospitalización como el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, en el año 2020 se revisaron un total de 156.370 prescripciones médicas, correspondiente a 48.020 pacientes y un total de 4.228.776 dosis unitarias dispensadas.

Algunas EERR pueden presentar en su debut o en curso evolutivo síntomas agudos que comprometen la vida de los pacientes y requieren tratamiento urgente. En estos casos se requiere disponer en los Servicios de Farmacia Hospitalaria la medicación necesaria de forma urgente para reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes. Es el caso de los errores congénitos del metabolismo (ECM), un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias metabólicas caracterizadas por su gran diversidad, y que en su conjunto presentan una incidencia nada desdeñable, llegando en algunas unidades de cuidados intensivos pediátricos a representar el 2,2% de los pacientes atendidos (41). Por todo ello, en los hospitales que son centros, servicios o unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud de metabolopatías es requisito indispensable contar con un botiquín de urgencias disponible durante las 24h, ubicado en el Servicio de Farmacia, encaminado a paliar los signos y síntomas más comunes de los ECM con la máxima rapidez. El botiquín debe contener las siguientes familias de medicamentos: agentes quelantes, fármacos que tratan la deficiencia enzimática, suplementos enzimáticos utilizados como análogos o cofactores y otros más específicos de cada patología. El número de unidades de cada medicamento en estos botiquines suele ser reducido, pero su reposición debe ser rigurosa, tanto tras su utilización como en el caso de caducidad, teniendo en cuenta que muchas veces el tiempo necesario para conseguir los fármacos es más dilatado de lo deseable especialmente en el caso de los medicamentos extranjeros o aquellos que requieren formulación magistral estéril. Dado que los medicamentos indicados y comercializados para tratar los ECM son escasos, para dar cobertura a estos pacientes muchas veces es necesario recurrir a las vías de adquisición alternativas anteriormente explicadas.

La dispensación de medicamentos a pacientes no hospitalizados que no se administran el tratamiento en el hospital se realiza desde la Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE). En estas unidades, los farmacéuticos, o el personal bajo su supervisión, proporcionan al paciente medicamentos indicados y prescritos por el médico, que por sus características o por necesitar un especial seguimiento sólo se dispensan en la farmacia del hospital. La mayoría de los MMHH se encuentran en alguno de los grupos de medicamentos de dispensación hospitalaria (medica-

mentos de uso hospitalario, algunos medicamentos de diagnóstico hospitalario, medicamentos extranjeros y formulaciones magistrales que no se pueden elaborar en las farmacias comunitarias). En los últimos años, debido al aumento de la esperanza de vida, a la cronificación de muchas enfermedades y al incremento de medicamentos de dispensación hospitalaria, se ha producido un aumento importante en el número de pacientes atendidos en las UFPEs. Para entender la magnitud esta actividad en un Servicio de Farmacia, la Hospital Universitari i Politècnic La Fe en 2020 atendió a 12.312 pacientes, llevando a cabo más de 100.000 dispensaciones. Actualmente en esta unidad se dispensan 67 MMHH a diferentes pacientes.

Tras la declaración del estado de alarma el 14 de Marzo de 2020 debido a la crisis sanitaria ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, las UFPEs de la mayoría de los Servicios de Farmacia se adaptaron a esta nueva situación desarrollando procedimientos para enviar la medicación a toda la población susceptible de beneficiarse del proceso y elaboraron procedimientos de Atención Farmacéutica no presencial para garantizar la continuidad de la prestación farmacéutica con todas las garantías de efectividad, seguridad y adherencia (42,43). Entre los meses de abril y diciembre de 2020, para poder dar cobertura asistencial a los pacientes y reducir el riesgo que suponía la asistencia a un centro sanitario, desde Hospital Universitari i Politècnic La Fe se incluyeron en el programa de telefarmacia y dispensación a domicilio a más de 2.700 pacientes y se realizaron más de 9.000 dispensaciones.

3.6. Seguimiento de pacientes

El seguimiento farmacoterapéutico, es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (44).

Una de las actividades que engloba el seguimiento farmacoterapéutico es la monitorización farmacocinética que permite la individualización de los tratamientos. Algunos de los medicamentos que más habitualmente se monitorizan son antibióticos, antiepilépticos e inmunosupresores. En el ámbito de las EERR y los MMHH destaca la monitorización farmacocinética en la hemofilia A y B. La hemofilia A y la B se deben a la deficiencia cuantitativa del factor VIII y factor IX, respectivamente. En ambos casos, el déficit de estos factores, fundamentales para una correcta hemostasia, conlleva una mayor predisposición al sangrado. El tratamiento de estas patologías consiste en la suplementación con factores de origen



plasmático o recombinante y tiene un elevado impacto económico para el sistema nacional de salud. Las utilidades de la monitorización farmacocinética en este grupo de pacientes se centran en conocer el perfil farmacocinético individual, personalizar los tratamientos en función del perfil farmacocinético, mejorar el control de sangrados y la adherencia y desarrollar modelos poblacionales.

En los últimos años se ha promovido el empleo de la profilaxis guiada por farmacocinética que consiste en la individualización de profilaxis basada en el perfil farmacocinético individual, con el objetivo de mantener los niveles plasmáticos adecuados que eviten la aparición de sangrados espontáneos y adaptar las infusiones a los momentos de mayor actividad física. Los principales parámetros farmacocinéticos que se deben identificar son (45):

- a) *Semivida plasmática* ($t_{1/2}$): Los pacientes con una semivida corta están expuestos a mayores periodos con niveles plasmáticos < 1 UI/dl, lo que aumenta el riesgo de sangrado.
- b) *Concentración máxima* (C_{max}) o nivel pico: Los pacientes con C_{max} altas se previenen frente al desarrollo de sangrados traumáticos o relacionados con el ejercicio.
- c) *Concentración mínima* (C_{min}) o nivel valle: Tener niveles valle adecuados previene frente a la aparición de sangrados espontáneos.
- d) *Área bajo la curva* (AUC): Tener un AUC elevado previene frente a la aparición de sangrados subclínicos y permite maximizar la ventana de protección.

Para el desarrollo de los modelos bayesianos poblacionales se han utilizado diferentes herramientas: NONMEM®, myPKFIT® y WAPPS Hemo®. NONMEM® se puede utilizar para todos los factores, pero tiene un manejo complejo y requiere un nivel elevado de conocimiento del programa. myPKFIT® es una herramienta ligada a un app que permite una estimación inmediata específica para dos factores de coagulación teniendo en cuenta covariables como la edad, el peso o el factor de Von Willebrand. WAPPS Hemo® ha sido desarrollada independiente de la industria farmacéutica y permite la estimación en 24h de todos los factores aplicando covariables como la edad, el peso, la altura, grupo sanguíneo o el factor de Von Willebrand. Además esta herramienta se puede ligar a diferentes apps (myWAPPS, florio, Haemoassist) (46,47).

La Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia en colaboración con el Servicio de Farmacia lleva 4 años empleando la profilaxis guiada por farmacocinética con 18 tipos de factores. En este periodo se han realizado más de 450 estudios farmacocinéticos de más de 250 pacientes, incluidos pacientes derivados de otros hospitales, además de prestar asesoramiento a otros hospitales tanto nacionales como internacionales. La experiencia en la práctica clínica de la profilaxis

guiada por farmacocinética poblacional ha permitido facilitar el uso de forma práctica, al requerir menor número de muestras; mejorar el ajuste individual de dosis y frecuencia ante cambios en el tratamiento (*switch*), ya sea por otro factor de vida media estándar o por un factor de vida media extendida; detectar sangrados relacionados con la farmacocinética, por ejemplo baja $t_{1/2}$; mejorar la educación a los pacientes, con impacto en la adherencia y potenciar la reducción de costes al administrar solo las dosis de medicamentos necesarias y prevenir costes derivados de estancias hospitalarias por episodios hemorrágicos. Pese a los beneficios de esta actividad su implantación genera algunas dificultades como la escasa disponibilidad de modelos poblacionales para todos los factores y subgrupos de pacientes, falta de conocimiento sobre covariables poco estudiadas que pueden influir y la necesidad de validar los tiempos de muestreo, los métodos de análisis y la población original (48,49).

Otra actividad incorporada al seguimiento de los pacientes es la salud digital. La Salud Digital es el concepto que incorpora las tecnologías de información y la comunicación (TIC) a productos, servicios y procesos de atención sanitaria, así como a las organizaciones o instituciones que pueden mejorar la salud y bienestar de los ciudadanos. La UFPE del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) ha desarrollado una estrategia 2.0 plenamente centrada en los ciudadanos y pacientes y consta de un blog, una página de Facebook, una cuenta en Twitter, canal de YouTube, una cuenta de Pinterest, un semanario digital y un portal para empoderamiento y formación de ciudadanos y pacientes en farmacoterapia y uso de los medicamentos: eDruida. Todas estas herramientas 2.0 han contribuido a un mejor seguimiento de los pacientes, a un incremento de la relación profesional sanitario-paciente, a desarrollar programas educativos para pacientes y a tener mayor un feed-back con los pacientes.

Entre las herramientas 2.0 (webs repositorios y apps), en el entorno de las EERR destaca el desarrollo de apps de utilidad para pacientes con Hemofilia. La adherencia al tratamiento y el correcto control de los episodios hemorrágicos son dos de los retos más destacados para las personas que conviven con la hemofilia. Para facilitar ambos desafíos, se han desarrollado diferentes apps como Haemoassist®, myPKFIT®, myWAPPS® o Florio®. El uso de estas TICs ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento profiláctico y tener un impacto positivo en la calidad de vida y percepción de enfermedad, así como en la estabilización de artropatías articulares (50). Además la comunicación y colaboración entre profesionales y pacientes a través de estas apps ha permitido el desarrollo de la profilaxis dirigida por farmacocinética, con resultados muy positivos en la calidad de vida de los pacientes y una reducción de los costes sanitarios.



3.7. Humanización de los servicios de farmacia

Como en el resto de profesiones sanitarias, el humanismo es un pilar fundamental de la profesión farmacéutica. Por tanto, por este motivo la humanización de la asistencia debe ser una prioridad de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Las bases para la humanización de la asistencia sanitaria:

- Poner en valor la dignidad e individualidad de cada persona prestando una asistencia individualizada.
- Atender a las personas desde su concepción más holística, dando respuesta no solo a sus necesidades físicas, sino atendiendo también a su esfera emocional, social y espiritual.
- Hacer partícipes a los ciudadanos proporcionándoles la información y formación precisa para que puedan participar de forma proactiva en la toma de decisiones respecto a su salud.
- Considerar no solo a los pacientes, sino también a sus familiares y cuidadores.
- Poner en valor la profesionalización y vocación de los verdaderos agentes de humanización: los profesionales sanitarios.

Cada colectivo vulnerable tiene necesidades y realidades diferentes. Los pacientes con EERR son un colectivo vulnerable, entre otros motivos, debido a la falta de información sobre la patología, el retraso diagnóstico, la necesidad de desplazamientos largos para acudir a su hospital de referencia y la dificultad de acceso y complejidad de los tratamientos.

No cabe duda que las posibilidades para mejorar las condiciones de humanización de la asistencia sanitaria requieren de un fuerte compromiso y esfuerzo político y económico, sin embargo, también es posible realizar pequeñas acciones en la actividad profesional diaria que nos acerquen a una atención más humanizada. Con esta intención desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe en colaboración con el grupo Orpha-SEFH, se ha desarrollado el "*Manual de buenas prácticas de humanización de los servicios de farmacia hospitalaria en la atención a pacientes con enfermedades raras*". Este Manual pretende recoger todas aquellas acciones, actividades o prácticas que tratan de cubrir las necesidades no clínicas que los pacientes con EERR, así como las que sus familiares y/o cuidadores puedan tener a lo largo de su relación con los Servicios de Farmacia. Por otra parte, también busca recoger aquellas actividades dirigidas a impulsar la motivación e implicación de los profesionales sanitarios. Su objetivo es establecer estándares de humanización en los Servicios de Farmacia respecto a la atención a pacientes con EERR. Además, se pretende que el manual sea la base para la certificación de los Servicios de Farmacia, ya que la evaluación externa impulsa la implementación de estrategias de humanización. El Manual contiene 61 criterios agrupados en 5 líneas estratégicas: 1. Cultura de humanización, 2. Empoderamiento del paciente, 3. Cuidado del profesional, 4. Espacios físicos y confort y 5. Organización de la atención (51).

4. CONCLUSIONES

Los farmacéuticos de hospital, en su ejercicio práctico profesional, han demostrado su compromiso para mejorar los diferentes aspectos que engloban el complejo abordaje del proceso farmacoterapéutico del paciente con enfermedades raras.

Aún quedan importantes retos, en las demandas asistenciales y terapéuticas que precisa el paciente con enfermedades raras donde va a ser estratégico la actuación y competencia del farmacéutico de hospital.

Agradecimientos

A todos los compañeros de la farmacia de hospital con los que he tenido la oportunidad de trabajar para mejorar la asistencia y la prestación farmacéutica a los pacientes con enfermedades raras, y de los que tanto he podido aprender.

5. REFERENCIAS

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73.
2. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Estudio sobre la situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio: Datos 2016-2017. DL: M-17132-2018. ISBN: 978-84-09-01971-7.
3. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
4. Orphan Drug Act 1983. An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes. January 4, 1983.
5. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf
6. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1464-70.
7. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. *JAMA.* 2011;305(22):2320-26. doi:10.1001/jama.2011.769
8. Mestre-Ferrandiz J, Palaska C, Kelly T, Hutchings A, Parnaby A. An analysis of orphan medicine expenditure in Europe: is it sustainable? *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):287.



9. Schlander M, Dintsios CM, Gandjour A. Budgetary Impact and Cost Drivers of Drugs for Rare and Ultrarare Diseases. *Value Health*. 2018;21(5):525-31.
10. Informe de acceso de los medicamentos huérfanos en España 2020. Aelmhu. 2020. Disponible en: <https://aelmhu.es/index.php/faq/mmh>
11. Badia X, Vico T, Shepherd J, et al. Impact of the therapeutic positioning report in the P&R process in Spain: analysis of orphan drugs approved by the European Commission and reimbursed in Spain from 2003 to 2019. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):224. doi: 10.1186/s13023-020-01507-4.
12. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/dof/spa/pdf>
13. Ley 6/1998, de 22 de junio, de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana. BOE. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/1998/BOE-A-1998-17351-consolidado.pdf>
14. Orden del Ministerio de Trabajo de 7 Julio de 1972, B.O.E. del 19. Reglamento de Régimen, Gobierno y Servicios de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social.
15. Real Decreto de 15 de Abril 1.987, B.O.E. del 16. Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el INSALUD.
16. Decreto 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud. Disponible en: http://www.dogv.gva.es/auto/dogv/docvpub/rlgv/2010/D_2010_118_ca_DL_2013_2.pdf
17. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Documento aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia del SNS. AEMPS. 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
18. Web del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
19. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad. Zozaya N, Villoro R, Hidalgo Á, Sarria A. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb>
20. Guarga L, Badia X, Fontanet M et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut). *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14, 157 (2019).
21. Roldan UB, Badia X, Marcos-Rodriguez JA et al. Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: a pilot study in a pharmacy and therapeutics committee setting. *Int J Technol Assess Health Care* 2018; 34: 519–26.
22. Badia X, Chugani D, Abad MR, et al. Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2019;7(7-8):363-72.
23. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, et al. Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia A with inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis. *Glob Reg Heal Technol Assess*. 2019;6(1):1–8.
24. Álvarez E, Álvarez-Roman MT, Cuervo-Arango I, et al. Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia a patients without inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis (MCDA). *Rev Esp Econ Salud*. 2020;15(3):35-44.
25. Government horizon scanning. Ninth Report of Session 2013–14. Science and Technology Committee. House of Commons. 2014 [citado 03/06/2021]. Disponible en: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmselect/cmsctech/703/70302.htm>
26. The Netherlands Marangi M, Ivanovic J, Pistrutto G. The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency. *Drug Discov Today*. 2019;24(6):1268-80.
27. Segundo informe Horizon Scanning del Grupo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. SEFH. 2021 [citado 16/07/2021]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/orpharsefh/images/stories/documentos/2_Informe_HorizonScanning_Orphar-SEFH.pdf
28. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gac Sanit*. 2010;24:491-497.
29. Morel T, Arickx F, Befrits G, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:198.
30. Edo-Solsona MD, Vitoria-Miñana I, Poveda-Andrés JL. Implementation and results of a risk-sharing scheme for enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases. *Farm Hosp*. 2020;44(1):10-15.
31. VALTERMED: Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto



- Impacto Sanitario y Económico en el SNS. Ministerio de Sanidad. 2019. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>
32. Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs*. 2018;78(4):399-410.
33. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015/dof/spa/pdf>
34. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
35. Nagore C, Lacalle E, Artech L. El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *Anales Sis San Navarra*. 2008;31(Supl 2):127-43.
36. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. BOE. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2014/06/13/477>
37. Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2007/324/L00121-00137.pdf>
38. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>.
39. Napal V, González M, Ferrándiz JR. Dispensación con intervención previa del Farmacéutico: dosis unitarias. En: *Farmacia Hospitalaria*, tomo I. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2003. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf?ts=20201123162418>
40. Alfadhel M, Al-Thihli K, Moubayed H, Eyaid W, Al-Jeraisy M. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):454-61.
41. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. BOE núm. 85, de 27/03/2020.
42. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, et al. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the out-patient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-40.
43. Ministerio de Sanidad Y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica [Internet]. Madrid; 2002 [citado 16 julio de 2021]. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/home.htm>.
44. Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. The Official Journal of the World Federation of Hemophilia. 2011;17(1):2-10. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x.
45. Chelle P, Yeung CHT, Croteau SE et al. Development and Validation of a Population-Pharmacokinetic Model for Rurioctacog Alfa Pegol (Adynovate®): A Report on Behalf of the WAPPS-Hemo Investigators Ad Hoc Subgroup. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:245-56.
46. Chelle P, Yeung CHT, Bonanad S, et al. Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2019;46:427-38.
47. Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, et al. Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25:215-18.
48. Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, et al. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A. *Thrombosis research*. 2019;174:151-62
49. Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Nieto-Munuera J, et al. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: Results from a 1-year observational study. *Haemophilia* 2018 24(3):452-459
50. Poveda Andrés JL, Company Albir MJ, Edo Solsona MD, Arasa Gastaldo E. Manual de buenas prácticas de humanización de los servicios de farmacia hospitalaria en la atención a pacientes con enfermedades raras. *newsRARE*. 2020, 5 (sup1):13-30. ISBN: 978-84-949427-7-8.

Si desea citar nuestro artículo:

**Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos
huérfanos en los Servicios de Farmacia**

José Luis Poveda Andrés

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 403-414

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.04>

CRISIS DE LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (SIGLOS XVIII–XX). SU VINCULACIÓN CON LA DIPUTACIÓN (SIGLO XIX)

CRISIS OF THE COLLEGES OF THE UNIVERSITY OF SALAMANCA (XVIII–XX CENTURIES). ITS LINK WITH THE DIPUTACIÓN (XIX CENTURY)

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: jacabezasfde@movistar.es

ARTÍCULO

RESUMEN

Este trabajo constituye un relato histórico de los Colegios Mayores salmantinos. Para ello, se han revisado algunos documentos existentes en el Archivo de la Universidad de Salamanca y copias notariales de documentos inéditos custodiados por la Diputación Provincial. A pesar de que la historia de estos Colegios Mayores suele formar parte de numerosos trabajos relativos a la historia de la Universidad salmantina, el examen de dichos documentos le ha permitido al autor realizar rigurosos comentarios, que aportan originalidad en el conocimiento de este tema.

ABSTRACT

This review constitutes a historical account of the Salamanca Major Colleges. To do this, some existing documents in the Archive of the University of Salamanca and notarized copies of unpublished documents kept by the Provincial Council have been reviewed. Despite the fact that the history of these Halls of Residence is usually part of the numerous works related to the history of the University of Salamanca, the examination of these documents has allowed the author to make rigorous comments that provide originality in the knowledge of this subject.

Palabras Clave:

Universidad de Salamanca
Colegios Mayores
San Bartolomé, Fonseca

Keywords:

University of Salamanca
Major Colleges
San Bartolomé, Fonseca





1. INTRODUCCIÓN

Se estima por los especialistas que la Universidad de Salamanca es la Universidad española cuya historia ha sido la más investigada, contando con el mayor número de publicaciones relativas a ella. No obstante, también se admite que tal estudio presenta ciertas carencias, sobre todo en la parte correspondiente a algún periodo del siglo XVIII y también en lo referente a la segunda mitad del complejo siglo XIX.

Y es precisamente en esa segunda mitad de dicho siglo cuando tiene lugar la gran reforma de la Instrucción Pública española (que ha llegado en lo esencial casi hasta nuestros días), la cual modifica profundamente el sistema universitario que había regido, con sólo ligeros cambios graduales, nada menos que unos cuatrocientos años en el caso de Salamanca. Añádase que esta institución —la más antigua de carácter universitario en funcionamiento de la Nación— había marcado hasta entonces la pauta para las restantes, tanto españolas como hispanoamericanas y filipinas. A su vez, parte importantísima de esta institución, ya desde finales del siglo XIV, fueron sus Colegios, clasificados en su época de esplendor (principalmente durante el siglo XVI) en seglares, religiosos y militares, siendo conocidos (a partir del siglo XVII) cuatro de los seglares con la denominación de "Colegios Mayores".

A pesar de que el tema de la historia de esos Colegios Mayores suele formar parte de los numerosos y valiosos trabajos relativos a la historia de la Universidad salmantina, hay periodos como los dos siguientes en que tales publicaciones son probablemente menos abundantes: Uno es el comprendido entre 1771 (en que se establecen normas más rigurosas para el ingreso y permanencia en ellos) y 1798 (fecha de su supresión). El otro periodo, más breve, aunque muy peculiar, se limita a los años 1873-75, en que (con precariedad) quedaron administrativamente vinculados no a la Universidad sino a la Diputación Provincial.

El análisis de documentos existentes en el Archivo de la Universidad de Salamanca (AUSA) relativos a la concesión de la beca a un candidato para uno de dichos Colegios Mayores durante esa etapa de mayor exigencia, en el año 1777, permite obtener una información concreta sobre el estado de esta cuestión.

Por otro lado, habiendo cedido el jurista D. José Luís de No a quien suscribe (su condiscípulo de Bachillerato) copias notariales de importantes documentos inéditos (custodiados en la Diputación Provincial) procedentes de su abuelo paterno (que fue Decano de la Facultad de Ciencias de esta Universidad y eminente jurista), relativos al periodo de 1873-75 (y a algunos años siguientes), el objeto del presente estudio se centra principalmente en el examen de ambos grupos de materiales informativos (inéditos) para así poder hacer algunos comentarios que puedan aportar alguna originalidad en el conocimiento del tema.

2. ANTECEDENTES

Especialmente a partir del segundo tercio del siglo XVII, diversas causas, unas de origen externo a esta Universidad y otras surgidas en su seno (según se indicará más adelante), influyeron de modo negativo en la marcha de la misma, que hasta finales del XVI había seguido una trayectoria esencialmente ascendente.

Causa remota de la decadencia —pero estímulo también— fue la derivada de la creación por Cisneros, en 1499, del Colegio de Alcalá de Henares, origen de aquella Universidad, con la que tuvo que competir la de Salamanca. Aunque inicialmente estaba previsto que hubiera habido una complementariedad entre las materias a impartir por ambas, pronto surgiría una cierta rivalidad entre ellas que, por otro lado, contribuiría después a una noble emulación, ventajosa para las dos.

La proximidad de la alcalaína a la Corte —establecida en Madrid en 1561 precisamente por el protector de dicho Estudio, Felipe II—, benefició indudablemente a la de Alcalá y su Colegio de San Ildefonso frente a la de Salamanca y sus cuatro Colegios Mayores. No obstante, incluso en esas condiciones, numerosos miembros de la nobleza (como el Conde Duque de Olivares) o los que fueran brillantes becarios de estos centros seguirían formándose en las aulas salmantinas y residiendo en algunos de sus Colegios Mayores o de los numerosos Menores. Procedentes del muy famoso de San Bartolomé (los llamados "bartolomicos"), pero también de los otros, saldrían durante largos años numerosos Virreyes, Obispos, Catedráticos, Magistrados, etc., que desempeñarían elevadas funciones en España y en sus extensos territorios; e incluso de allí procedían: un santo, San Juan de Sahagún (de aquel centro), y Santo Toribio de Mogrovejo (del conocido como Colegio de Oviedo).

Por otro lado, a ambas Universidades —más a la de Alcalá— afectó, en el siglo XVI y especialmente en el XVII y en los dos primeros tercios del XVIII, la actuación (en todos los grados de la enseñanza) llevada a cabo por la Compañía de Jesús, según sus métodos peculiares. Por méritos propios de la pujante Compañía, pero también por el apoyo que recibió de los Monarcas (principalmente de algunos como Felipe III o Felipe V), los discípulos de San Ignacio lograron brillantes éxitos y concedieron gran importancia a la formación de elites, principalmente entre la nobleza. Todo ello estaba respaldado por la ampliación de nuevas y acertadas orientaciones docentes, que además abordaron aspectos experimentales menos atendidos en algunas instalaciones universitarias. A pesar de la buena armonía generalmente existente entre los Colegios Mayores y los Jesuitas (dado el paralelismo entre ambas instituciones en algunos aspectos), se presentaron quejas a la Corona por las Universidades alcalaína y salmantina. Pero tales demandas no tuvieron respuesta durante



algunos años. Solamente la expulsión de los Jesuitas ordenada por Carlos III en 1767 —cuyas causas últimas aún siguen siendo controvertidas— tuvo como efecto la eliminación de tales competidores, y la incorporación a las bibliotecas universitarias respectivas (y a las de otros centros) de gran parte de los fondos bibliográficos procedentes de aquéllos. (Otros bienes, como los edificios, fueron adscritos al Obispado). También en tiempos de Carlos III se restringiría la prepotencia de los Colegios Mayores, que serían suprimidos en el reinado de su sucesor, en 1798, según se comentará más adelante.

A esta decisión de eliminación de los Colegios Mayores contribuyeron también causas remotas de tipo económico, desde tiempo atrás. En efecto, recuérdense las numerosas guerras sostenidas por España en gran parte de Europa, desde tiempos de Carlos I (como consecuencia de su doble herencia, borgoñona y austriaca), continuadas por los sucesores pertenecientes a aquella dinastía, en un intento dificultísimo de mantener el catolicismo en alejados territorios europeos que, ansiosos de conseguir su independencia, abrazaron el protestantismo para conseguir sus fines. La situación económica de España, ya desde dicho reinado de Carlos I (que se endeudó con famosos banqueros) no mejoró en los reinados siguientes de los sucesivos Austrias. Además, los desequilibrios regionales agudizados por estas circunstancias se manifestarían, principalmente en los reinados de Felipe IV, Carlos II y del primer Borbón, Felipe V, según es sabido. Todo ello repercutiría desfavorablemente en la situación de la Universidad y de sus Colegios Mayores.

Si estas fueron probablemente las principales causas de tipo general que contribuyeron a un evidente deterioro en el que había sido el funcionamiento adecuado tanto de la Universidad salmantina como de sus Colegios Mayores —en el caso de éstos cumpliendo aceptablemente las normas establecidas por sus fundadores—, a partir de mediados del siglo XVII otras causas, procedentes del incumplimiento a lo menos parcial de dichas pautas por los colegiales y sus directivos, determinaron el descrédito de estas instituciones. A todo ello trató de ponerse remedio en el siglo siguiente, durante el reinado de Carlos III. Pero, para intentar analizar el estado de la cuestión es conveniente indicar previamente, de forma resumida, cuales eran esos Colegios Mayores salmantinos.

3. LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA: SU ORIGEN, DECADENCIA Y REFORMAS

Sin rango de Colegio Mayor —y con la posibilidad de poder ingresar en él sin la obligación de ser Bachiller, que se impondría desde un principio en aquéllos—, el más antiguo en Salamanca fue el *Colegio Viejo de Oviedo*, más conocido como

Colegio de Pan y Carbón, así llamado por obtener su sostenimiento mediante un gravamen sobre el precio de ambos productos de consumo diario. Fue fundado en 1386 por el Obispo de Oviedo Don Gutierre de Toledo.

Además del Colegio Mayor de Santa Cruz (fundado en 1484 en Valladolid por el Cardenal Don Pedro González de Mendoza) y el de San Ildefonso (fundado en Alcalá de Henares por el Cardenal Cisneros en 1499, del que fue elegido en 1508 primer Rector el Bachiller en Artes y Teología el salmantino Don Pedro [Fernández] del Campo, nacido en la villa de Ledesma), de los cuatro salmantinos, el primero y más famoso fue el *Colegio Mayor de San Bartolomé*, fundado en 1401 por el Obispo de Salamanca Don Diego de Anaya (por ello, conocido también como *Colegio Viejo de Anaya*), a imitación del de Bolonia.

Otro fue el de Santiago el *Zebedeo o de Cuenca*, fundado hacia 1510 por el Obispo de Cuenca Don Diego Ramírez de Villaescusa, quien había sido estudiante en el de San Bartolomé. Sus estatutos fueron aprobados por el Papa Adriano VI en 1523.

El de *San Salvador*, generalmente llamado de *Oviedo* —que no debe confundirse con el antes mencionado *Viejo de Oviedo* o de *Pan y Carbón*—, fue fundado en 1517, aunque sus privilegios concedidos por el Papa son de 1521 y 1522. Se llamó así porque su fundador, Don Diego Míguez de Muros (conocido como Don Diego de Muros, por ser esta la localidad gallega en que había nacido) también había sido Obispo de Oviedo.

Asimismo, el de *Santiago Apostol* o de *Fonseca*, fundado en 1521 por Don Alonso de Fonseca Ulloa y Acevedo, Arzobispo de Santiago de Compostela y luego de Toledo.

El paso por sucesivas archidiócesis o diócesis fue también la costumbre de los otros fundadores, buscando todos en esa carrera las de mayor prestigio o ingresos. Precisamente de éstos se nutrían los aportes destinados a los Colegios, siendo otros fondos los procedentes de legados de antiguos colegiales, rentas de fincas (en general de cuantía variable según las zonas y dependiendo también de la variabilidad de las cosechas anuales), etc.

En general, los fundadores establecieron en sus respectivos estatutos —frecuentemente inspirados los más tardíos de los de los otros Colegios— exigentes normas relativas a "limpieza de sangre" (= acreditada ausencia de parentesco con judíos, conversos o moros), rigurosa moralidad, escasez de recursos económicos, brillante capacidad intelectual (que había que demostrar habitualmente superando difícil oposición pública), concediendo en ocasiones preferencia a algún pariente o allegado al fundador.

Tales normas de rigor en la admisión, austeridad y prolongada dedicación al trabajo, recibiendo las enseñanzas de los mejores Maestros de la famosa Universidad de Salamanca, lograron que, por méritos propios, numerosos antiguos colegiales desempe-

1111 ✱ 708

DON JUAN PABLO DE SALVADOR, Asper, Corregidor, Capitan à Gueirra, Superintendente General de la Real Hacienda en esta Ciudad de Salamanca, y su Provincia: D. Nicolás Martín Laño, Canónigo, y Dignidad de Arcediano de Monleon de su Santa Iglesia; y el Doct. D. Nicolás Joseph Rascon Cornejo Rodriguez de la Vanda, del Gremio, y Claustro de su Universidad, y Cathedralico de Canones en ella, Subdelegados con aprobacion Real del Ill.^{mo} Señor Obispo de ella, Inquisidor General de estos Reynos, Visitador por S. M. de los quatro Colegios Mayores de esta Universidad, y como tales Visitadores de el de San Salvador de Oviedo.

Hacemos saber à D. *Sancho Fern. del Campo Real.* natural de *el lugar de Castillejo de Castro* de *Salamanca*, que en consecuencia de haberse servido S. M. nombrarle para una de las Becas de *Canones*, à que en dicho Colegio hizo oposicion, para efecto de darle la posesion de ella, le corresponde, y es de su peculiar cuidado practicar la Informacion de limpieza que debe preceder, lo que executará con puntual arreglo, y sin faltar en cosa alguna à lo prevenido en el Capitulo 2.^o del Real Decreto de S. M. de 21. de Febrero proximo pasado, que à la letra, es del tenor siguiente:

„Que debiendo ser pobres los Colegiales, cesen las „costosas Pruebas que se havian introducido, y que en „lugar de ellas el Colegio electo antes que se le de la „posesion de la Beca, traiga à sus expensas, y presente „à el Rector, y Colegiales una sumaria informacion de „cinco Testigos, hecha por el *Corregidor*, Alcalde, ò „Juez Ordinario del Pueblo de su naturaleza, ò domi- „cilio, con asistencia del Sindico Procurador General, y „ante Escribano Real, y público, por la qual se justifique,

„que el Colegio electo, es hijo de legitimo matrimonio, „que así el como sus Padres y Abuelos, por ambas lineas „han sido, y son tenidos, y comunmente reputados por „Christianos viejos, sin raza, ni mezcla de Judio, Moro, ò „converso; y que ni el, ni sus Padres, ni Abuelos han sido „condenados, ni penitenciados por el Santo Oficio de la „Inquisicion como Hereges, ò sospechosos en la Fè; y „asimismo que el dicho Colegio electo, es de vida arre- „glada, y loables costumbres, y que no está infamado de „caso grave, y feo, cuya sumaria se examinará en la Capilla „por el Rector, y Colegiales; y hallada ser legitima, y „que justifique la limpieza de sangre, bastará para que „se de à el Colegio electo la posesion de su Beca. Si „acaeciese ser el Padre, y la Madre del Colegio electo „de diversos Pueblos, ò territorios sujetos à distintas ju- „risdicciones; en tal caso deba presentar dos sumarias „separadas.

Y así fecho la traiga, y presente ante Nos, para que vista y reconocida, y hallando estar conforme à lo prevenido en dicho Capitulo 2.^o y justificarse la limpieza en el modo que prescribe la aprobemos, y en su consecuencia le demos la posesion de su Beca.

Salamanca, y Noviembre 23. de 1777.

Juan Pablo de
Salvador Asper.

Don Nicolás Martín
Laño.

Doct. D. Nicolás Joseph
Rascon.

Sancho Fern. del Campo.

ñaran (una vez finalizadas sus carreras) importantísimos puestos en la Administración estatal, en la Iglesia, etc., en muy diversos sitios (incluidos los territorios americanos), llegando dos de ellos a ser canonizados y otros a ser Cardenales, Virreyes, Catedráticos, etc., según ya se indicó.

Lamentablemente, este espíritu se fue relajando con el tiempo. El requisito estatutario de pobreza de los aspirantes, que dificultaba el acceso a los Colegios Mayores a los miembros originarios de la nobleza, se supo compensar mediante la fácil para ellos acreditación de la exigente prueba de la "pureza de sangre", que resultaba costosa de demostrar para otros muchos. Además, su afán de incrementar privilegios animó en ocasiones a sus directivos a tratar de obtener discutibles beneficios incluso frente a la propia Universidad.

Particularmente importante fue también el problema derivado de su acaparamiento de las cátedras universitarias, en detrimento de los competidores no colegiales, los denominados "manteístas". Las remotas Constituciones otorgadas en 1411 a la Universidad por el que fue su antiguo alumno y luego protector de la misma, el Papa (o "anti-Papa"), Benedicto XIII, fueron sustituidas por las de Martín V en 1422, las cuales permanecieron en vigor (salvo ligeras modificaciones) durante varios siglos. Siguiendo

el modelo de Bolonia, en la provisión de las cátedras los estudiantes tenían un papel importante, interviniendo en la votación, una vez realizados los ejercicios públicos por los opositores. Ello daba ocasión a manifestar preferencias no siempre regidas por criterios justos (a causa de simpatías o sobornos, etc.). Con objeto de evitar esto, se reemplazó la participación estudiantil mediante la actuación del Consejo de Castilla.

Pero el problema subsistía: La aceptación del llamado sistema de "turnos", garantizaba la rotación en la ocupación de cátedras entre los aspirantes procedentes de los cuatro Colegios Mayores, dejando de ser la acreditación de méritos el factor principal para ganarlas o para ascender en la escala de las más atractivas o mejor remuneradas. Consecuencia de todo ello era que los "manteístas" sólo podían lograr una cátedra en la quinta o sexta ocasión. Con objeto de poder esperar aceptablemente que llegara el deseado turno se reformaron y mejoraron las sencillas "hospederías" existentes en los Colegios o se construyeron otras nuevas y confortables, contiguas a ellos (algunas de las cuales hoy siguen prestando otros servicios). Así, en el Colegio de San Bartolomé, en 1557 (siglo y medio después de su fundación en 1401), se inició con sencillez el régimen de hospedería; pero, a comienzos de siglo XVIII se construyó a su lado un edificio de estilo barroco según planos



de Joaquín de Churriguera. Análogamente, en la hospedería del Colegio Fonseca se permitió estar con carácter indefinido en 1666; y a mediados del siglo XVIII se amplió el edificio según la elegante estructura visible en la actualidad.

Este estado de cosas era aproximadamente el existente cuando llegó al trono Carlos III. Bajo su patrocinio, para remediar la situación, se realizaron rigurosas inspecciones entre 1771 y 1777, y se introdujo en la Universidad un nuevo Plan, el de 1771. Fueron medidas tendentes a recuperar el antiguo espíritu de valoración del esfuerzo y mérito personal de los colegiales (que establecieron en los estatutos los fundadores de aquellas instituciones), aplicables también a los directivos de toda el área universitaria.

La decidida actuación principalmente del Obispo de Salamanca e Inquisidor General, Don Felipe Bertrán, y del Catedrático de Hebreo de la Universidad, Pérez Bayer, trató de llevar a la práctica tan ambicioso proyecto. Ellos, y otros como el Obispo Távira, que no pertenecían al poderoso grupo de antiguos colegiales, tropezarían en su intento con los intereses de éstos, los cuales tratarían de poner al Rey a su favor. ¿Quiénes triunfaron?

La lectura de algunos datos, como los que se indican en la página 408 —que son reproducción del expediente académico custodiado en el Archivo de la Universidad de Salamanca (AUSA/2338, 708-725), del 25-IX-1777—, relativos a un becario de Cánones que, el 29 de noviembre de 1777, obtiene beca para el Colegio Mayor San Salvador de Oviedo, precisamente cumpliéndose las estrictas renovadas normas que entonces regían, puede facilitar la contestación a la pregunta precedente. Dicho becario es: "D. Josef Fernandez del Campo, Presbítero, natural de el lugar de Castillejo, obispado de Salamanca".

4. OBTENCIÓN DE UNA BECA PARA EL COLEGIO MAYOR DE OVIEDO EN 1777 POR QUIEN GANARÍA LA CÁTEDRA DE CÁNONES DE LA UNIVERSIDAD EN 1786

La exigencia de "*limpieza de sangre*" la acredita mediante transcripción de las partidas de bautismo de sus abuelos, padres y la suya propia, además de "*testimonios de verdad*" firmados por numerosos testigos, así como por abogados de Ledesma. También en estos escritos se reitera su origen "*noble*", dada su condición de "*hijodalgo*".

En cuanto a la pobreza exigible, el testimonio de su madre dice que su hijo: "*No tenia renta alguna eclesiastica ni regular que excediera de [ilegible] ducados anuales*". Y que los caudales de ella "*no eran suficientes para mantener a su hijo en ninguna Universidad, a causa del crecido numero de familia que quedo del citado su marido y demas calamidades*".

¿Qué aspiraciones profesionales parece tener este becario? ¿Podría considerársele como un ejemplo representativo de los logros

que se intentan alcanzar mejorando el adecuado funcionamiento de los Colegios Mayores salmantinos, volviendo al cumplimiento riguroso de las normas fundacionales como consecuencia de la aplicación de las recientes medidas adoptadas por imposición de los asesores de Carlos III?

El Archivo Diocesano de Salamanca (ADS 187/5), relativo a los años 1715-1784, muestra en el folio 134 la partida de bautismo de Joseph, nacido el 8-I-1751, en Castillejo de Eván (perteneciente a la entonces conocida como "Tierra de Ledesma"), hijo de Domingo Fernández del Campo (vecino y natural de esa misma localidad) y de su legítima mujer, María de Tapia, indicándose también los nombres y residencias de sus abuelos.

El padre es descendiente directo de Pedro Fernández del Campo, a quien se había confirmado la condición de hidalgo en sentencia de la Real Chancillería de Valladolid en 1552.

Se carece de información acerca de la niñez y adolescencia de José. Lo más probable es que éstas transcurrieran en el pequeño caserío donde nació, en el ambiente tranquilo y austero de una acomodada familia perteneciente a la modesta hidalguía rural, propietaria de una finca de cierta extensión. Es verosímil que el Teniente Cura de la pequeña localidad de La Moralita (donde fue bautizado, situada a unos 2 km. de Castillejo) contribuyera a su formación inicial enseñándole latín, lengua que José llegó a dominar, así como griego (véase más adelante). O que esta formación la adquiriera en la villa de Ledesma, residiendo en casa de algún pariente. Pero estas son sólo hipótesis probables.

Datos seguros relativos a su formación ulterior son los de su expediente como alumno de esta Universidad, localizados en el Archivo de la misma (AUSA/2833,11), a partir de 1-XI-1767, cuando ha cumplido ampliamente los 16 años, relativos a su Bachillerato. También en dicho expediente se le describe *como de pelo rojo, ojos castaños claros, con señales de biruelas* [sic] (siendo el pelo rubio y los ojos azules o verdes características fenotípicas habituales de muchos Fernández del Campo actuales). Y se le autoriza para *pasar abíl* [sic] *a oír Cienzia* [sic].

En este expediente se expresa que *asistió con puntualidad y aprovechamiento* (lo que equivalía a la calificación actual de apto), según se indica en 17 "cédulas" (= papeletas) sobre materias entre las que se hallan las siguientes: *Logica, Decreto, Instituta menos antig. Decretales (Nuevo plan de Estudios), Sagrados Canones, Instituciones Canonicas, Derecho Eclesiastico Antig.* etc., cursadas en los sucesivos años académicos de 1768-69 a 1774-75 (excepto los de 1771-72 y 1772-73, dedicados verosímilmente a completar la realización de su carrera eclesiástica). Así obtuvo brillantemente —según la expresión oficial de *nemine discrepante*— el anhelado título de *Bachiller en Canones a D. Jph. Fernz. del Campo*, el 14 de julio de 1775.



El número de asignaturas relacionadas con el Derecho Canónico resulta evidente; lo que permite deducir que, con esa base, pudiera continuar su formación satisfactoriamente en la línea de las Instituciones Canónicas, hasta alcanzar después elevados puestos.

En lo concerniente a su Licenciatura, el 14 de septiembre de 1780, según el expediente del Archivo de la Universidad de Salamanca AUSA/799, 194-197, *a las diez de la mañana poco mas o menos se juntaron a la puerta de la Capilla de Santa Barbara a conferir el Grado de Canones a dicho Dn. Joseph Fernndz. del Campo [los Doctores presentes] por esta Universidad Para que goze de los honores, privilegios y esempciones [...] e hizo los juramentos prevenidos en tal caso y en especial el de defender publica y pribadamente el misterio de la Purisima Concepcion de Nuestra Señora, y el de no promover, defender ni enseñar a sus discipulos cuestiones contra la autoridad real, ni regalías de S. M.*

La forma de alcanzar el Grado de Doctor en aquella época no tiene ninguna similitud con la actual. Siendo un mérito importante su posesión, era esencialmente la coronación de la autorización para enseñar oficialmente, que ya estaba garantizada por la Licenciatura; tampoco los títulos de Doctor o de Licenciado eran indispensables para opositar a cátedras, a las que se podía concurrir incluso únicamente con el de Bachiller. Una vez superadas las pruebas satisfactoriamente ante el Tribunal, todavía poco tiempo atrás, el nuevo Doctor tradicionalmente tenía que realizar y sufragar un conjunto de ceremonias (procesión a la catedral, cenas, corridas de toros, etc.), que ocasionaban elevados gastos (aunque, desde 1752, reinando Fernando VI, se había suprimido la obligatoriedad de las corridas). Precisamente para evitar tales dispendios, a veces se aprovechaba la coincidencia con algún luto oficial, motivado por el fallecimiento de personalidades, etc., para no hacer dichas celebraciones.

Respecto al Licenciado Fernández del Campo, en este caso el breve expediente AUSA/799, 211-213 recoge su actuación ante el Tribunal que, a partir del 21 de octubre de 1780, a él y a otro Colegial del Oviedo les juzgó, concediéndoles el *Doctorado en Canones* el 25 de octubre de 1780; sólo unas pocas semanas después de haber obtenido la Licenciatura.

Rápidamente, en agosto de 1781, el nuevo Doctor se inicia en la participación en oposiciones, concretamente a la de la cátedra de *Prima de Letras Humanas*, compitiendo con otros cuatro aspirantes, siendo uno de ellos el famoso poeta y jurista Don Juan Meléndez Valdés (que fue quien obtuvo la plaza).

Transcurridos unos cuatro años, en 1785, se presenta Don José, también con otros cuatro candidatos y teniendo de juez en el Tribunal a Meléndez Valdés, a la cátedra de *Griego*; e igualmente el resultado le fue desfavorable.

En febrero de 1786 concurre, con otros dieciséis aspirantes (uno de ellos Meléndez) a dos plazas de *Instituciones Canónicas*.

¿Cuál fue el resultado?: El escrito del 12-XI-1786 *acredita que la primera de estas Cátedras de 'Instituciones Canónicas' fue provista en el Dr. Dn. Josef Fernandez del Campo y la segunda en el Dr. Dn. Francisco Valdivia. Y añade que tomaron posesión el día 14 de dicho mes a las tres de la tarde poco mas o menos.*

El triunfo de Fernández del Campo sobre Meléndez Valdés resulta evidente si se toman en consideración los siguientes factores: a) Meléndez contaba con el importante apoyo del Fiscal Campomanes, influido por Jovellanos (en la época de su apogeo), siendo éste, con Cadalso y otros, miembro de la famosa "Escuela Poética de Salamanca", capitaneada precisamente por Meléndez. b) La cátedra que obtuvo Meléndez, siendo sólo Bachiller, era una de las entonces denominadas "cátedras raras", menos prestigiosas y de menor retribución que las de Leyes. e) Antes de ganar su cátedra, Meléndez fracasó en cuatro intentos para obtener una de contenido jurídico; así fue con las de *Instituciones civiles* (en 1779), *Volumen* (1780), *Digesto* (1780) y *Leyes de Toro* (1781).

El examen del amplio expediente de las oposiciones a la plaza ganada por Fernández del Campo (AUSA/1017, 22-62, de 20-II-1786) permite averiguar que entre los aspirantes había: Doctores, Licenciados, Bachilleres y Presbíteros, siendo la mayor parte de ellos antiguos Colegiales de alguno de los cuatro Colegios Mayores salmantinos; pero los había también no Colegiales. Y que la "renta" anual a percibir era de 400 ducados.

Entre los numerosos méritos acreditados por el ganador, recogidos en lo equivalente a un folio (por ambas caras) de dicho expediente pueden destacarse:

—*Haber estudiado diez y ocho años de estudios mayores en esta Universidad, en la forma siguiente: Tres de Filosofía. Tres de Leyes. Doce de Sagrados Canones. Igualmente consta por certificación del Cathedralico de Lengua Griega de esta Universidad, que dicho Don Josef estudio tres años esta Lengua, con puntual asistencia, y notable aprovechamiento. [...] Fue recibido de Actuante en la única, y Real Academia de Canones de esta Universidad, y habiendo pasado el tiempo, y ejercitado según prescriben las Constituciones de dicha Academia fue examinado, aprobado, y recibido de Presidente en ella. [...] Explico de extraordinario quatro veces, tres meses cada una, las materias Canonicas, que con arreglo al nuevo Plan de Estudios, le fueron señaladas por el Rector. [...] Hizo oposicion a tres de los Colegios Mayores de esta Universidad, y mereció que su Real Majestad le proveyese beca en el de San Salvador de Oviedo. Ha sido nombrado tres veces Maestro de Estudiantes en dicho Colegio, y ha explicado el tiempo, y materias que previenen sus nuevos Reales Estatutos. Recibió los dos Grados mayores de Licenciado, y Doctor en esta Universidad en la facultad de Sagrados Canones. [...] Ha sido dos veces Fiscal interino del Tribunal Eccl-*



siástico de este Obispado por nombramiento del Provisor, y Gobernador de él. Es Presbytero, y tiene de su Ordinario licencias generales de predicar con ejercicio, y confesar en este Obispado. Tiene igualmente testimoniales, que le acreditan de buena vida, y costumbres, y capaz de obtener qualquier Beneficio, o Prebenda Eclesiástica. Y últimamente consta por testimonio autorizado por tres de los Escribanos de la Villa de Ledesma, que el referido Don Josef es noble notorio de sangre.

¿Cuánto tiempo desempeñó la importante cátedra de Instituciones Canónicas el hidalgo Presbítero Profesor Fernández del Campo en esta Universidad?: Una vez más, en el Archivo de ella, en el expediente AUSA/1019, 94-137, del año 1798, se halla un escrito que aporta el dato de la fecha de su muerte. Se titula: *Proceso de provision de la cathedra de Instituciones Canonicas por fallecimiento del Dr. Josef Fernandez del Campo.*

Se deduce que, habiendo obtenido dicha cátedra en noviembre de 1786, fue durante unos doce años el periodo de tiempo en que impartió sus clases en alguna de las dos aulas del claustro bajo del edificio histórico cuyas lápidas situadas encima de sus puertas respectivas dicen en latín: JURI CANONICO. En una de ellas, que es el actual paraninfo, se muestra el escudo con la tiara pontificia del mencionado Benedicto XIII, antiguo alumno y luego protector de esta Universidad, a la que concedió privilegios. La otra, perteneciente al aula denominada desde hace no muchos años "aula de Unamuno" (aunque Don Miguel no dio sus clases en ella sino en otra de la planta superior), tiene una inscripción latina que, traducida, esencialmente dice:

Se estableció en este lugar el estudio para que la Iglesia de Cristo viva próspera y resplandezca siempre por su piedad y religión, defendida por los sabios decretos de los Pontífices.

Como simple curiosa coincidencia, cabe indicar el hecho de que, a finales del siglo XIX, unos 100 años después de que el catedrático Don José impartiera allí sus enseñanzas, un pariente suyo, Don Felipe Fernández del Campo Mateos, siendo ya Maestro Nacional, cursaba como alumno en esas aulas la misma asignatura. Y, otros 100 años más tarde, un nieto de éste —quien suscribe, cuyo apellido materno es igualmente Fernández del Campo—, siendo Vicerrector de Investigación de la Universidad, organizó una Reunión para potenciar la Investigación en el área de las Ciencias Experimentales en el año 1985 y otra sobre Humanidades en 1986, cuyas sesiones se desarrollaron también en el aula de Unamuno.

Volviendo al asunto de si fueron o no eficaces las reformas introducidas en 1771 para mejorar el funcionamiento de los Colegios Mayores —que a su vez deberían mejorar la marcha de la propia Universidad—, del presente análisis relativo a la trayectoria profesional del que fue becario del Colegio Mayor de Oviedo Don Josef Fernandez del Campo (quien alcanzados los Grados de Licen-

ciado y Doctor, ganó cátedra mediante difícil oposición) parece poderse deducir que sí dieron el resultado esperado; aunque no puede asegurarse que siempre ocurriera de igual modo en otros casos. Pero es evidente que lo mismo que logró Don José pudieron hacerlo otros becarios, sobre los que hay menos datos.

Por los motivos y circunstancias que se exponen resumidamente a continuación, se puede concluir que dicha etapa favorable fue breve, ya que terminó oficialmente en 1798. Poco después se produjeron algunas transitorias recuperaciones, aunque sólo parciales y peculiares, alternando los peores periodos con otros esperanzadores, prolongados éstos hasta comienzos de la década de 1940, que enlazan con su resurgir hasta llegar a nuestros días.

5. ETAPA TRISTE DE LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA: 1798-1873

Se estima por los especialistas que la política exterior llevada a cabo por Carlos III, participando España en guerras foráneas, no fue siempre afortunada; y que, en cambio, la orientada al desarrollo económico y cultural del país fue muy acertada. Contó para ello con la colaboración de eficaces Ministros, por él elegidos, impregnados del espíritu de la Ilustración (tan característico del siglo XVIII), que actuaban de modo similar a como se hacía en otras naciones europeas cada vez más pujantes (entre las que Francia era el modelo más imitado). Precisamente estas tendencias ilustradas no eran muy acordes con la mentalidad de las épocas precedentes españolas que marcaron el rumbo de la marcha de los Colegios Mayores universitarios. No obstante, con las imposiciones restrictivas de aquel reinado antes apuntadas, durante ese periodo se siguió respetando escrupulosamente (mediante el nuevo funcionamiento) la existencia de dichos Colegios.

Cuando falleció Carlos III, en 1788, su sucesor, Carlos IV, desoyendo los consejos paternos relativos a mantener en los cargos importantes a los experimentados Ministros que con aquél habían trabajado, prefirió entregar el gobierno de la nación a un joven inexperto guardia de Corps, Manuel Godoy, protegido de la reina, quizá pensando que las nuevas y preocupantes circunstancias internacionales estaban resultando muy diferentes de las anteriores y aconsejaban nuevos enfoques.

Muchos contemporáneos de Godoy consideraron a éste como persona de talento perspicaz y, sobre todo, de una desmesurada ambición. Lo cierto es que, acumulando privilegios, ascendió en poco tiempo a puestos de máxima altura, que también conllevaban máxima responsabilidad. Gran parte de la población, y en particular la nobleza, no vio con buenos ojos estos inesperados ascensos. A su favor se ha señalado que su difícil tarea coincidió con etapas de inseguridad internacional derivadas de la Revolución



Francesa, seguidas por la gran alteración del equilibrio europeo resultante de las guerras napoleónicas.

El descontento popular ocasionado por las malas cosechas de algunos de aquellos años (que produjeron hambrunas) trató de ser sofocado mediante medidas poco afortunadas, tales como una primera Amortización de bienes eclesiásticos que, aun compensando a la Iglesia parcialmente, provocaron la enemistad de esta poderosa institución.

Siguiendo esa misma línea recaudatoria a favor de la Corona, y manteniéndose en las esferas gubernamentales la heredada desconfianza hacia la Universidad y sus Colegios Mayores, Carlos IV dio carácter oficial a la supresión de éstos mediante un decreto en septiembre de 1798, destinándose los fondos económicos y rentas de los mismos, así como el importe que se consiguiera por la venta de sus propiedades, a una Caja de Amortización rindiendo un 3 %. (Medidas similares ya se habían adoptado en relación con los Colegios Menores, destinándose al Seminario los ingresos resultantes).

Aunque se ordenó que se cuidaran los edificios de los suprimidos Colegios hasta que se les asignara otro uso, esta labor se atendió desigualmente; por lo que su deterioro se produjo pronto en algunos. Afortunadamente, el Fonseca se salvó por haber sido destinado a hospital. También el San Bartolomé, sobre todo a partir de 1811, al convertirse en la residencia del Gobernador Barón Thiebault y sede del Gobierno francés ocupante de la ciudad durante más de dos años. Parece ser que en sus dependencias tuvieron lugar las primeras tenidas (= ceremonias masónicas) que se celebraron en Salamanca. La plaza de Anaya adquirió entonces el tamaño actual, después del derribo de viviendas, pertenecientes algunas a la Iglesia, con objeto de embellecer la perspectiva de acceso al edificio. Peor suerte tuvieron los Colegios de Oviedo y Cuenca, así como varios de los Menores (Trilingüe, San Agustín, la Magdalena, etc.) que, por hallarse además situados en puntos estratégicos que los franceses decidieron reforzar como elementos defensivos, fueron derruidos y sus materiales destinados a este fin. Se calcula que al menos una treintena de edificios históricos sufrieron daños irreparables o su destrucción y, en ocasiones, el expolio de las obras de arte que contenían. Hasta hace pocos años aún se conocía esa barriada como "Los caídos".

Terminada la terrible y, por parte española, heroica Guerra de la Independencia en 1814, Fernando VII ("el Deseado") ocupó el trono. Su propósito fue restablecer esencialmente la situación del país de forma similar a como estaba antes del doloroso conflicto bélico, ejerciendo un reconocido Absolutismo, al igual que otros reyes europeos. En este sentido, ordenó en 1815 el restablecimiento, aunque sólo fuera parcial, de dichos Colegios en la medida de lo posible con los elementos de ellos que hubieran sobrevivido

al desastre. Así, la Hospedería del San Bartolomé fue cedida al destruido Oviedo; análogamente, el desaparecido Cuenca se instaló en el Fonseca. El funcionamiento de todos ellos estaba coordinado por una *Junta de Colegios*, que contaba con un Reglamento.

Aun siendo parcial esta recuperación, desgraciadamente se interrumpió, volviendo a desaparecer los Colegios como consecuencia de la entrada en vigor de las normas impuestas por los triunfadores del movimiento revolucionario iniciado por el Teniente Coronel Rafael del Riego, que comenzando en 1820 duraría hasta 1823; por lo que sería llamado este periodo "Trienio Liberal" (entre cuyos dirigentes había "moderados" y "exaltados"). Los edificios colegiales y sus rentas fueron traspasados a la Hacienda nacional.

Varias naciones europeas, después de las guerras napoleónicas que alteraron profundamente el anterior equilibrio, se aliaron para tratar de sofocar brotes liberales en sus países o en otros de su entorno, constituyendo la que se denominó "Santa Alianza". Esta institución envió una nota al Gobierno de Madrid exigiéndole la renuncia inmediata al mantenimiento de la Constitución de 1812 que los liberales habían obligado a jurar a Fernando VII contra su voluntad en 1820. Al rechazar esta imposición el Gobierno Liberal y, ante la solicitud a las potencias extranjeras por parte del Monarca español para que vinieran en su auxilio y él pudiera reinstaurar el poder absoluto, en abril de 1823 un ejército procedente de Francia, denominado "Los Cien Mil Hijos de San Luís", penetró en España con esta finalidad. Sin encontrar apenas resistencia, lo consiguió. Todavía hasta 1828 un pequeño contingente de tropas francesas permaneció aquí para garantía de tal propósito.

Los nuevos intentos de restablecimiento de los Colegios Mayores no se produjeron hasta 1830, reabriéndose el de San Bartolomé. Paralelamente, en 1832, las Universidades del Reino, cerradas por motivos extra-académicos, fueron reabiertas por decisión del que era Primer Ministro del Gobierno, con poderes excepcionales por enfermedad del Rey: el salmantino antiguo alumno y Licenciado en Derecho por la Universidad de Salamanca José Cafranga Costilla (y no Cea Bermúdez, como se le viene erróneamente atribuyendo). Aquél además concedió una amplísima amnistía que facilitó el regreso de muchos exiliados.

Muerto Fernando VII en 1833, le sucedió su hija mayor, Isabel, bajo la Regencia de su madre, María Cristina de Borbón. A la inestabilidad política motivada por el enfrentamiento entre los considerados progresistas y los conservadores se añadían los problemas derivados del comienzo en ese mismo año de la que sería Primera Guerra Carlista, que concluyó oficialmente (aunque no definitivamente) en 1839, con el "abrazo de Vergara", siendo Espartero el triunfador. Pero precisamente las diferencias entre Espartero con la Regente hicieron que ésta abandonara España en 1840, trasladándose a Francia, sucediéndole Espartero como Regente en 1841.



Tales cambios políticos repercutirían (dadas las distintas ideologías que mantenían sus representantes) en la estructura y el funcionamiento de la precaria vida de los *Colegios*, análogamente a como en épocas pasadas había sucedido. Así, una nueva etapa se iniciaba. En efecto, en 1840 se refundieron los *Colegios* para constituir el denominado *Colegio Científico*. Con los escasos fondos disponibles procedentes de los suprimidos Colegios Mayores y Menores, se logró que volviera a haber 28 Colegiales (con su Director y el otro personal habitual de las etapas anteriores) residiendo en el edificio del San Bartolomé.

Además, hay que destacar otra peculiaridad de la nueva situación: Por primera vez la Diputación Provincial salmantina (constituida en 1813) participaba como colaboradora e inspectora de aquel Centro.

Lamentablemente, tampoco fue muy larga esta etapa colegial. Por una Real Orden de la entonces joven reina Isabel II, de agosto de 1846, fue suprimido dicho Colegio Científico. A partir de esa fecha cesó el régimen de vida colegial en centros propios que durante siglos fue su característica esencial y que había rendido óptimos resultados, reconocidos incluso por algunos de sus detractores, quienes habían lamentado después tal desaparición. Habría que esperar aproximadamente un siglo para que esta modalidad residencial se reanudara, aunque lógicamente según las pautas y costumbres de los nuevos tiempos.

En 1855, al igual que sucedió con algunos bienes de la Universidad, también los de los Colegios (cuyo origen era diferente de los de aquella) fueron errónea e injustamente ingresados en Cajas estatales. No obstante, desde 1846 los poco abundantes recursos económicos aún disponibles se administraron en forma de becas (a las que se asignaba la modesta cantidad de seis reales diarios) por la denominada *Junta Administradora de los Colegios unidos*. Esta Junta funcionó hasta la década de 1870.

Los edificios y rentas de los Colegios habían pasado a pertenecer a Instrucción Pública.

El bello edificio neoclásico del San Bartolomé (conocido habitualmente como *Palacio Anaya*) fue destinado a Museo Provincial, por Real Orden de marzo de 1846. Más tarde serviría como sede de otras muy diversas instituciones (que más adelante se mencionarán), algunas de las cuales lo deterioraron parcialmente; lográndose, tras numerosos intentos fallidos, su recuperación para la Universidad a comienzos del siglo XX, así como su inmediata y adecuada restauración para fines docentes, que sigue cumpliendo dignamente en nuestros días, lo mismo que su antigua Hospedería.

Respecto al Colegio del Arzobispo (conocido también como el *Fonseca*), cabe decir que, habiendo regresado a Salamanca los *irlandeses* (de donde se fueron al producirse la Guerra de la Independencia), lograron en 1838 se les autorizara a instalarse en él

(pero no en su Hospedería) en régimen de vivienda, no de propiedad, ya que otro edificio, el de su residencia anterior, no estaba disponible. Por ello, se conoce aún a este Colegio como *el de los irlandeses*. En él han permanecido (aunque ausentes durante la Guerra de 1936, en que fue sede de la Embajada alemana) hasta 1957, cuando la Universidad lo recuperó acreditando ser la legítima propietaria, superando resistencias (de tipo económico) por parte de su último responsable. Ahora sirve como Centro de Postgrado y otras actividades de la Universidad.

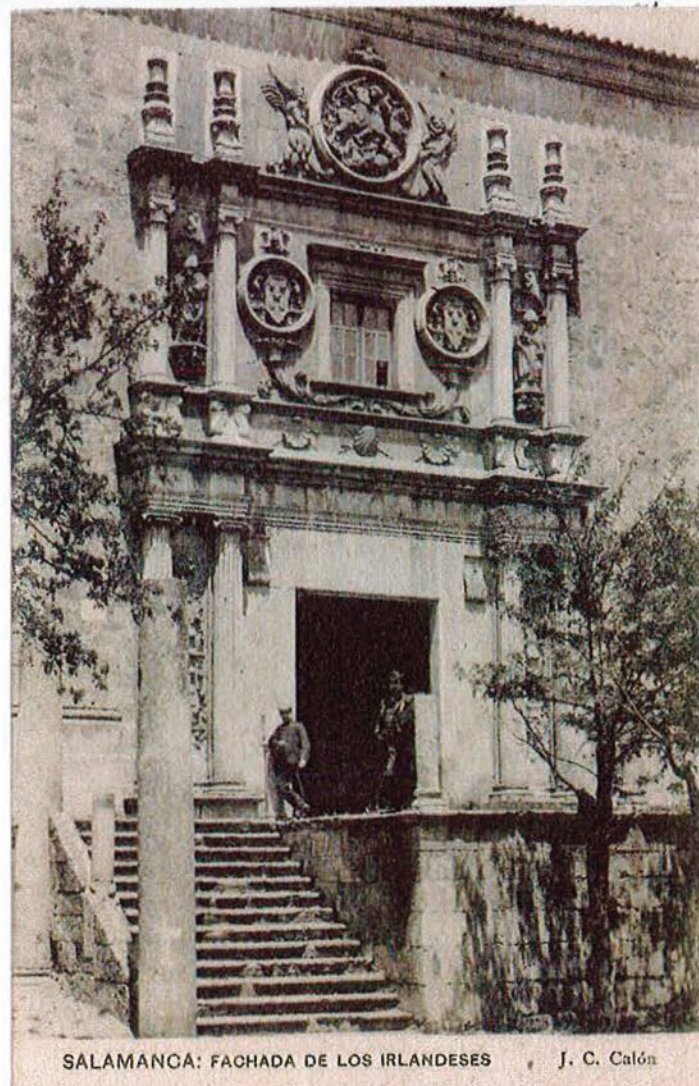
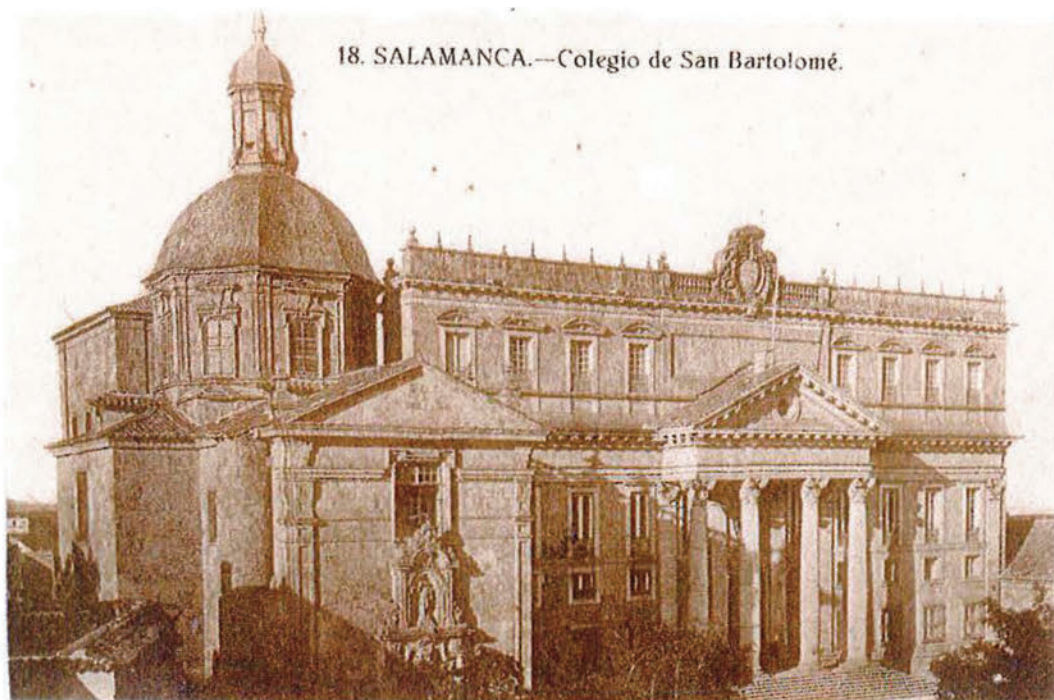
6. APOYO ECONÓMICO A LAS FACULTADES DE MEDICINA Y CIENCIAS, Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COLEGIOS MAYORES, POR LA DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE SALAMANCA

La famosa *Ley de Instrucción Pública* que se publicó en "La Gaceta de Madrid" del 10-IX-1857 fue obra del antiguo alumno de Leyes de Salamanca, más tarde Profesor en Valladolid y Ministro de Fomento, el zamorano Don Claudio Moyano. En opinión de los expertos, puede ser considerada, más que como una reforma de todo lo anterior al respecto, como una codificación burocrática de lo antes existente. Sin embargo, su importancia práctica ha sido enorme, pues gran parte de ella ha estado en vigor hasta 1943, y aspectos esenciales de ella perduran, aun con las numerosas modificaciones que sufrió.

Desgraciadamente para Salamanca resultó, además de duradera, dura. En efecto, a partir de su promulgación se podrían realizar en su Universidad únicamente los estudios de Derecho (hasta el grado de Licenciado) en las secciones de "Leyes y Cánones", y Teología (hasta el mismo grado); y los de Filosofía y Letras (pero solamente hasta el grado de Bachiller). Desaparecían los de Medicina, aquí existentes desde centurias atrás; y no se creaban los de Farmacia, a diferencia de Santiago de Compostela, por ejemplo.

Quince días después de la publicación de la enseguida conocida como *Ley Moyano*, la Junta de Decanos salmantinos reaccionó respecto al Real Decreto de 23-IX-1857 proponiendo que se constituyera la Facultad de Ciencias hasta el grado de Bachiller (por idénticas razones a las aceptadas para la Facultad de Filosofía y Letras). En realidad, la Facultad de Ciencias estrictamente había arrancado con ese nombre sólo a partir de 1845, si bien la mayor parte de sus enseñanzas estaban integradas en la antigua Facultad de Filosofía. Obviamente, muy diferente era el caso de la Facultad de Medicina, por lo antes apuntado. Unos pocos años más tarde paralelamente se resolvería, aunque no fuera de la manera ideal, la situación de ambas Facultades, gracias principalmente al apoyo económico aportado por la Diputación Provincial, consecuencia de los profundos cambios políticos y sociales surgidos.

Al producirse el triunfo de la denominada "Gloriosa" Revolución de 1868 o "Septembrina" (por haber ocurrido a finales



SALAMANCA: FACHADA DE LOS IRLANDESES J. C. Calón

Crisis of the Colleges of the University of Salamanca (XVIII–XX centuries).

Its link with the Diputación (XIX century)

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 4 (2021) · pp.415-431



de aquel mes), que destronó a la reina Isabel II (la cual desde su lugar de veraneo pasó a Francia), la "Junta Revolucionaria" se declaraba voluntariamente disuelta y era nombrado Presidente del Gobierno Provisional el General Don Francisco Serrano, en octubre de 1868.

El Decreto del 21-X-1868 (*Gaceta* del 22) favorecía legalmente la reanudación de las actividades de las Facultades de Medicina y Ciencias extinguidas por la Ley Moyano, ya que expresaba que *las Diputaciones provinciales y los Ayuntamientos podrán fundar y sostener establecimientos con fondos de la provincia y éstos con los del Municipio*. Asimismo, se recuperaba también otra famosa tradición universitaria últimamente perdida, puesto que se establecía en dicho Decreto que: *Los ejercicios de Doctorado podrán verificarse en todas las Universidades*.

El optimismo de la primera etapa revolucionaria se comprende fácilmente teniendo en cuenta el profundo malestar y descontento de la mayor parte de la población (muy especialmente latentes en el mundo universitario) contra Isabel II y sus sucesivos Gobiernos, por haber sufrido nada menos que 18 *pronunciamientos* importantes (de signo muy variado: progresista, moderado, complejo o carlista), de los que sólo 4 de ellos resultaron triunfantes, pero que produjeron inevitablemente profundos cambios. Cabe señalar, en su disculpa, que tal descontento se hallaba ocasionado por causas políticas, sociales y económicas que venían actuando desde tiempo atrás (que no eran muy diferentes a las que operaban en otras naciones próximas, donde también sucedían alteraciones similares). En ese periodo del reinado isabelino se lograron, no obstante, realizaciones importantes, tales como la instalación de gran parte de la red ferroviaria (por empresas inglesas y francesas en colaboración con la banca española), construcción de bibliotecas públicas (como la Nacional en Madrid, etc.), ordenación de la Primera Enseñanza nacional (aunque en condiciones de precariedad al depender económicamente de los Ayuntamientos), modernización de las ciudades (con bellas ampliaciones como el barrio construido en Madrid por el banquero Don José Salamanca), etc. La escasez de recursos fue paliada parcialmente por las Desamortizaciones del Ministro Mendizábal, que contribuyeron a financiar la Guerra Carlista de 1833-39 y a atraer al régimen isabelino la burguesía emergente, pero que ocasionaron numerosas pérdidas irreparables en el Patrimonio nacional.

La Revolución de 1868 disponía, desde el 1 de junio de 1869, de una Constitución. La influencia del famoso General Prim determinó la elección como Rey y la llegada a España de Don Amadeo de Saboya (al igual que él, masón). Éste reinó sólo desde el 2-I-1871 al 10-II-1873, al renunciar voluntariamente al trono, abrumado por los problemas españoles y la dificultad para resolverlos, además de su no aceptación por gran parte de la nobleza de aquí.

La Asamblea Nacional, habiendo aceptado tal abdicación, proclamó (por 285 votos contra 32) la que sería Primera República Española, en la madrugada del 12-II-1873.

Sucesivamente, los Presidentes de ésta, Don Estanislao Figueras, Don Francisco Pi y Margall, Don Nicolás Salmerón y, finalmente, Don Emilio Castelar —también pertenecientes algunos de ellos a la masonería o simpatizantes con ella— trataron de afrontar no sólo los complejos problemas internos (algunos tan graves como el que degeneró en la Rebelión de los Cantones, especialmente en Málaga y Cartagena) sino también los derivados de las guerras que estallaron aprovechando esa crítica situación (como el brote de las luchas carlistas y los intentos independentistas de Cuba), al mismo tiempo que intentaban introducir medidas más aperturistas en la política gubernamental. Castelar tuvo al final que actuar dictatorialmente e, incapaz de resolver la situación y carente de apoyos, se vio en la necesidad de dimitir en la madrugada del 3-I-1874. Se buscó restablecer el orden mediante un nuevo golpe de Estado, incruento: El General Pavía, con su tropa, asaltó esa madrugada la sede del Congreso, disolvió las Cortes y, renunciando a ser Presidente del Poder Ejecutivo, facilitó que lo fuera el General Serrano, quien sólo lo retuvo hasta que se produjo la Restauración en la persona de Alfonso XII, gracias a la hábil labor de Cánovas y el pronunciamiento (quizá innecesario) de Martínez Campos en Sagunto el 29-XII-1874.

Tomando en consideración este contexto histórico, será factible analizar seguidamente los documentos inéditos antes aludidos. Tres de ellos corresponden a la descripción de hechos, relativos a los Colegios Mayores salmantinos, producidos en los meses de julio, septiembre y noviembre de 1873; es decir, dentro del periodo republicano. Otros tres, pertenecen al mes de julio de 1875; o sea, cuando ya ha tenido lugar la Restauración monárquica. Se trata de cuestiones importantes en las que la Diputación Provincial interviene decisivamente, cumpliendo las nuevas normas implantadas por estos diferentes regímenes.

Como ya se anticipó, tales documentos son principalmente escritos notariales procedentes de la Diputación salmantina, y fueron obtenidos por Don Eduardo No (o de No) García, salmantino, Catedrático de la Facultad de Ciencias, y Decano de la misma (entre 1897 y 1924); además, lo que es excepcional, eminente jurista. Esta doble condición de científico y jurista contribuye a explicar su posesión de los mismos, que debió de utilizar para la defensa de los intereses universitarios, logrando en 1904, por ejemplo, el reconocimiento estatal (con todas sus favorables consecuencias) de las "Facultades Libres" (Medicina y Ciencias) que, sostenidas por la Diputación Provincial desde 1869 (en colaboración con el Ayuntamiento desde 1874), quedaron equiparadas a las de Derecho y Filosofía y Letras.

Los títulos y características de dichos documentos, por orden cronológico, son:



- a) Acta de la *sesion extraordinaria del día 17 de Julio de 1873* (escrita en un folio de 31x21 cm., por ambas caras), *sobre patronato de los Colegios suprimidos*.
- b) Copia (en 4 folios) del acta notarial, de fecha 3 de septiembre de 1873, *acerca de la incautación del archivo y demás documentación relativos á dichos Colegios*.
- c) *Memoria sobre los Colegios suprimidos*. (Escrita en 23 páginas, de 22x16 cm., de fechas 4 y 13 de noviembre de 1873).
- d) *Inventario de los legajos y papeles que existen en el Archivo de los Colegios unidos al suprimido Científico, al hacerse cargo del Patronato de dichos establecimientos la Excm. Diputación de la Provincia, y devueltos a la Junta de Colegios en virtud de Real orden, de fecha 1 de julio de 1875* (4 folios).
- e) *Índice de libros, espedientes (sic) y demás papeles que se hallan en la Secretaría de la Junta [Administradora de Colegio]; también de fecha 1 de julio de 1875* (5 folios).
- f) *Escritura relativa a la entrega del metálico, valores, efectos y archivo pertenecientes a dichos Colegios por la Diputación a la Junta Administradora de los Colegios suprimidos unidos al Científico de esta Ciudad*. (Consta de 7 folios, y es del 6 de julio de 1875).

La *Memoria sobre los Colegios suprimidos* (documento c), por ser unos pocos meses posterior a los documentos a y b y contener un amplio resumen de ellos, facilita un análisis de los hechos descritos en aquéllos, observándolos con cierta perspectiva.

Comienza esta Memoria haciendo una breve historia sobre las características generales de dichos Colegios señalando que los bienes de los mismos procedían de *diversos beneficios, productos decimales, alcabalas en varios pueblos y algunas fincas de propiedad de los fundadores*.

Seguidamente recuerda que lo becarios admitidos en ellos no recibían *enseñanza académica alguna sino solamente alojamiento y alimentación gratuitos; y que el ingreso solía verificarse por oposición*. Y añade: *Así vinieron funcionando hasta mediados del siglo pasado [XVIII], en que disminuidas por diferentes causas las rentas [...] los Colegios Mayores decaídos de su antiguo estado por consecuencia de la venta de sus fincas á principios de este siglo [XIX] y por las vicisitudes de la Guerra de la Independencia en la cual todos sufrieron pérdidas considerables, habiendo alguno cuyo edificio fue incendiado, pereciendo todo su archivo y cuanto en él existía, recibieron una nueva organización en 1816, con la cual continuaron hasta el planteamiento del sistema constitucional. En esta nueva época tanto unos como otros perdieron una gran parte de sus ingresos con la supresión de los diezmos en que muchos eran partícipes*.

Prosigue explicando la fusión de los Colegios, en noviembre 1840, *en uno solo* [instalado en el edificio del San Barto-

lomé, que estaba ocupado por oficinas del Estado y de la Provincia] *al que se le dio el nombre de Científico, uniendo á los Colegiales á la sazón existentes y fijando condiciones para la admisión de otros nuevos en lo sucesivo*.

A continuación indica un dato peculiar de la nueva situación: *Ejercía la alta inspección y protectorado la Excm. Diputación provincial, y conociendo ésta la dificultad de atender en corporación á las necesidades que exigía la dirección de un Colegio, nombró en 24 de Julio de 1843 una Comisión directiva compuesta de un Diputado provincial como Presidente, dos de los Patronos de los Colegios agregados y un empleado del mismo en concepto de Secretario. Esta Comisión tenía el deber de velar por los intereses del Colegio lo mismo que por la severa observancia de los estatutos*.

También tenía esta Comisión la importante función de *proponer á la Diputación los nombramientos de empleados y examinar las cuentas que rindiera el Administrador, mandándolas con informe a la Excm. Corporación provincial*.

Seguidamente recoge esta Memoria otro punto interesante: *Así continuó el Colegio Científico hasta el año de 1845 en que suprimido de Real orden se encomendó al Jefe Político de esta Provincia la incautación de todos sus bienes, escrituras y derechos, previo inventario, con atribuciones para nombrar una Junta que ejecutase este trabajo*.

Terminado que fue el inventario por la Junta lo participó así á la Superioridad y se resolvió por Real orden de 10 de Agosto de 1846 que los bienes del Colegio Científico se agregasen á la Instrucción pública.

En 1847, la Universidad recuperaría mayores competencias sobre estas cuestiones: *El 27-11-1847 se dispuso disolver á la Junta de inventario y nombrando otra presidida por el Rector de la Universidad y compuesta por los Decanos de las Facultades. [...]. Esta nueva Junta [...] tenía á su cuidado la administración de los fondos de los Colegios, la admisión de los alumnos que presentaban á las becas los Patronos respectivos [...] y el cumplimiento de la voluntad de los fundadores*.

Pero algunos años después tendría lugar el triste asunto de la venta de bienes de los Colegios y el destino de los caudales obtenidos: *Así, por virtud de lo prevenido en la Ley de 1o de Mayo de 1855 se vendieron las fincas que los Colegios poseían y que habían adquirido á consecuencia de compras hechas con el producto de sus ahorros y con legados á su favor, viniendo á constituir por este tiempo la mayor parte de su capital. En su equivalencia ha expedido el Gobierno inscripciones intransferibles del tres por ciento que constituyen hoy casi todas sus rentas, á escepción (sic) de las que producen algunos edificios que aun conservan y que estan destinados para la beneficencia e instrucción pública*.

Unos pocos años después, favorecida por las nuevas normas implantadas por la Revolución de 1868, la Diputación ad-



quiría mayor influencia en el funcionamiento del precario mundo colegial. Ello crearía algunas tensiones con las autoridades universitarias: *Por decreto del Poder ejecutivo de 9 de Febrero de 1869 se concedió á las Diputaciones provinciales el derecho de patronato que ejercía el Gobierno sobre los Colegios de internos agregados á los Institutos de 2ª enseñanza.* [...] También a la Diputación correspondía el protectorado y patronato de los Colegios unidos al suprimido Científico de esta Ciudad. En vista de esta resolución, en septiembre de 1873, ya durante la I República, la Diputación acordó disolver la Junta de Colegios (creada en 1847), reclamar de ella el archivo y cuantos antecedentes obraran en su poder, ordenar á los empleados de la misma se pusieran á las inmediatas de la Comisión Permanente, ingresar los fondos existentes en la Depositaria provincial y administrar por sí las rentas de estas fundaciones. Pero la Junta de Colegios no aceptó esta decisión, mientras no se dispusiera por la autoridad académica que le confirió ese derecho, y manifestó que daba conocimiento del caso al Excmo. Sr. Ministro de Fomento y acordaba esperar su resolución, participándolo el Rectorado por su parte á la Dirección general de Instrucción pública. A su vez, la Comisión Permanente de la Diputación acordó que dos de sus miembros y el Notario de la Corporación se presentasen en el local de la Junta Administradora [de los Colegios] y procediesen á la incautación, previo inventario, del Archivo y todos los documentos y enseres referentes á la misma. Pero cuando intentaron proceder a la incautación, el 3-IX-1873, no pudieron verificar aquélla por oponerse á ello el Señor Rector; por lo cual el Notario levantó acta (documento b).

Habiéndose solicitado por la Comisión Permanente de la Diputación al Gobernador Civil que *hiciese cumplir la mencionada incautación, éste se dirigió al Señor Rector de la Universidad á la vez que á la Comisión en comunicaciones de 12 de Setiembre* [de 1873] *disponiendo que los vocales comisionados por la Permanente llevasen á cabo la incautación del archivo, documentos y enseres de Colegios en el día 14 del mismo mes.* Así se ejecutó por los vocales, acompañados por el Notario. Y presentó el Señor Rector los papeles y enseres. [...]. Terminado el inventario, se procedió al traslado de los papeles del archivo y oficina á las de la Excmo. Diputación y al efecto se facilitó al Oficial una pieza separada e inmediata á la de la Secretaría. [...].

También acordó la Comisión permanente la traslación de los fondos en metálico y papel á la Depositaria de la provincia, y resultando parte de aquellos en el "arca de caudales" de la Universidad gestionó lo conveniente para su incautación [...]: 194.000 reales en metálico y 1.113.000 reales nominales en títulos de la Deuda. Además, se mencionan otras entregas por valor de 75.000 reales, así como las inscripciones intransferibles de la renta interior del tres por 100 consolidado, importantes el capital nominal de 5.200.000 reales y 160.000 reales de renta.

Habiendo quedado suprimida la Junta de Colegios, sería la Comisión Permanente de la Diputación la que resolvería también los asuntos relativos a solicitudes de becas vacantes. Y así se hizo en varios casos que se detallan. Otro asunto resuelto fue el de la supresión del anterior cargo de Administrador.

También en las páginas finales de esta Memoria hay un capítulo titulado *Bases para la reorganización de los Colegios*, que detalla del modo siguiente: 1º Administración y gobierno de los Colegios. 2º Patronos particulares. 3º Derecho de alta inspección y patronato. 4º Destino de las rentas de los suprimidos Colegios. 5º Forma de la inversión de las rentas. 6º Número y cuantía de las pensiones. 7º Distribución de las pensiones entre los Colegios. 8º Condiciones de los becarios.

Con fecha 13 de noviembre de 1873 la Comisión Provincial manifiesta, en la última hoja, que *ha visto con satisfacción esta Memoria.* Así concluye lo relativo a dicho periodo.

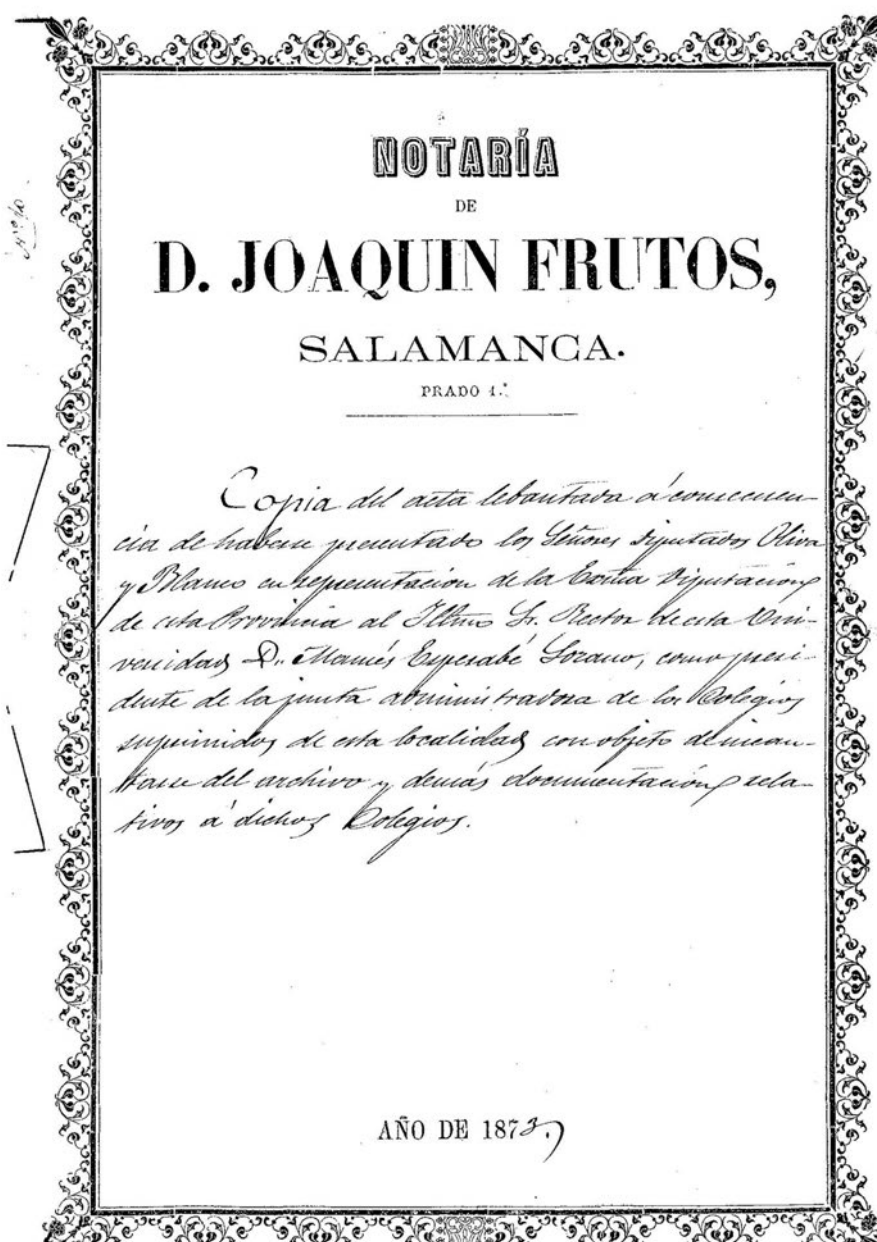
La situación política se modificó pocos meses después, según ya se ha indicado. Se produjeron considerables cambios que repercutieron en la vida universitaria y en las Diputaciones, como se deduce del título del mencionado documento d. Se trata del Inventario de cuanto recibió la Diputación, mediante la incautación antes comentada, procedente del previamente suprimido Colegio Científico, documentación que tuvo que devolver a la Junta de Colegios, en virtud de la Real orden de 1-VII-1875, en la nueva etapa de la Restauración. En los 4 folios de este escrito se detalla lo que contienen los 4 estantes reseñados. Se describen los papeles integrantes de los legajos procedentes de varios Colegios Mayores y Menores, precisando sus fechas correspondientes.

Análogamente, en el escrito e se indican los títulos de 13 libros de actas de sesiones celebradas entre 1845 y 1869, así como legajos con números; o sea, relativos a contabilidad, por ejemplo entre 1849 y 1870, y también expedientes sobre edificios de los Colegios.

La escritura notarial, del 6-VII-1875, que es el documento f de la serie, se refiere a todo lo relativo a entrega del metálico, valores, efectos y archivo. Por ejemplo, se señala la entrega de *cinuenta y siete mil ochocientos noventa pesetas con cuarenta céntimos en metálico, que contó el Administrador.* También *títulos del tres por ciento.* Por último, *datos sobre las láminas emitidas a favor de los Colegios* [...] *y de los intereses que devengan, etc.*

7. SITUACIONES POSTERIORES A 1875 DE LOS COLEGIOS MAYORES DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Reintegrado a la Universidad lo que quedaba de sus antiguos Colegios Mayores a mediados de 1875, la nueva etapa monárquica de la Restauración se iniciaba con Alfonso XII. Precisamente unos cuatro años después el joven Rey se alojó en el Colegio de San Bartolomé con motivo de su visita a Salamanca,



cuando vino, en septiembre de 1877, a inaugurar la línea de ferrocarril entre Medina del Campo y Salamanca, que fue durante cerca de medio siglo (hasta que se hizo la conexión entre Ávila y Salamanca) el enlace ferroviario de la ciudad del Tormes con Madrid.

La *Junta de Colegios universitarios de Salamanca*, creada en enero de 1876, sucesora de las Juntas anteriores aquí mencionadas, elaboró un Reglamento para el funcionamiento de los Colegios en 1886, según indicó el Rector Don Esteban Madruga en 1972. Por primera vez en España había la posibilidad de realizar viajes de estudio y permanencia en el extranjero por becarios posdoctorales con objeto de ampliar su formación, seleccionados previamente mediante rigurosas pruebas. Podría considerarse esta

medida como una acertada anticipación a lo que el *Programa Erasmus* ha implantado en 1987, en cuya fundación oficial (que tuvo lugar en la Universidad Católica de Lovaina en 1986) participó activamente la Universidad salmantina (mediante su entonces Vicerrector de Investigación, el autor del presente estudio), juntamente con la Universidad Autónoma de Madrid y la Central de Barcelona. Posteriormente hubo varios intentos de restablecer el tradicional internado de los becarios en el edificio del San Bartolomé. Así se solicitó en 1916 al organismo competente, que era el Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes. Pero tal intento no prosperó.

En cuanto a los dos edificios únicamente pervivientes de los dos Colegios Mayores, cabe decir respecto al de San Bartolomé



que fue sede, entre 1840 y 1846, del llamado Colegio Científico, según ya se ha indicado. Desde esa última fecha estuvo destinado a Museo Provincial. Más tarde fue ocupado por la Delegación de Hacienda y Telégrafos. A partir de 1913 fue la sede del Gobierno Civil hasta que esta institución, en 1916, pasó a estar en un edificio de la céntrica calle del Prior. Desde esa fecha, una parte del Palacio Anaya (muy deteriorado por el uso inadecuado y reformas desafortunadas realizadas por los distintos ocupantes) fue transitoriamente ocupado por el Regimiento de la Victoria nº 76, una vez vencida la resistencia a este destino mantenida por algunos cate- dráticos universitarios.

Afortunadamente, la adecuada gestión realizada por las autoridades de la Universidad, apoyadas en expertos informes elaborados por juristas del claustro (como el mencionado Don Eduardo de No, y otros) lograron oponerse legalmente a la pre-

tendida incautación del edificio del San Bartolomé por el Ministerio de Hacienda. La definitiva restitución de éste a la Universidad se consiguió, en 1926, merced a la decisiva intervención personal del Presidente del Gobierno, Don Miguel Primo de Rivera. La Universidad, agradecida a esta y a otras acertadas actuaciones del Presidente (como la entrega a ella de los valores bancarios obtenidos mediante la venta de propiedades de la Universidad e injustamente incautados por el Estado, según antes se comentó), sometió a votación la propuesta de concederle el Doctorado *honoris causa*. El resultado fue: 23 votos a favor, 3 en contra. El 2-11-1926 tuvo lugar la solemne sesión. En la memoria-anuario de dicho año 1926 se expresa que la Universidad, con esa distinción, *ha querido a la vez testimoniar su gratitud al único estadista que, con solicitud y cariño, escuchó sus peticiones, para luego resolverlas con rapidez y energía, como correspondía en derecho.*



El Palacio Anaya —expresión con la que habitualmente se conoce al neoclásico edificio del Colegio Mayor de San Bartolomé—, previas restauraciones y reformas de adaptación, transcurrida una media docena de años, alojaría las Facultades de Ciencias (Sección de Químicas) y Filosofía y Letras, como se indica a continuación. Los antecedentes de la situación son, resumidamente, los siguientes:

La primera de estas Facultades había iniciado su débil andadura en el venerable edificio de las Escuelas Menores, contiguo al histórico de la Universidad, a mediados del siglo XIX, compartiendo aquellas escasas dependencias con el recién creado entonces Instituto de 2ª Enseñanza. Allí permanecieron ambas instituciones hasta el curso de 1903-04, en que la Facultad de Ciencias se trasladó al Colegio Mayor Fonseca, mientras el Instituto permaneció en su lugar de origen hasta que, en 1932, ocupó una parte del amplio edificio del Noviciado de los Jesuitas (expulsados éstos por la II República), situado en las cercanías del paseo del Rollo.

A su vez, la sede de la Facultad de Medicina también estuvo vinculada al mismo Colegio Mayor, pero a su Hospedería (del siglo XVIII, a diferencia del Colegio, que es del XVI). Este edificio ya había sido utilizado como hospital y hospicio desde el siglo XIX. En paralelo con la Facultad de Ciencias, su instalación oficial allí tuvo lugar en el comienzo del curso 1903-04, cuando se reconoció a ambas Facultades su rango de estatales.

Las estrecheces que afectaban principalmente a la Facultad de Ciencias hicieron que su Junta de Facultad del 16-III-1927 tratara de resolver la situación y propusiera como solución uno u otro de las dos siguientes proyectos: *La construcción de un pabellón en el derruido Colegio de San Pelayo (los Verdes)* [edificio que, recientemente reconstruido, es ahora la sede de la Facultad de Geografía e Historia]; y *el otro, la instalación de los laboratorios de Química en el Colegio Mayor de San Bartolomé cuando allí se construya la residencia de estudiantes*. Recoge el acta académica: *Se mostraron conformes con el segundo*. Se deduce, en todo caso, que la idea de recuperar la vida de internado para los becarios universitarios perduraba; pero tampoco entonces se materializó.

En la sesión del claustro del 19-II-1932, el Arquitecto de la Universidad Don Genaro de No —hijo del mencionado Catedrático Don Eduardo— presentó la memoria, presupuesto y planos de las obras acerca del edificio de Anaya, una vez que el claustro decidiese si dicho edificio habría de *destinarse a instalación de las Facultades de Ciencias y Letras o a residencia de estudiantes*. Detalla el acta académica: *El Claustro acuerda: 1º Desistir de la implantación de la Residencia de estudiantes en el antiguo Colegio de San Bartolomé y aprueba el traslado a dicho edificio de las Facultades de Ciencias y Letras. 2º Aprueba igualmente la totalidad del presupuesto leído*. El asunto de la residencia para estudiantes quedó

definitivamente abandonado. Los becarios, en los sucesivos, salvando el periodo de la contienda de 1936-39 e inmediatos siguientes, percibirían su asignación en metálico.

Don Genaro lograría no sólo la restauración de un edificio en lastimoso estado de conservación sino la mejor adaptación posible a su uso para Facultades de características tan dispares como la de Ciencias (que ocupó las plantas inferiores), con exigencias propias como las de los laboratorios, y la de Letras (a la que se destinó la zona alta). La instalación de Ciencias cumplió, dentro de sus limitaciones, con su cometido hasta mediados de la década de 1960, en que se trasladó al nuevo y funcional edificio de la plaza de la Merced, el cual ocuparía la mayor parte del terreno en que anteriormente estuvo el Colegio del Rey (desaparecido a consecuencia de la Guerra de la Independencia), cuyo espacio había sido convertido después en el sobrio alojamiento de los Servicios de la Intendencia Militar local.

De este modo, todo el edificio Anaya ha podido dedicarse, una vez adecuadamente adaptado, a la Facultad de Letras, además del contiguo de la Hospedería (conocido como "Anayita"), que durante muchos años fue la sede de la Normal de Maestros.

Respecto a los Colegios Mayores, se puede destacar lo siguiente: En la difícil etapa de reconstrucción de un país que había quedado enormemente dañado por una guerra interna terminada en 1939, a la que en ese mismo año siguió una prolongada guerra internacional (que impedía cualquier intento de obtención de ayuda extranjera), un decreto del 19 de febrero de 1942 restablecía estas memorables instituciones.

En Salamanca se construyó un edificio nuevo, en la plaza de Fray Luís de León, al que se dio el famoso nombre de *Colegio Mayor de San Bartolomé*. Hubo que prescindir de su antigua ubicación en el Palacio de Anaya, por ser entonces la sede de las Facultades de Ciencias y de Letras, según se ha indicado. Se aprovechó para la nueva construcción el terreno donde existió la iglesia de la Magdalena, cercano al solar donde estuvo la Normal de Maestras (que quedó destruida por un incendio en 1928).

Deseosos de garantizar el tradicional espíritu del esfuerzo y la austeridad como normas de comportamiento de los nuevos colegiales, los legisladores mantenían la existencia de becarios, como en otros tiempos. Pero, a diferencia de las etapas anteriores, la mayoría de los colegiales serían ahora residentes que abonarían una cuota adecuada, aunque inferior a la que se pagaría en un hotel de características similares a las del colegio. Concretamente, en el otoño de 1946 un concurso público anunciaba la posibilidad de solicitar dichas becas. (Como curiosidad, cabe recordar que, además de becas, se concedieron entonces medias becas. Esto le sucedió a quien suscribe y a un hermano, que obtuvieron sendas medias—becas; renunciando voluntariamente el primero a la suya a favor del segundo, quien así tuvo beca entera).



Numerosas promociones de estudiantes, no sólo procedentes de diversas regiones de España sino también extranjeros, realizaron diferentes carreras viviendo en este Colegio durante sucesivos cursos académicos, al lado de algunos Profesores asimismo allí residentes. A partir de 2015 este edificio ha pasado a prestar otros servicios, como los relativos a los Cursos Internacionales que imparte la Universidad. Un nuevo local, situado en el denominado Campus universitario Miguel de Unamuno, es la actual sede de dicho Colegio.

Además, otros nombres igualmente gloriosos, como *Oviedo* y *Cuenca*, son los que llevan los nuevos edificios de estos Colegios construidos también en esa zona; éstos fueron abiertos, respectivamente, en 1995 y 2001. El que fue emplazamiento del antiguo Oviedo es el lugar ocupado actualmente por el moderno Palacio de Congresos. Unas ruinas próximas a la Facultad de Ciencias, debidamente protegidas y discretamente visibles, recuerdan que allí estuvieron las bellas estructuras arquitectónicas del Colegio de Cuenca. Afortunadamente, el *Fonseca*, en su primitivo emplazamiento, ha sido digna residencia de doctorandos y Profesores, atendiendo ahora preferentemente a las actividades relacionadas con el ciclo de posgrado. Por último, otros Colegios Mayores universitarios son los denominados *Fray Luís de León*, situado en la plaza de ese nombre, en la cercanía de la Facultad de Ciencias, que viene funcionando desde 1954; y el *Hernán Cortés*, reabierto en 2008, después de una profunda reestructuración.

He aquí resumida la situación actual de famosísimas instituciones que dieron gloria nacional e internacional a Salamanca y a su Universidad, cuyo prestigio es obligado mantener por la presente generación y las futuras.

8. REFERENCIAS

1. Álvarez Villar, Julián. La Universidad de Salamanca. Arte y Tradiciones. III Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca. 1990.
2. Cabezas Fernández del Campo, José A., José Cafranga: Profesor universitario salmantino, Ministro y Senador. Salamanca: Gráficas Varona. 1997.
3. Cabezas Fernández del Campo, José A. Antecedentes históricos de las Facultades de Ciencias Químicas, Biología y Farmacia de la Universidad de Salamanca. Salamanca: Europa Artes Gráficas, S. A. 2001.
4. Echeverría, Lamberto de. Presentación de la Universidad de Salamanca. Salamanca: Caja de Ahorros. 1985.
5. Fernández Álvarez, Manuel (dirección); Robles Carcedo, Laureano; Rodríguez-San Pedro Bezares, Luís E. (coordinación). La Universidad de Salamanca. 1 Trayectoria histórica y Proyecciones. (Especialmente el capítulo II, Los Colegios Mayores en el siglo XVI Carabias Torres, Ana M^a.) Salamanca: Europa Artes Gráficas, 1989.
6. Fernández Álvarez, Manuel (dirección); Robles Carcedo, Laureano; Rodríguez-San Pedro Bezares, Luís E. (coordinación). La Universidad de Salamanca. II Atmósfera intelectual y Perspectivas de investigación. Salamanca: Europa Artes Gráficas, S.A. 1989.
7. Gómez Martín, Mercedes. Las Reformas educativas de principios del siglo XIX y la Universidad de Salamanca. Centro de Estudios Salmantinos. Salamanca: Gráficas Europa. 1974.
8. Madrugá Jiménez, Esteban. Crónica del Colegio Mayor del Arzobispo, de Salamanca. Salamanca: Universidad de Salamanca. 1953.
9. Madrugá Jiménez, Esteban. Evocaciones universitarias. Salamanca: Imp. Calatrava. 1972.
10. Peset Reig, Mariano, y Peset Reig, José Luís. El Reformismo de Carlos III y la Universidad de Salamanca. Salamanca: Universidad de Salamanca. 1969.
11. Peset, José Luís, y Peset, Mariano. Carlos IV y la Universidad de Salamanca. Madrid: C. S. I. C. 1983.
12. Robledo, Ricardo (Coordinador); Martín, José-Luís (Director). Historia de Salamanca. IV. Siglo Diecinueve. Centro de Estudios Salmantinos. Salamanca: Gráficas Varona. 2001.
13. Rodríguez, Ángel (Coordinador); Martín, José-Luís (Director). Historia de Salamanca. III Edad Moderna. Centro de Estudios Salmantinos. Salamanca: Gráficas Varona. 1999.
14. Rodríguez Cruz, Águeda M. Historia de la Universidad de Salamanca. Fundación Ramón Areces. Salamanca: Imprenta Calatrava. 1990.
15. Rupérez Almajano, M^a. Nieves. El Colegio Mayor de San Bartolomé o de Anaya. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca. 2003.
16. Sala Balust, Luís. Constituciones, Estatutos y Ceremonias de los antiguos colegios seculares de Salamanca. 4 vols. Universidad. 1962-64.

Si desea citar nuestro artículo:

Crisis de los Colegios Mayores de la Universidad de Salamanca (siglos XVIII-XX). Su vinculación con la Diputación (siglo XIX)

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 415-431

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.05>

USO DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA PARA AUMENTAR LA FORMACIÓN Y LA REGENERACIÓN ÓSEA

USE OF PEPTIDES DERIVED FROM PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN FOR INCREASING BONE FORMATION AND BONE REGENERATION

Pedro Esbrit Argüelles

Area Osteoarticular, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)-Fundación Jiménez Díaz. Dpto. Química en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Complutense. 28040 Madrid

corresponding author: pesbrit@gmail.com

REVISIÓN

Discurso de entrada como Académica Correspondiente en la Real Academia nacional de Farmacia.

RESUMEN

Las patologías prevalentes del aparato locomotor como la osteoporosis suponen actualmente un desafío para las sociedades occidentales. La pérdida de masa ósea asociada comúnmente a la edad, especialmente pero no únicamente ligada a la pérdida de estrógenos, aumenta el riesgo de fracturas. En numerosas ocasiones, su reparación está comprometida debido a causas metabólicas del huésped o a la magnitud de la lesión ósea. Esto determina la importancia de estrategias que ayuden a regenerar el hueso dañado, p.e., el uso de factores osteogénicos. Así, se ha propuesto la administración sistémica de la parathormona (PTH), el primer factor anabólico eficaz en el tratamiento de la osteoporosis, que estimula predominantemente la formación ósea en las unidades de remodelado óseo. Recientemente, se ha introducido en la farmacopea un análogo peptídico basado en la secuencia N-terminal de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) (abaloparatida). Este exhibe gran afinidad por el receptor tipo 1 de la PTH y presenta ventajas farmacocinéticas (disminuyendo el riesgo de hipercalcemia) frente a esta hormona en su uso terapéutico en la osteoporosis. Tanto la PTH como la PTHrP N-terminal incrementan la formación del callo de fractura y la integridad del hueso neoformado en modelos animales. Además, el péptido osteostatina derivado de la PTHrP C-terminal, no relacionada con la PTH, presenta propiedades osteogénicas in vitro e in vivo en modelos de osteoporosis. En los últimos años, se ha demostrado que la unión de osteostatina a diversos tipos de implantes (basados en biocerámicas mesoporosas de SiO y biovidrios con Zn) mejora el biomaterial de base para implementar la regeneración ósea. Los datos actuales apoyan a los péptidos derivados de la PTHrP como una estrategia prometedora en aplicaciones de ingeniería tisular ósea.

ABSTRACT

Osteoporosis, the most prevalent pathology affecting the skeleton, currently represents a challenge for Western societies. Bone mass loss with age, mainly but not exclusively related to estrogen deficiency, increases fracture risk. Fracture repair is frequently impaired due to metabolic alterations and/or the extension of bone damage. Thus, strategies like use of osteogenic factors that help regenerate damaged bone tissue are highly needed. In this regard, systemic administration of parathormone (PTH) represents the first anabolic treatment in osteoporosis by predominantly increasing bone formation over bone resorption during bone remodeling. Recently, there is a pharmacological alternative to PTH based on a peptide analogue derived from the N-terminal sequence of PTH-related protein (PTHrP) (named abaloparatide). This peptide exhibits great affinity for PTH type 1 receptor, and presents pharmacokinetic advantages (decreasing the risk of hypercalcemia), compared to PTH in the treatment of osteoporosis. N-terminal peptides of both PTH and PTHrP promote the formation of fracture callus and bone healing in animal models of bone injury. In addition, osteostatin peptide derived from the C-terminal tail of PTHrP -unrelated to PTH- displays osteogenic features in vitro and in vivo in osteoporosis models. In recent years, osteostatin loading into various types of implants (including mesoporous bioceramics based on SiO and Zn-doped bioglasses) improves the capacity of the biomaterial to increase bone regeneration. Current data support the notion that PTHrP-derived peptides are a promising strategy for bone tissue engineering applications.

Palabras Clave:

Envejecimiento
Osteoporosis
Osteostatina
Parathormona
Proteína relacionada con la parathormona
Remodelado óseo
Regeneración ósea

Keywords:

Aging
Bone remodeling
Bone regeneration
Osteoporosis
Osteostatin
Parathormone
Parathormone-related protein



1. INTRODUCCIÓN

Nuestro sistema esquelético está compuesto de elementos que son los huesos, cuya estructura nos permite permanecer erguidos. Eso ha permitido liberar nuestras manos, un evento al parecer decisivo para desarrollar nuestra creatividad. En este sentido, nuestra especie pensante de *Homo Sapiens* le debe mucho a nuestro aparato locomotor. Los huesos reflejan nuestra edad cronológica. De hecho, al igual que nuestro tránsito vital se caracteriza por un ciclo de crecimiento, madurez y declive (envejecimiento), nuestra masa ósea evoluciona hacia un pico alcanzado en la tercera década de la vida, seguido de un paulatino descenso posterior. El pico de masa ósea está determinado por factores genéticos no completamente definidos en la actualidad. Sin embargo, en la etapa del crecimiento, diversos factores externos, como la dieta (aportes de Ca, vitamina D y proteínas) y el ejercicio contribuyen a conseguir un buen pico de masa ósea. Esto es importante porque el aumento de solo 10% en dicho pico de masa ósea permite retrasar significativamente la aparición de osteoporosis (1).

El envejecimiento progresivo de la población, especialmente en el mundo desarrollado, conlleva una elevada prevalencia de patologías del aparato locomotor. Entre ellas, la patología ósea más prevalente es la osteoporosis, definida por la pérdida de masa y microarquitectura óseas, con un asociado incremento del riesgo de fracturas. Mientras la masa ósea es fácilmente cuantificable, la calidad ósea se sabe que está determinada por las propiedades materiales del hueso, su microarquitectura y el grado de remodelado (según se describe más adelante). La llamada osteoporosis primaria ocurre asociada a la pérdida estrogénica en la mujer. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera osteoporosis cuando los valores de densidad mineral ósea son inferiores a -2,5 desviaciones estándar (T-score inferior a -2,5) en relación a la media en adultos jóvenes, y osteopenia cuando esos valores oscilan entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5). La osteoporosis involutiva con la edad afecta a ambos sexos. Para su diagnóstico se utiliza como alternativa el Z-score, que expresa la masa ósea en relación a su valor promedio de la misma edad y sexo (2).

Diversos factores endógenos, como la susceptibilidad genética (los genes más estudiados incluyen los del receptor de vitamina D, los de los receptores estrogénicos y el del colágeno tipo 1), el pico de masa ósea y el déficit estrogénico, pero también factores exógenos (dieta, sedentarismo), contribuyen al deterioro óseo durante el envejecimiento. El uso prolongado de glucocorticoides y la diabetes mellitus, asociados a procesos proinflamatorios y a estrés oxidativo, son situaciones que agravan la osteoporosis involutiva (y también la regeneración ósea post fractura). Estos factores contribuyen a la fragilidad de la población senil, lo que constituye un reto

socio-económico de primera magnitud para nuestros sistemas sanitarios. Se estima que a los 50 años, un 30% de mujeres y un 20% de varones sufrirán una fractura a lo largo de su vida, y que el riesgo de nuevas fracturas se incrementa exponencialmente después de cada fractura. Más de 200 millones de personas en el mundo sufren de osteoporosis diagnosticada con criterios clínicos; de ellos, alrededor de 30 millones solo en la UE. En 2010 hubo cerca de 4 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis, con un coste de 37 mil millones de €, en la UE (3,4). Estas consideraciones han hecho que la OMS declarara la primera década del siglo XXI como la del Hueso y el Cartílago.

2. ESTRUCTURA ÓSEA Y REMODELADO ÓSEO

El hueso es un tipo de tejido conectivo constituido por una fase orgánica, formada principalmente por colágeno tipo 1, y una fase inorgánica de nanocristales de hidroxycarbonato apatita, que representan alrededor del 20% y 70%, respectivamente, de la masa ósea. Existen dos tipos fundamentales de hueso: el trabecular, tipificado en las vértebras (>75% es hueso trabecular) y en las epífisis de los huesos largos, formado por una red de fibrillas mineralizadas de aspecto esponjoso (de ahí la denominación con que también se conoce a este tipo de hueso); y el cortical o compacto, predominante en las diáfisis de los huesos largos, configurado en lamelas mineralizadas concéntricas alrededor de un orificio por donde penetran vasos y nervios (sistema Haversiano) (Fig. 1). Esta distribución de ambos tipos de hueso es óptima para distribuir las cargas mecánicas. Así, en un hueso largo como el fémur el estrés mecánico en la epífisis es canalizado hacia la zona cortical de las diáfisis; mientras que en las vertebrae las fuerzas de compresión axial son distribuidas a través de la red trabecular.

Como se comentó anteriormente, la pérdida de masa ósea ocurre a partir de la tercera década de la vida y afecta a ambos tipos de hueso, trabecular y cortical. En la deficiencia estrogénica tras la menopausia, tiene lugar una pérdida ósea acelerada, sobre todo en el hueso trabecular que es el metabólicamente más activo. En los varones, esa pérdida es más lineal pero continua y similar en ambos tipos de hueso (el déficit de testosterona reproduce la curva acelerada de pérdida de masa ósea observada en la mujer postmenopáusica) (5,6).

La geometría anatómica y las propiedades biomecánicas del hueso son el resultado de su adaptación a los estímulos mecánicos que recibe, lo que se conoce como ley de Wolff, inicialmente propuesta por este investigador en 1892 (7). El esqueleto se remodela constantemente (renovamos nuestro esqueleto en su totalidad cada 10 años) de acuerdo a las necesidades impuestas por el estrés mecánico, pero también metabólicas (el hueso es reservorio de Ca,

Tipos de Hueso

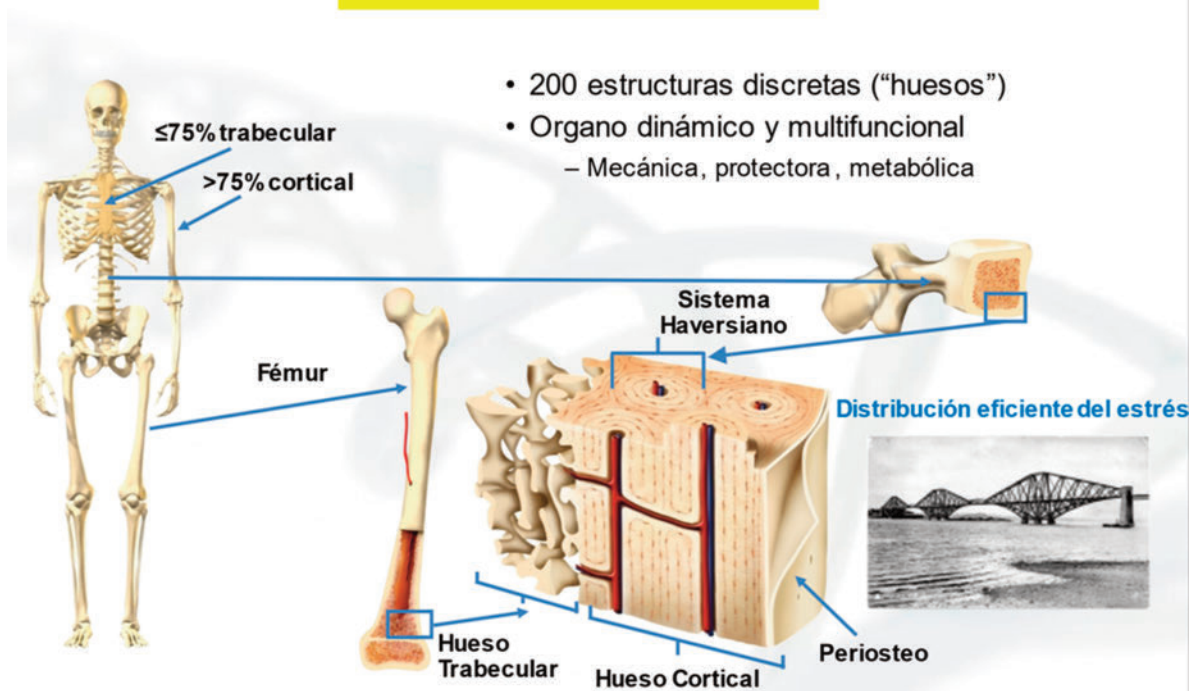


Figura 1

P y de otros iones). De hecho, el remodelado óseo es uno de los principales mecanismos que mantienen la homeostasis mineral. El remodelado óseo tiene lugar a lo largo de la superficie ósea, en las conocidas como Unidades de Remodelado Óseo (BRU, en terminología inglesa). Este es un proceso complejo en el que intervienen varios tipos celulares, que incluyen los osteoblastos (células osteoformadoras de origen mesenquimal), los osteoclastos (células derivadas de precursores de monocitos/macrófagos responsables de la resorción ósea) y los osteocitos (osteoblastos completamente diferenciados embutidos en la matriz ósea mineralizada). Estos últimos tienen una estructura dendrítica con prolongaciones citoplasmáticas y se comunican con el resto de poblaciones celulares en la BRU a través de canaliculos que perforan la matriz mineralizada. En la actualidad los osteocitos se consideran los verdaderos orquestadores del remodelado óseo (8).

El remodelado óseo transcurre en diferentes fases (Fig. 2). La fase de activación comienza por la atracción de células osteoclasticas y sus precursores hacia la BRU promovida por los osteoblastos y sobre todo los osteocitos. Los osteoclastos comienzan la resorción de la matriz mineralizada, un proceso breve que finaliza por la acción del calcio y ciertos factores de crecimiento liberados de la matriz durante la resorción que provocan la apoptosis de los osteoclastos. A continuación, comienza el reclutamiento de células

osteofomadoras promovida por factores quimiotáticos, que elaboran una matriz llamada osteoide (básicamente, colágeno tipo 1). La fase siguiente es la mineralización de dicho osteoide y el sellado de la cavidad de resorción inicial generada por los osteoclastos mediante su recubrimiento con una capa de osteoblastos diferenciados como "células alineadas" (lining cells en inglés). Esto constituye la fase quiescente final. Para iniciar un nuevo ciclo de remodelado es necesaria la retracción de las "células alineadas" que sellan la superficie ósea para dar paso a los osteoclastos. Este proceso normalmente dura unos 6 meses en humanos. Al final del ciclo, la mayoría (> 60%) de los osteoblastos mueren por apoptosis y solo una minoría (alrededor de 20%) quedan diferenciados como células alineadas u osteocitos en la superficie mineralizada. La homeostasis ósea depende del balance entre la resorción y la formación ósea, lo que lleva consigo un verdadero ajuste fino del proceso de remodelado óseo.

El remodelado óseo está regulado por estímulos, mecánicos (la actividad física es esencial para mantener un buen balance óseo) y por una variedad de factores sistémicos y locales (citoquinas y factores de crecimiento). Entre estos factores, el ligando del receptor activador del factor NFkappaB (RANKL) se ha identificado como el principal activador de los osteoclastos y sus precursores así como de su supervivencia y función (9). Esta citoquina es una pro-

Remodelado óseo

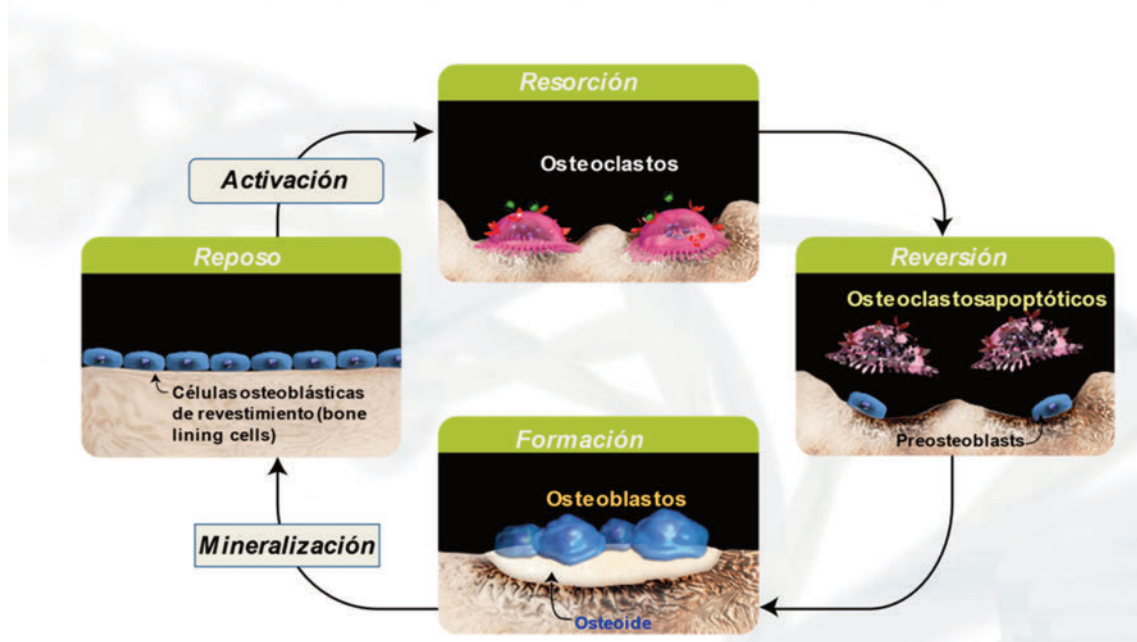


Figura 2

teína transmembrana pero también secretada por osteoblastos y osteocitos que interacciona con su receptor RANK en las células de estirpe osteoclástica (y también en condrocitos y células de epitelio mamario) induciendo la formación y activación de osteoclastos maduros multinucleados. Pero además, las células osteoblásticas producen y secretan un receptor señuelo para el RANKL, conocido como osteoprotegerina (OPG), que bloquea al RANKL impidiendo su interacción con RANK, y así la activación osteoclástica y la resorción ósea. De este modo, la coordinación de la expresión del RANKL y la OPG permite la modulación del remodelado óseo en un sentido de favorecer la pérdida de masa ósea o previniendo la osteopenia (deficit de masa ósea) controlando la activación de RANK en los osteoclastos. La alteración de la relación RANKL/OPG -con aumento del RANKL y disminución de OPG promovidos por factores osteoclastogénicos- es crítica en la patogénesis de las enfermedades óseas que cursan con un incremento de la resorción ósea (10).

3. TERAPIAS ANTIRESORTIVAS EN LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es consecuencia de un remodelado óseo alterado con disminución del balance formación/resorción ósea. En la osteoporosis primaria por déficit estrogénico existe un predominio de BRU activas en la superficie ósea por un incremento de actividad

osteoclástica con formación de lagunas de resorción que no llega a ser compensada por la actividad osteoformadora de los osteoblastos. Estas cavidades actúan como verdaderos acumuladores de estrés mecánico aumentando el riesgo de fractura.

La pérdida de masa ósea en situación de elevado remodelado por aumento de resorción ósea tradicionalmente se ha abordado con agentes antiresortivos, siendo los más comunes los bisfosfonatos. Estas sustancias son análogos del pirofosfato, un inhibidor endógeno de la mineralización ósea. Los bisfosfonatos son resistentes a la hidrólisis y tienen una gran afinidad por la hidroxapatita estabilizándola, lo que les confiere una elevada vida media en el hueso. Los bisfosfonatos son internalizados por los osteoclastos, inhibiendo su supervivencia y función. El que estas sustancias se incorporen preferentemente a las localizaciones donde existe un remodelado óseo acelerado justifica su amplia utilización en esta situación clínica (11).

La modificación de la estructura química de los bisfosfonatos ha permitido favorecer su actividad antiresortiva frente a la de inhibición de la mineralización de la matriz ósea. La estructura de los bisfosfonatos contiene un carbono central flanqueado por grupos fosfato -que les confiere su elevada afinidad por la hidroxapatita- y un radical hidroxilo (en posición R1), que contribuye a la especificidad por la matriz ósea mineralizada. La presencia de

un grupo nitrogenado en el otro radical unido al C central (en posición R2) es el factor determinante para aumentar su potencia anti-resortiva (entre 10-10.000 veces superior a la de un bisfosfonato no nitrogenado). Los bisfosfonatos no nitrogenados, como el etidronato y el clodronato, interaccionan con el ATP para interferir con la función osteoclástica; mientras los nitrogenados, como el alendronato, inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima esencial de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato, y así la formación de derivados isoprenilados de moléculas esenciales para la función osteoclástica (12).

A pesar de su uso tradicional y eficaz en la osteoporosis, los bisfosfonatos (especialmente en tratamientos prolongados) presentan ciertos efectos secundarios como la osteonecrosis mandibular, lo que ha determinado la búsqueda de abordajes alternativos en esta situación. En este sentido, hay que tener en cuenta que un desequilibrio entre RANKL/OPG ha demostrado ser un factor común en un amplio espectro de la fisiopatología ósea (desde el déficit estrogénico hasta la artritis reumatoide con activación de linfocitos T y las metástasis óseas). Así pues, se ha diseñado un anticuerpo monoclonal humanizado contra el RANKL (Denosumab, Prolia[®], Amgen) que ha demostrado una potente actividad anti-resortiva y se está usando en la actualidad en la osteoporosis para prevenir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas (vertebrales y no vertebrales) (13). La ventaja del denosumab frente a los clásicos anti-resortivos como los bisfosfonatos es su mayor eficacia para aumentar la masa ósea (relacionado con el gran incremento de la mineralización secundaria) asociada a una reducción importante de los mar-

cadores de resorción ósea. Sin embargo, se ha detectado un aumento de fracturas vertebrales en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con este anticuerpo; lo que se especula podría deberse en parte a la rápida reactivación de las unidades de remodelado óseo tras la retirada del denosumab.

4. PÉPTIDOS ANABÓLICOS EN LA OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA (ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO)

El envejecimiento se considera como una consecuencia del desequilibrio celular entre los agentes oxidantes producidos durante el metabolismo celular y los mecanismos de defensa antioxidante (a favor de los primeros). Este estrés oxidativo conlleva un exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, en inglés), como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), los radicales hidroxilo ($\cdot OH$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la mitocondria, que no puede ser equilibrado por enzimas antioxidantes (como la superóxido dismutasa y la glutatión reductasa). Esto conduce a la oxidación de biomoléculas (ADN, proteínas y lípidos) y a la fosforilación de la proteína mitocondrial p66^{Shc} con pérdida de función y/o muerte celular (14). En la osteoporosis involutiva, el estrés oxidativo tiene consecuencias deletéreas para las células osteoformadoras y la formación ósea (15) (Fig. 3). En este sentido, en un trabajo realizado en colaboración con uno de los grupos pioneros en establecer cultivos primarios de osteoblastos humanos ex vivo, observamos que estas células perdían capacidad proliferativa con la edad de los donantes (16).

Con estos considerandos, el poder disponer de terapias

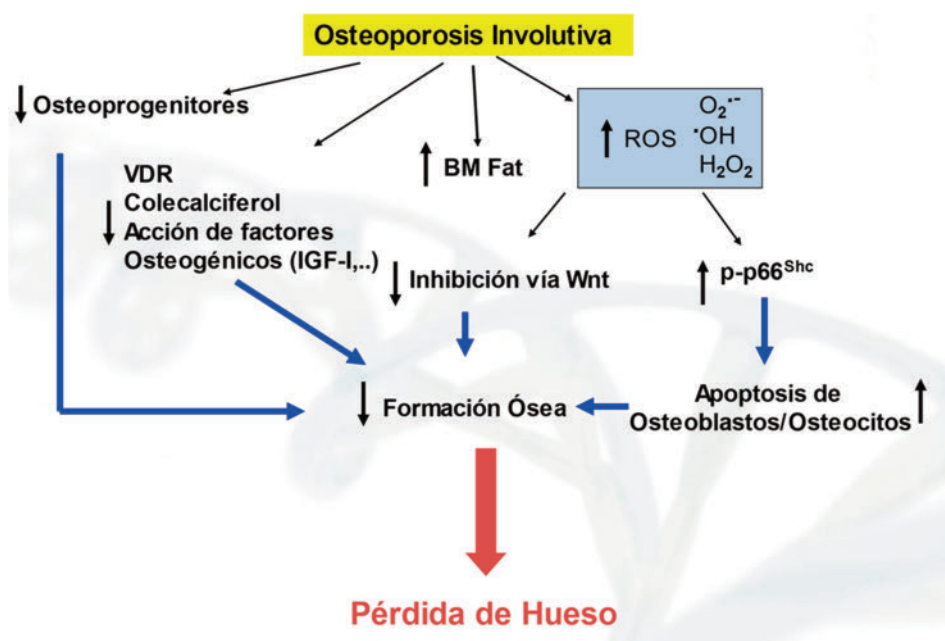


Figura 3



anabólicas óseas con capacidad para neutralizar los efectos del estrés oxidativo asociados al envejecimiento óseo es de gran interés actual. La primera molécula que ha resultado eficaz en este aspecto es la hormona paratiroidea (PTH) que, a pesar de ser la hormona calciotropa por excelencia, cuando se administra de manera intermitente (p.e., en inyecciones diarias) activa el remodelado óseo con un efecto positivo neto sobre la formación ósea. Este efecto anabólico se debe a acciones complejas, que incluyen su capacidad anti-estrés oxidativo y su acción antiapoptótica sobre osteoblastos y osteocitos, y a su capacidad para prevenir la síntesis de la esclerostina por los osteocitos, un inhibidor de la vía Wnt/beta-catenina, importante en la modulación de la función osteoblástica y de la masa ósea (17,18). De hecho, el romosozumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea a la esclerostina, está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) americana para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas (19). Estas acciones descritas para la PTH administrada de modo secuencial han sido la base para el diseño de la teriparatida (Forteo, Lilly) basada en el fragmento 1-34 de la PTH, ampliamente utilizada en la actualidad para prevenir las fracturas osteoporóticas. Sin embargo, el tratamiento eficaz con teriparatida está limitado a 2 años, por el aumento concomitante de resorción ósea observado a partir de ese periodo temporal, y para evitar el riesgo de osteosarcoma observado en ciertas cepas de ratas (aunque a dosis muy superiores a las usadas en clínica) (20).

La proteína relacionada con la PTH (PTHrP) se identificó inicialmente como el agente causante de la hipercalcemia tumoral, pero posteriormente se detectó su presencia en una variedad de tejidos normales, incluyendo el riñón y el hueso (en las células osteoblásticas), dos tejidos que son diana fundamental de la PTH. La homología estructural parcial de ambas moléculas, PTH y PTHrP, radica en su secuencia N-terminal, lo que determina su interacción con un receptor común, el llamado receptor de PTH tipo 1 (PTHr1), en las células diana (p.e., osteoblastos) (21). El descubrimiento de la PTHrP es un magnífico ejemplo de la investigación traslacional en biomedicina: la investigación clínica de un síndrome paraneoplásico se saldó con el descubrimiento de una nueva citoquina celular. Es más, como veremos a continuación, la PTHrP "ha vuelto a la clínica" de alguna manera, al contemplarse actualmente como un nuevo agente en el armamentarium farmacológico para aumentar la formación ósea.

Utilizando ratones con haploinsuficiencia de PTHrP, Miao y cols (22) observaron que los neonatos desarrollan una osteoporosis precoz manifestada en los huesos largos por un descenso de volumen óseo y alteración de la estructura trabecular, así como un aumento de apoptosis osteoblástica y un déficit de osteoprogenitores en la médula ósea. Por otro lado, estudios de nuestro grupo han

demostrado una disminución de la PTHrP (a nivel de gen y de proteína) en osteoblastos ex vivo con la edad del donante, y en el fémur de ratones viejos (23,24).

Si consideramos la estructura de la PTHrP, su gen en humanos genera por procesamiento alternativo tres especies de ARNm, que dan lugar a tres isoformas proteicas con un extremo N-terminal común. Además, por procesamiento postraduccional, se producen varios fragmentos, de los cuales el N-terminal 1-36 posee homología estructural con la PTH; mientras que el fragmento C-terminal 107-139 tiene propiedades de interés en el tema que nos ocupa, según se describirá más adelante. Así pues, el grupo liderado por Andy F Stewart comparó la eficacia relativa de la PTHrP (1-36) con la PTH (1-34) en situación de déficit estrogénico. La inyección diaria de dosis bioequivalentes (teniendo en cuenta las diferencias farmacocinéticas de ambos péptidos) durante 3 meses a mujeres postmenopáusicas produjo un aumento similar de densidad mineral ósea en la columna lumbar; mientras que este efecto osteogénico en la cadera (un hueso predominantemente cortical) o en el cuello femoral solo se observó con la PTHrP (1-36) (25). Además, mientras la PTH (1-34) indujo aumentos tanto de formación como de resorción ósea, la PTHrP (1-36) solo afectó a la primera, como indica la determinación de telopéptidos N- y C-terminales del procolágeno tipo I, marcadores de formación y resorción ósea, respectivamente. Más recientemente, se ha aprobado por parte de la FDA la abaloparatida (Tymlos, Radius Health) para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, un péptido 1-34 derivado de la PTHrP (1-36) con 10 sustituciones aminoácidas en su extremo C-terminal. Los ensayos clínicos con la abaloparatida han demostrado su capacidad para incrementar la masa ósea sin apenas modificar los marcadores de resorción ósea y menor riesgo de hipercalcemia que el tratamiento con PTH (1-34) (26). Así, en un ensayo en fase 2 en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa se observó la mayor eficacia de la abaloparatida frente a la teriparatida para aumentar la densidad mineral ósea en diferentes localizaciones esqueléticas. Además, el ensayo en fase 3 multicéntrico doble ciego y controlado con placebo Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints (ACTIVE) ha demostrado una mayor eficacia de la abaloparatida (80 microg/d) para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en esta situación, con un mayor incremento en la masa ósea frente a la teriparatida (20 microg/d) tras 18 meses de administración de cada péptido. Las diferencias de acción de ambos péptidos N-terminales de la PTH y PTHrP se atribuyen a su interacción con diferentes conformaciones del PTHr1 común a ambas proteínas. De tal manera que la interacción predominante con una conformación independiente (R0) de su unión a proteínas G da lugar a respuestas prolongadas, como ocurre con la PTH; mientras que la mayor selectividad de la PTHrP para unirse a una conformación del



PTHr1 unida a proteínas G (RG) induce respuestas de corta duración. Esto favorecería su acción preferentemente anabólica (26,27). Por otra parte, las acciones osteogénicas de la PTHrP no parecen estar restringidas a su estructura N-terminal. Así, un equipo de investigadores australianos y de Nueva Zelanda demostraron una potente y eficaz acción antiresortiva del fragmento 107-139 de la PTHrP (observada incluso a dosis $< \text{pM}$) tanto in vitro como in vivo en roedores (28). Además, este fragmento mostró su capacidad para estimular el crecimiento de osteoblastos aislados de calotas fetales de rata (29). Una observación interesante en estos estudios fue que ambas acciones de la PTHrP (107-139) fueron reproducidas por el pentapéptido de secuencia 107-111 (TRSAW), que denominaron osteostatina. Más recientemente, un grupo pionero en la manipulación del gen de la PTHrP en ratones en la Universidad McGill de Montréal, produjo ratones homocigotos que expresan la forma truncada 1-84 de la PTHrP por supresión de su cola C-terminal. Estos animales mostraron un envejecimiento prematuro asociado a senescencia generalizada, con una capacidad proliferativa disminuida y aumento de apoptosis celular en el tejido óseo conducente al desarrollo de osteoporosis por déficit de formación ósea (30). Estos resultados indican la relevancia de la región C-terminal de la PTHrP como un modulador importante del remodelado óseo.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, nos propusimos evaluar en nuestro laboratorio la eficacia del fragmento C-terminal PTHrP (107–139) en modelos experimentales de osteoporosis. Encontramos en primer lugar que este fragmento, administrado por inyección subcutánea de manera intermitente en ratones ovariectomizados durante 4-8 semanas, aumentó la masa ósea y mejoró significativamente la estructura trabecular en la metafisis femoral deteriorada por la ovariectomía; de modo similar o superior a la PTHrP (1-36) administrada de modo similar en estos animales (31). Además, estos efectos de ambos péptidos de la PTHrP se producían sin aumentos del componente resortivo del remodelado óseo (indicado por el análisis de marcadores de remodelado). Los efectos osteogénicos de esta pauta de administración de ambos fragmentos de la PTHrP fueron también puestos en evidencia en un modelo de diabetes tipo 1 por inyección de estreptozotocina en ratones que presentan una osteoporosis similar a la involutiva con bajo remodelado. En este modelo, el tratamiento con ambos péptidos de la PTHrP restableció en parte la capacidad de formar nódulos mineralizados a partir de los osteoprogenitores en la médula ósea de los ratones diabéticos (32, 33). Además, en un estudio más reciente demostramos la capacidad antioxidante de la PTHrP (107-139) -y de la osteostatina- en una línea celular osteoblástica bien caracterizada (MC3T3-E1) y en osteoblastos humanos en cultivo primario (34).

5. PÉPTIDOS ANABÓLICOS DERIVADOS DE LA PTHrP PARA ESTIMULAR LA REGENERACIÓN ÓSEA

Las acciones osteogénicas que confieren a la PTHrP sus regiones N- y C-terminal configuran el interés de explorar su potencial aplicación para aumentar la regeneración ósea. Un modelo experimental bien caracterizado en este sentido lo constituye la ablación medular en roedores (35). Utilizando este modelo en ratones osteoporóticos, por tratamiento con el glucocorticoide metilprednisolona o estreptozotocina para inducir diabetes, demostramos que la administración secuencial (cada 2 días) de PTHrP (1-36) o PTHrP (107-139) durante la fase de reparación ósea tras la ablación medular en la tibia incrementó la regeneración ósea de modo similar (32, 33, 36).

Coherente con estos hallazgos, nuestro grupo en colaboración con el grupo de la Prof. Vallet-Regí ha demostrado que la osteostatina confiere propiedades osteogénicas a distintos biomateriales cerámicos (37). Así, inicialmente observamos in vitro en células MC3T3-E1 en cultivo como su exposición a la biocerámica mesoporosa de sílice SBA-15 impregnada con osteostatina aumentaba la osteogenicidad de la biocerámica (38). Más adelante, utilizando un modelo de defecto cavitario (que no regenera por sí solo) en la epífisis femoral de conejos sanos u osteoporóticos, demostramos que el implante de SBA-15 con osteostatina indujo propiedades osteoconductoras y osteoinductoras, favoreciendo la infiltración de osteoprogenitores y la formación de nuevo hueso, a las 4-8 semanas del implante en los animales sanos (39) y más precozmente (a 2 semanas) en los osteoporóticos (40). Estos hallazgos fueron corroborados posteriormente usando una espuma polimérica de gelatina-glutaraldehído-hidroxiapatita biodegradable como implante en un modelo no cavitario realizado por rotura transcortical en la tibia de rata. En este modelo, la impregnación de osteostatina en el implante aceleró la regeneración ósea, observándose la completa reparación del daño ósea a las 4 semanas (41).

Más recientemente, nos propusimos evaluar y comparar la eficacia del fragmento N-terminal de la PTHrP con la de la osteostatina en esta gelatina polimérica como implante en un defecto similar al descrito en la tibia de ratas viejas (20 meses de edad) con o sin diabetes inducida por inyección de estreptozotocina al nacer. Observamos un incremento del potencial osteoregenerador similar con ambos péptidos de la PTHrP en ambos tipos de animales osteopénicos (42). En estudios aún más recientes, en colaboración con el Dr. A. Salinas, un experto en biovidrios en el grupo de la Prof. Vallet-Regí, hemos añadido la osteostatina a un biovidrio mesoporoso (SiO_2 80 %-CaO 15 %- P_2O_5 5 % + ZnO 4%) configurado en forma de andamio tridimensional. Observamos que la presencia de la osteostatina en el material cerámico aumenta su capacidad para promover el crecimiento de células mesenquimales humanas (obtenidas de Lonza) (43).

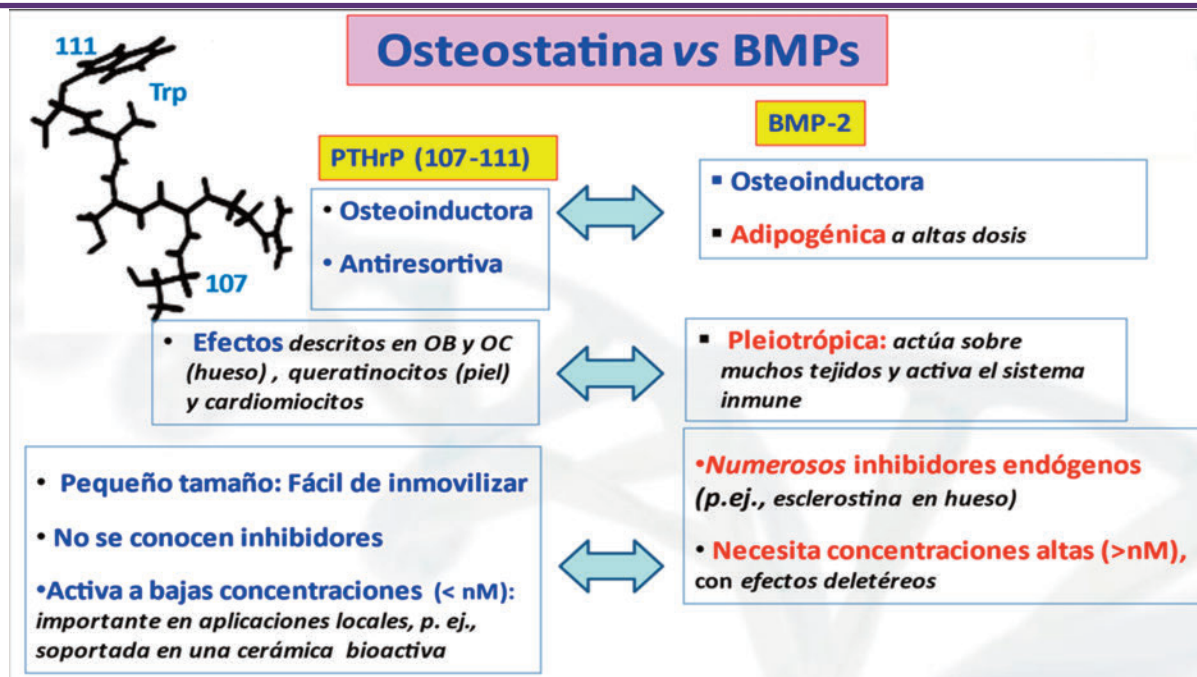


Figura 4

Así pues, los hallazgos actuales sugieren que los biomateriales dopados con el pentapéptido osteostatina constituyen una opción atractiva para su aplicación en ingeniería tisular ósea. Las propiedades de este péptido son claramente favorables frente a las de la proteína morfogenética del hueso 2 (BMP-2), una proteína obtenida de forma recombinante cuyo uso ha demostrado eficacia en Traumatología (p.e., en tratamiento de defectos óseos atróficos que no consolidan), pero con múltiples efectos adversos (inflamación local, resorción de hueso esponjoso, formación ósea ectópica) (44) (Fig. 4).

5. CONCLUSIONES

El aumento de la osteoporosis involutiva asociado a nuestra longevidad supone un desafío para la calidad de vida de una parte significativa de nuestra población y para nuestros sistemas sanitarios, que requiere establecer abordajes eficaces para aumentar la masa y la calidad ósea. Relacionado con esta situación, existe una demanda creciente de moléculas osteoregeneradoras para su uso en cirugía reparadora de las fracturas óseas, especialmente las críticas, que no consolidan por distintas comorbilidades del paciente (edad, diabetes y otros estados metabólicos, déficits nutricionales).

Así, el desarrollo de modelos experimentales es clave para identificar nuevas estrategias terapéuticas que promuevan la formación y la reparación ósea. Un buen ejemplo de ello ha sido el desarrollo de la abaloparatida mencionada anteriormente, cuyas propiedades osteoformadoras sin apenas efectos secundarios (como la hipercalcemia) constituyen una alternativa atractiva para el trata-

miento de la osteoporosis. La abaloparatida es consecuencia del conocimiento de las distintas conformaciones del PTHrP y la interacción con sus ligandos; lo que enfatiza la importancia de la investigación básica en el desarrollo de nuevas terapias. La expansión de su uso para promover la masa ósea en distintas patologías óseas (osteoporosis, fracturas, artrosis) sin duda será favorecida por el diseño de formas de administración alternativas a su inyección hipodérmica (45). Por otra parte, estudios recientes sugieren que las nanopartículas mesopórosas de sílice, convenientemente modificadas en su superficie para evitar su opsonización plasmática, como transportadores de osteostatina y un silenciador génico (siRNA) del gen SOST (codificador de esclerostina) pueden ser vehiculizadas selectivamente al hueso y resultar eficaces para tratar la osteoporosis (46). Esta aproximación basada en la nanotecnología constituye pues una alternativa potencial novedosa para el tratamiento de una patología sistémica como la osteoporosis.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Corporación y a su presidente, el Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio, por haberme nombrado Académico correspondiente. Constituye para mí un verdadero honor y satisfacción haber sido elegido para formar parte de esta Real Academia de tradición señera. Muchas gracias especialmente a la Excmo. Sra. Dña. María Vallet-Regí por sus amables y sin duda generosas palabras hacia mi persona. Es un verdadero honor y privilegio haber sido propuesto y presentado en este Acto por ti, María, considerando tu excelente categoría científica en primera posición entre los investigadores más cita-



dos en su área de investigación (según la mayor base de datos de referencias bibliográficas Scopus). Gracias de todo corazón.

En los últimos años, a través de mi relación científica con diversos miembros del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas en la Facultad de Farmacia de la UCM, he tenido la grata oportunidad de visitar esta Academia en diversas ocasiones. Como anécdota, quiero señalar que para mí esta Institución me trae tantos recuerdos de infancia y primera juventud, como alumno que fui de uno de los colegios más antiguos de Madrid, las Escuelas Pías de San Antón, colindante con el edificio de la RANF y hoy desgraciadamente desaparecido tras un incendio ocurrido hace más de 2 décadas.

Mi "transición" desde la Facultad de CC Químicas de la UCM a la biomedicina tuvo lugar gracias a una beca de investigación concedida por una Fundación muy querida para mí, la Fundación Conchita Rábago. Esta Fundación, de la que tuve el honor de formar parte de su Comité científico durante varios años, fue creada en la década de los 50 por el mecenazgo inédito de Dña. Conchita Rábago, esposa del Prof. Jiménez Díaz, un médico adelantado en promover lo que hoy se conoce como Biomedicina. Deseo expresar mi agradecimiento a dicha Fundación por haber permitido formarme en diversos aspectos del metabolismo fosfocálcico en la Fundación Jiménez Díaz (FJD). Deseo mencionar aquí a mi director de Tesis, ya desafortunadamente ausente, Dr. Aurelio Rapado, un pionero creador de la primera Unidad Metabólica en España, en la que tuve la oportunidad de desarrollar mis primeras etapas de formación biomédica. Mi gratitud por todo ello al Dr. Rapado. Esta primera etapa en la FJD me inspiró el interés por la fisiopatología de la PTH, que amplíé durante mi estancia postdoctoral en la Washington University de St. Louis de la que conservo gratos recuerdos profesionales y personales. Mi contacto posterior con la PTHrP tuvo lugar a través del interés suscitado por la hipercalcemia prevalente en la patología tumoral. Sus características de pseudohiperparatiroidismo hicieron atribuir inicialmente a la PTH o a un factor similar segregado por el tumor la responsabilidad de la hipercalcemia. Mi recuerdo especial para el Prof. Andy Stewart -uno de los primeros investigadores que caracterizaron la PTHrP-, en cuyo laboratorio adquirí conocimientos fundamentales sobre esta proteína, determinantes en mis estudios sobre sus acciones renales y óseas a partir de los años 90. No puedo sino citar aquí a mi gran amigo y colega el Prof. RJ Bosch (U. de Alcalá) y a Arantxa Ortega, con quienes compartimos tantas discusiones científicas y proyectos colaborativos para evaluar las acciones de la PTHrP en modelos experimentales de daño renal. A mis más estrechos colaboradores pre y postdoctorales en el laboratorio: Juan A Ardura, Verónica Alonso, Arancha R de Gortázar, Luis A López de Castro, Daniel Lozano, Sergio Portal, por citar solo aquellos más relacionados con los estudios mostrados en esta revisión, verdaderos protagonistas en tantas reuniones cien-

tíficas compartidas. Gracias a todos ellos por haber hecho las duras tareas de investigación una aventura tan gratificante. Así mismo, agradecer a investigadores de otras Instituciones Académicas con quienes he tenido el privilegio de colaborar y aprender, comenzando por mis colegas y amigos del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas en la Facultad de Farmacia de la UCM, muy especialmente al Dr. Antonio Salinas; a las Dras. Teresa Portolés y Mónica de la Fuente, en la Facultad de CC Biológicas de la UCM; a la Dra. M. Luisa Villanueva-Peñacarrillo y al Dr. Jaime Esteban (un "crack" de las bacterias) en el IIS-Fundación Jiménez Díaz; a mis colegas de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), Dres. Adolfo Díez y Xavi Nogués en el Hospital del Mar de Barcelona; al Dr. Enrique Gómez Barrena y a la Dra. María Eugenia Martínez en el Hospital La Paz (de quien aprendí tanto sobre los osteoblastos); así como a tantos otros colegas foráneos, entre los que quiero destacar aparte de los citados anteriormente, a la Dra. Sara Feldman en la Universidad de Rosario (Argentina) y a las Dras. Teresita Bellido y Lilian Plotkin en la Universidad de Indiana (EEUU) que me descubrieron la "biomecánica" de los osteocitos.

En fin, no puedo terminar sin mencionar y agradecer a mi familia, a mis padres en primer lugar, por todo lo que me aportaron y enseñaron en la aventura de vivir; y a Mark, por ser como eres y estar siempre accesible, por tantas cosas compartidas, y por enseñarme que Wichita es mucho más que una referencia de "pelis" de vaqueros. Y gracias a mis amigos, y sobre todo a mis amigas, por mostrarme una certeza en medio de la incertidumbre: el inmenso valor de la AMISTAD.

Gracias a todos los que me habéis regalado con vuestra presencia en este acto.

6. REFERENCIAS

1. Hernández CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14: 843-847.
2. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. *Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(Supl 3): S5-S7.
3. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38: 4-9.
4. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA, the EU review panel of the IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 137.



5. Feik SA, Thomas CD, Clement JG. Age-related changes in cortical porosity of the midshaft of the human femur. *J Anat* 1997;191: 407-416.
6. Schaadt O, Bohr H. Different trends of age-related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck, and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int* 1988;42: 71-76.
7. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *The Angle Orthodontist* 1994; 64: 175-188.
8. Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights. *Annu Rev Physiol* 2020; 82: 485-506.
9. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289:1504-1508.
10. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 473: 139-146.
11. Watts NB, Diab DL Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-1565.
12. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008 83: 1032-1045.
13. Portal-Núñez S, Mediero A, Esbrit P, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Unexpected bone formation produced by RANKL blockade. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 695-704.
14. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology* 2009;10: 773-781.
15. Portal-Núñez S, Lozano D, de la Fuente M, Esbrit P. Pathophysiology of aging bone. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47: 125-131.
16. Martínez ME, del Campo MT, Medina S, Sánchez M, Sánchez-Cabezudo MJ, Esbrit P, Martínez P, Moreno I, Rodrigo A, Garcés MV, Munuera L. Influence of skeletal site of origin and donor age on osteoblastic cell growth and differentiation. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 280-286.
17. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-446.
18. Jilka RL, Almeida M, Ambrogini E, Han L, Roberson PK, Weinstein RS, manolagas SC. Decreased oxidative stress and greater bone anabolism in the aged, when compared to the young, murine skeleton with parathyroid hormone administration. *Aging Cell* 2010; 9: 851-867.
19. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1417-1427.
20. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol* 2013; 85:1417-1423.
21. Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell Signal* 2009;21: 245-254.
22. Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J, Su H, Tong X, Amizuka N, Gupta A, Genant HK, Kronenberg HM, Goltzman D, Karaplis AC. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest*. 2005;115: 2402-2411.
23. Martínez P, Esbrit P, Rodrigo A, Alvarez-Arroyo MV, Martínez ME. Age-related changes in parathyroid hormone-related protein and vascular endothelial growth factor in human osteoblastic cells. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 874-881.
24. Portal-Núñez S, Manassra R, Lozano D, Acitores A, Mulero F, Villanueva-Peñacarrillo ML, De la Fuente M, Esbrit P. Characterization of skeletal alterations in a model of prematurely aging mice. *Age* 2013; 35: 383-393.
25. Horwitz MJ, Augustine M, Kahn L, Martin E, Oakley CC, Carneiro RM, Tedesco MB, Laslavic A, Sereika SM, Bisello A, García-Ocaña A, Gundberg CM, Cauley JA, Stewart AF (2013) A comparison of parathyroid hormone-related protein (1-36) and parathyroid hormone (1-34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the PROP study. *J Bone Miner Res* 28:2266-2276.
26. Esbrit P, Portal-Núñez S, Herrera S, Nogués X, Díez-Pérez A. Parathyroid hormone-related protein analogues as osteoporosis therapies. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 359-369.
27. Ardura JA, Portal-Núñez S, Alonso V, Bravo B, Gortázar AR. Handling parathormone receptor type 1 in skeletal diseases: realities and expectations of abaloparatide. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30: 756-766.
28. Cornish J, Callon KE, Nicholson GC, Reid IR. Parathyroid hormone-related protein-(107-139) inhibits bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1997; 138: 1299-1304.
29. Cornish J, Callon KE, Lin C, Xiao C, Moseley JM, Reid IR. Stimulation of osteoblast proliferation by C-terminal fragments of parathyroid hormone-related protein. *J Bone Miner Res* 1999;14: 915-922.
30. Miao D, Su H, He B, Gao J, Xia Q, Zhu M, Gu Z, Goltzman D, Karaplis AC. Severe growth retardation and early lethality in mice lacking the nuclear localization sequence and C-terminus of PTH-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20309-20314.
31. de Castro LF, Lozano D, Portal-Núñez S, Maycas M, De la Fuente M, Caeiro JR, et al. Comparison of the skeletal effects induced by daily administration of PTHrP (1-36) and PTHrP (107-139) to ovariectomized mice. *J Cell Physiol* 2012; 227: 1752-1760.



32. Lozano D, de Castro LF, Dapía S, Andrade-Zapata I, Manzarbeitia F, Alvarez-Arroyo MV, et al. Role of parathyroid hormone-related protein in the decreased osteoblast function in diabetes-related osteopenia. *Endocrinology* 2009;150: 2027–2035.
33. Lozano D, Fernández-de-Castro L, Portal-Núñez S, López-Herradón A, Dapía S, Gómez-Barrena E, Esbrit P. The C-terminal fragment of parathyroid hormone-related peptide promotes bone formation in diabetic mice with low turnover osteopenia. *Br J Pharmacol* 2011;162: 1424–1438.
34. Portal-Núñez S, Ardura JA, Lozano D, Martínez de Toda I, De la Fuente M, Herrero-Beaumont G, Largo R, Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein exhibits antioxidant features in osteoblastic cells through its N-terminal and osteostatin domains *Bone Joint Res* 2018; 7: 58–68.
35. Ono N, Nakashima K, Schipani E, Hayata T, Ezura Y, Soma K, et al. Constitutively active PTH/PTHrP receptor specifically expressed in osteoblasts enhances bone formation induced by bone marrow ablation. *J Cell Physiol* 2012; 227:408–415.
36. de Castro LF, Lozano D, Dapía S, Portal-Núñez S, Caeiro JR, Gómez-Barrena E, et al. Role of the N- and C-terminal fragments of parathyroid hormone-related protein as putative therapies to improve bone regeneration under high glucocorticoid treatment. *Tissue Eng Part A* 2010;16: 1157–1168.
37. Salinas AJ, Esbrit P, Vallet-Regí M. A tissue engineering approach based on the use of bioceramics for bone repair. *Biomater Sci* 2013;1: 40-51.
38. Lozano D, Manzano M, Doadrio JC, Salinas AJ, Vallet-Regí M, Gómez-Barrena E, Esbrit P. Osteostatin-loaded bioceramics stimulate osteoblastic growth and differentiation. *Acta Biomater* 2010; 6: 797-803.
39. Trejo CG, Lozano D, Manzano M, Doadrio JC, Salinas AJ, Dapía S, et al. The osteoinductive properties of mesoporous silicate coated with osteostatin in a rabbit femur cavity defect model. *Biomaterials* 2010;31: 8564–8573.
40. Lozano D, Trejo CG, Gómez-Barrena E, Manzano M, Doadrio JC, Salinas AJ, Vallet-Regí M, García-Honduvilla N, Esbrit P, Buján J. Osteostatin-loaded onto mesoporous ceramics improves the early phase of bone regeneration in a rabbit osteopenia model. *Acta Biomater* 2012; 8: 2317-2323.
41. Lozano D, Sánchez-Salcedo S, Portal-Núñez S, Vila M, López-Herradón A, Ardura JA, Mulero F, Gómez-Barrena E, Vallet-Regí M, Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein (107-111) improves the bone regeneration potential of gelatin–glutaraldehyde biopolymer-coated hydroxyapatite. *Acta Biomater* 2014; 10: 3307–3316.
42. Ardura JA, Portal-Núñez S, Lozano D, Gutiérrez-Rojas I, Sánchez-Salcedo S, López-Herradón A, Mulero F, Villanueva-Peñacarrillo ML, Vallet-Regí M, Esbrit P. Local delivery of parathyroid hormone-related protein-derived peptides coated onto a hydroxyapatite-based implant enhances bone regeneration in old and diabetic rats. *J Biomed Mater Res A* 2016; 104: 2060-2070.
43. Heras C, Sánchez-Salcedo S, Lozano D, Peña J, Esbrit P, Vallet-Regí M, Salinas AJ. Osteostatin potentiates the bioactivity of mesoporous glass scaffolds containing Zn²⁺ ions in human mesenchymal stem cells. *Acta Biomater* 2019; 89:359-371.
44. Mumcuoglu D, Siverino C, Tabisz B, Kluijtmans B, Nickel J. How to use BMP-2 for clinical applications? A review on pros and cons of existing delivery strategies. *J Transl Sci*, 2017; 3:1-11.
45. Shirley M. Abaloparatide: first global approval. *Drugs* 2017; 77: 1363–1368.
46. Vallet-Regí M. Our contributions to applications of mesoporous silica nanoparticles *Acta Biomater* 2022; 137: 44–52.

Si desea citar nuestro artículo:

Uso de péptidos derivados de la proteína relacionada con la parathormona para aumentar la formación y la regeneración ósea

Pedro Esbrit Argüelles

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 87. nº 4 (2021) · pp 433-443

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.06>

SESIÓN CIENTÍFICA CELEBRADA EL 2 DE DICIEMBRE DE 2021 PARA CONMEMORAR LOS PREMIOS NOBEL EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA Y EN QUÍMICA 2021

SCIENTIFIC SESSION HELD ON DECEMBER 2, 2021 TO COMMEMORATE THE NOBEL AWARDS IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE AND IN CHEMISTRY 2021

Juan-Ramón Lacadena¹, María Teresa Villalba Díaz², José Carlos Menéndez Ramos³

¹Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

²Departamento Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid

³Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

***corresponding author:** jrlgbucm@bio.ucm.es

REVISIÓN





EL PREMIO NOBEL EN FISIOLOGÍA O MEDICINA 2021

Presentación

Juan-Ramón Lacadena

RECEPTORES PARA LA TEMPERATURA Y EL TACTO: SENSORES PARA SENTIR E INTERPRETAR EL MUNDO QUE NOS RODEA

Permítaseme, en primer lugar, hacer un breve comentario desde el punto de vista genético. El *comportamiento* es algo difícil de definir, sin embargo el Profesor José Luis Pinillos ("La mente humana", *Biblioteca Básica Salvat de Libros RTV*, 1969, 179 págs.) resolvió la cuestión definiéndolo, simplemente, como "cualquier reacción a cualquier estímulo". Dentro de la escala evolutiva de los seres vivos, el comportamiento se expresa a distintos niveles: desde los tropismos y las taxias a los reflejos, instintos, aprendizaje y la inteligencia. La *Genética del Comportamiento* estudia el control genético de las acciones de los organismos, entendiendo por acción cualquier respuesta a cualquier estímulo, tal como se decía anteriormente. Recojo a continuación algunas reflexiones basadas en escritos anteriores míos ("Genética", 4ª ed., 1988, Cap. XXI, AGESA, Madrid, pp. 1143-1172).

El análisis genético del comportamiento presenta ciertas dificultades debido a tres causas principales:

1) la ambigüedad con que se establece en ocasiones el propio *concepto de comportamiento* ya que mal podremos analizar genéticamente algo sin saber a ciencia cierta lo que pretendemos estudiar,

2) la *distancia entre el fenotipo* (es decir, la propia pauta del comportamiento) y el genotipo que lo determina, pues entre ambos media un complejo camino fisiológico por recorrer. La acción genética primaria puede afectar a los órganos sensoriales (*receptores*), cambiando la información recibida; al sistema intermediario nervioso o endocrino, alterando las capacidades de coordinación y percepción; y a los órganos *efectores* musculares o glandulares, modificando la respuesta,

3) la influencia del *ambiente* en la manifestación del comportamiento. Lo difícil en muchos análisis genéticos del comportamiento es llegar a conocer la importancia relativa de los componentes genético y ambiental.

Desde el punto de vista metodológico, el comportamiento se puede analizar en dos direcciones opuestas: partiendo de genotipos mutantes, tratar de analizar las posibles variaciones del patrón de conducta (*método genotípico*) o bien, a partir de la variabilidad fenotípica del comportamiento observada en la población, analizar su base genética (*método fenotípico*).

El estudio genético del comportamiento humano se puede realizar desde cuatro aspectos distintos: la percepción de los senti-

dos, la estructura de la personalidad, la inteligencia y las anomalías de la razón. En el primer aspecto -los sentidos, que es lo que hoy nos ocupa- podemos recordar las anomalías genéticas respecto a la percepción de los cinco sentidos (vista, oído, olfato, gusto y tacto) como ocurre, por ejemplo, en el albinismo, el daltonismo, la sordera, la pérdida de olfato, etc. Podemos recordar que, en el año 2004, Axel y Buck recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina "por sus descubrimientos de receptores olorosos y la organización del sistema olfativo".

Este preámbulo está justificado porque el tema objeto del premio Nobel en Fisiología o Medicina 2021 tiene que ver concretamente con el sentido del tacto: en efecto, el 6 de octubre de 2021, la Real Academia de Ciencias de Suecia en Estocolmo concedió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina a los doctores David Julius y Ardem Patapoutian "por sus descubrimientos de receptores para la temperatura y el tacto". Sensores para sentir e interpretar el mundo que nos rodea, en palabras de la institución Nobel.

Sus descubrimientos han desvelado uno de los secretos de la naturaleza para explicar las bases moleculares para sentir el calor, el frío y la fuerza mecánica que son fundamentales para nuestra capacidad de sentir, interpretar e interactuar con nuestro ambiente interno y externo.

Como dice la Institución Nobel, el Dr. David Julius utilizó la capsaicina, un compuesto picante del chile que induce una sensación de ardor, para identificar un sensor en las terminaciones nerviosas de la piel que responde al calor.

Por su parte, el Dr. Ardem Patapoutian utilizó células sensibles a la presión para descubrir una nueva clase de sensores que responden a estímulos mecánicos en la piel y los órganos internos. Estos descubrimientos permitieron aumentar rápidamente la comprensión de cómo nuestro sistema nervioso percibe el calor, el frío y los estímulos mecánicos.

Los galardonados identificaron eslabones críticos que faltaban en nuestra comprensión de la compleja interacción entre nuestros sentidos y el entorno. Antes de los descubrimientos de Julius y Patapoutian no se conocía cómo se convierten la temperatura y los estímulos mecánicos en impulsos eléctricos en el sistema nervioso. Sus descubrimientos de los receptores para la temperatura y para el tacto han desvelado uno de los secretos de la naturaleza para explicar las bases moleculares para sentir el calor, el frío y la fuerza mecánica que son fundamentales para nuestra capacidad de sentir, interpretar e interactuar con nuestro ambiente interno y externo.

RECEPTORES PARA LA TEMPERATURA Y EL TACTO: SENSORES PARA SENTIR E INTERPRETAR EL MUNDO QUE NOS RODEA. PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA 2021

RECEPTORS FOR TEMPERATURE AND TOUCH: SENSORS TO FEEL AND INTERPRET THE WORLD AROUND. NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2021

Maria Teresa Villalba Díaz

Departamento Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid

corresponding author: mvillalba@quim.ucm.es

REVISIÓN

RESUMEN

Un escape de gas, un tren aproximándose, la cercanía de un fuego, una comida en mal estado o, sin ponerse en lo peor, una simple caricia o el saborear un buen vino, es cuestión de cómo percibimos el mundo físico a través de las percepciones sensoriales y como construimos una imagen en nuestro cerebro y su estudio ha fascinado a la humanidad a lo largo de milenios. Esta búsqueda y los hitos generados han sido galardonados con varios Premios Nobel y ha culminado en el Premio Nobel de medicina de 2021 que ha sido concedido a los norteamericanos David Julius, un bioquímico, profesor de la Universidad de California y Ardem Patapoutian, un biólogo molecular de origen armenio y nacido en Líbano, también investigador de la Universidad de California en La Jolla, por sus hallazgos acerca de los receptores de temperatura y tacto. Los revolucionarios descubrimientos de los canales iónicos TRPV1, TRPM8 y PIEZO realizados por los premiados han permitido comprender las bases moleculares de la percepción del calor, el frío, el dolor, las fuerzas mecánicas y la posición de nuestro cuerpo en el espacio, y como esas sensaciones de naturaleza tan variada se transforman en impulsos nerviosos en el SNC lo que nos permite generar una representación interna del mundo que nos rodea y adaptarnos a él.

ABSTRACT

A gas leak, an approaching train, the proximity of a fire, a rotten meal or simply a caress or tasting a good wine, it is a question of how we perceive the physical world through sensory perceptions and how we build an image in our brain and its study has fascinated mankind for millennia. These questions and the milestones generated have been awarded several Nobel Prizes and has culminated in the 2021 Nobel Prize in Medicine that has been awarded to the North Americans David Julius, a biochemist, professor at the University of California and Ardem Patapoutian, a molecular biologist of Armenian origin and born in Lebanon, also a researcher at the University of California, La Jolla, for their findings about temperature and touch receptors. The groundbreaking discoveries of the TRPV1, TRPM8 and PIEZO ion channels made by the laureates have provided insight into the molecular basis of the perception of heat, cold, pain, mechanical forces, and the position of our body in space, and how these sensations of such a varied nature are transformed into nerve impulses in the CNS that allow us to generate an internal representation of the world around us and adapt to it.

Palabras Clave:

Mecanosensación
Termosensación
Propiocepción
Nocicepción
Canales TRP
Canales PIEZO

Keywords:

Mechanosensation
Thermosensation
Proprioception
Nociception
TRP channels
PIEZO channels

1. NUESTROS CINCO SENTIDOS

El procesamiento de las señales sensoriales y su combinación en el SNC produce una percepción organoléptica o la detección de cambios en el entorno que pueden suponer una situación de peligro, o sencillamente el establecimiento de un contacto físico entre dos personas (1). Los organismos unicelulares no poseen células receptoras especializadas para estas funciones ya que su membrana celular responde a la luz, al calor o a la presión. Los organismos multicelulares, en cambio, han desarrollado células y receptores sensoriales dentro de órganos especializados, la nariz, boca, ojos, oído, que generan actividad neuronal en respuesta a señales químicas (olores y sabores) y físicas (sonidos, colores, temperatura), cuya composición en forma de escalas de frecuencias y colores, miles de olores, unos pocos sabores y cambios de presión o temperatura son detectados y transmitidos en forma de señales eléctricas a través de neuronas secundarias hasta el sistema nervioso central.

Como funcionan sentidos como la vista o el gusto, se conoce mejor y desde hace más tiempo. Se sabe que los fotones interaccionan con la retina en el ojo o las moléculas químicas que huelen o saben, penetran en la nariz y en la lengua y activan receptores específicos. Esta activación genera respuestas que abren canales iónicos para que los iones pasen a su través, que se despolaricen las membranas celulares y que se convierta el estímulo en una señal eléctrica que llega a una zona concreta del cerebro donde se debe descodificar y generar una respuesta.

2. EL TACTO ¿CUANTOS TÉRMINOS LO DEFINEN?

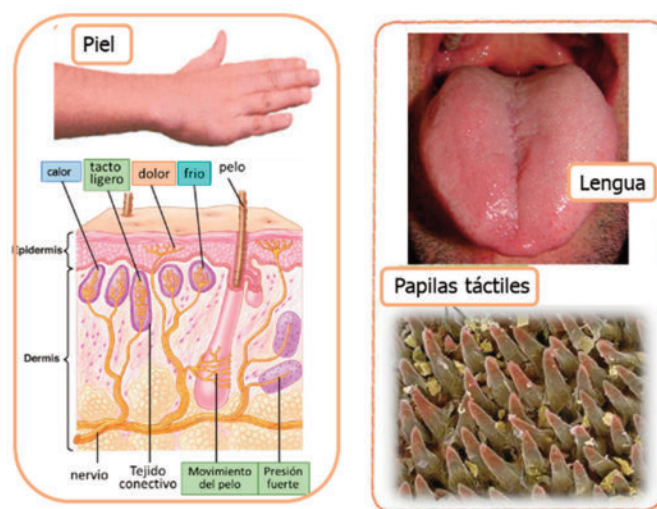
Sin embargo, el tacto ha sido siempre un sentido elusivo. Un niño al que se le pregunta que enumere los cinco sentidos nunca pone el tacto el primero, quizás porque hay cuatro muy localizados en los ojos, los oídos, la boca y la nariz, zonas del cuerpo que parecen mucho más especializadas e importantes que la propia piel. Pero a la vez el tacto es probablemente la más ubicua de las modalidades sensoriales.

Existen muchos términos en nuestro vocabulario para describir al tacto. Todos ellos describen funciones vitales que permiten a los organismos adaptarse continuamente a los cambios del entorno externo e interno. El tacto ha sido especialmente protagonista y a la vez añorado este año y medio de pandemia en los que hemos estado reclusos manteniendo la distancia social. Porque el tacto y los sentidos menores han desempeñado un papel esencial en la evolución del ser humano y en el establecimiento de nuestras relaciones sociales y afectivas. Nos hemos contagiado a través del tacto y el contacto: la globalización ha traído consigo las epidemias de viruela y gripe. Pero también la vacunación procede del contacto, de una cadena profiláctica que nos recuerda nuestra dependencia unos de

otros. Además de proporcionarnos una percepción consciente de nuestro cuerpo y su entorno, el sistema somatosensorial es también esencial para tareas que realizamos sin esfuerzo y sin pensar demasiado. Por ejemplo, al beber un vaso de agua, las neuronas sensoriales transmiten información sobre el peso, el tamaño, la textura y la temperatura del vaso para poder aplicar una fuerza de agarre adecuada y coordinar los movimientos al tomar un sorbo. Del mismo modo, la tarea aparentemente sencilla de caminar también requiere un flujo continuo de información sensorial para coordinar y corregir los movimientos de las extremidades y mantener el equilibrio.

3. LOS ÓRGANOS DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL: PIEL Y LENGUA

En medicina, el término coloquial "tacto" es usualmente reemplazado por "sentidos somáticos", con el objeto de reflejar en forma apropiada la variedad de los mecanismos involucrados. Las sensaciones somáticas (*soma* significa "cuerpo" en griego) son las más extendidas y variadas de los sistemas sensoriales. Sus centros de recepción y proceso están formados por millones de células sensoriales que se distribuyen por todo el organismo, especialmente en la piel y en la lengua, pero también en el músculo esquelético, huesos, articulaciones y órganos internos. La sensación somática o somestesia se considera una combinación de al menos cuatro modalidades sensoriales: los sentidos del tacto (mecano sensorial), la temperatura (termo sensorial), la posición del cuerpo (propiocepción) y el dolor (nocicepción).



4. EL TACTO EN LA HISTORIA: RENE DESCARTES

En relación con esta última, en un intento de explicar cómo reacciona nuestro organismo al calor, que consideramos nocivo, el filósofo del siglo XVII René Descartes describió cómo existía un cor-



dón que conectaba distintas partes del cuerpo con el cerebro para transmitir señales dolorosas. Observó que distintos puntos de la piel reaccionaban a estímulos sensoriales específicos, como el tacto, el calor o el frío, lo que indicaba que distintos estímulos activaban diferentes tipos de nervios.

5. PREMIOS NOBEL QUE HAN ABIERTO CAMINO

En el siglo XX algunos descubrimientos relacionados con este tema fueron galardonados con un Premio Nobel y relacionados con el estudio de las bases moleculares de los sistemas sensoriales. Tres premios Nobel de Fisiología o Medicina hicieron avanzar significativamente nuestra comprensión del sistema nervioso sensorial somático; en 1906, Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal lo recibieron por su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso, que incluía una descripción anatómica del sistema somatosensorial. Sir Charles Sherrington y Edgar Adrian recibieron el Premio Nobel en 1932 por sus descubrimientos sobre la función de las neuronas, e incluían una descripción de aquellas neuronas somatosensoriales. En 1944, Joseph Erlanger y Herbert Spencer Gasser les concedieron el Nobel por sus descubrimientos relacionados con las funciones que llevan a cabo diferentes tipos de fibras nerviosas somatosensoriales individuales que perciben las sensaciones táctiles dolorosas e ino cuas. Se establecieron además importantes avances en la propagación de los potenciales de acción a lo largo de las fibras nerviosas sensoriales de la piel y los músculos. El descubrimiento de diferentes tipos de fibras con velocidades de conducción, umbrales de activación y periodos refractarios distintos, permitió vincularlas con diferentes modalidades somatosensoriales y establecer un magnífico punto de partida para investigaciones posteriores. Sin embargo, quedaban cuestiones sin resolver: ¿Cuál era la naturaleza y la identidad molecular de los receptores moleculares que podían percibir la temperatura y el tacto? ¿Cómo podían esos sensores convertir los estímulos en potenciales de acción dentro de las fibras nerviosas somatosensoriales?

6. CÉLULAS RECEPTORAS SENSORIALES ESPECÍFICAS

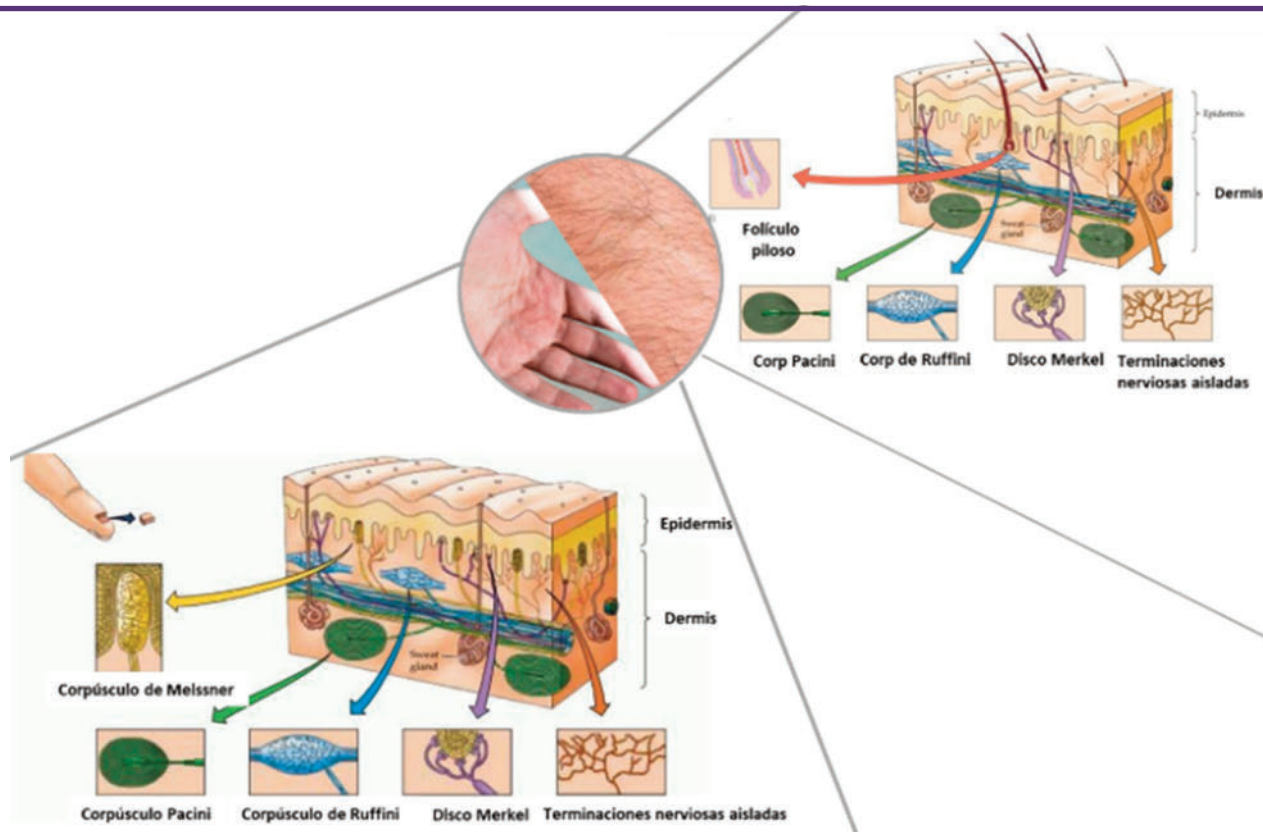
Cuando se dice que las células receptoras mandan una comunicación a nuestro cerebro, quiere decir que una percepción sensorial, interacciona con una célula especializada que recoge los "datos" y convierte dicha información en impulsos nerviosos. Nuestra capacidad de escuchar, saborear, ver, oler y tocar depende de nuestros órganos sensoriales, que contienen en sus estructuras, células receptoras especializadas, bastones y conos para los fotones de luz, neuronas olfativas y botones gustativos para el olfato y el gusto, células ciliadas para el oído y terminaciones nerviosas aisladas o en-

capsuladas para el tacto. Según los ligandos que detectan se pueden clasificar en: fotorreceptores, que perciben luz; quimiorreceptores, distintos tipos de sustancias químicas del ambiente o de la dieta y mecanorreceptores, que detectan presión, vibración, frecuencias, y dentro de estos los termorreceptores, capaces de percibir cambios de temperatura.

7. DETECTAR EL ENTORNO

La capacidad de recibir información de los sentidos del entorno y adaptarse a él es una cualidad esencial para la supervivencia de todos los organismos (2). Por ejemplo, las bacterias se adaptan a los cambios de fuerza osmótica mediante la activación de canales iónicos mecanosensibles que les permiten sobrevivir cuando quedan atrapadas en el agua de lluvia. En los seres humanos y otros animales, la piel nos protege de nuestro entorno impidiendo la evaporación de los fluidos corporales, la invasión de microbios y la luz solar. Sin embargo, la piel también proporciona nuestro contacto más directo con el mundo. Los dos tipos principales de piel de los mamíferos son la peluda y la glabra. La piel glabra (o piel sin pelo) se encuentra en las palmas de las manos y en las puntas de los dedos, así como en las plantas de los pies. La piel con vello constituye el resto y difiere ampliamente en su vello sidad. Ambos tipos de piel tienen una capa externa, la epidermis, y una capa interna, la dermis, y los receptores sensoriales inervan ambas (3). Para satisfacer una amplia gama de demandas sensoriales, se necesitan muchos tipos de células receptoras especializadas. Desde terminaciones nerviosas libres hasta complejas combinaciones de nervios, tejido conectivo y células de soporte. Existen cinco tipos principales: los corpúsculos de Pacini con una cápsula ovoide de capas concéntricas de tejido conectivo en forma de cebolla y una terminal nerviosa en el centro, los corpúsculos de Meissner se localizan en las crestas de la piel glabra y son aproximadamente una décima parte del tamaño de los de Pacini. Los corpúsculos de Ruffini se asemejan a los de Pacini pero mucho más pequeños y, al igual que estos, se encuentran en el tejido subcutáneo de la piel vellosa y glabra, son células termorreceptoras y detectan vibraciones con frecuencias bajas. Los discos de Merkel están formados por células epiteliales aplanadas y son responsables del tacto y la propiocepción. Las terminaciones nerviosas libres captan los estímulos dolorosos y la temperatura (4).

Los campos receptivos de los diferentes tipos de receptores cutáneos varían mucho en tamaño, extremadamente amplios en los corpúsculos de Pacini, mientras que los de los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel son más pequeños. Los dos últimos parecen ser responsables de la capacidad de las yemas de los dedos para realizar discriminaciones táctiles finas.



La lengua está cubierta por papilas gustativas, caliciformes, foliadas y fungiformes, y mecanorreceptoras, filiformes. Las primeras contienen botones gustativos, estructuras en forma de cebollas que contienen los receptores para los sabores dulce, amargo, umami, salado ácido y graso. Las segundas contienen neuronas que registran señales táctiles porque es importante el sentido del tacto para sentir la comida con la lengua. Se detecta su textura con células denominadas bulbos de Krause. Todos tenemos esos receptores del tacto y son las que detectan la astringencia, la aspereza de ciertas comidas y del vino tinto que se atribuye a la presencia de compuestos fenólicos, los taninos. Este sentido está muy desarrollado en los gatos, es por eso por lo que su lengua es tan áspera.

8. TRANSMISION DE SEÑALES ELÉCTRICAS A NEURONAS SECUNDARIAS

La información somatosensorial a través de señales eléctricas es transmitida a la medula espinal a través de las conexiones con los nervios formadas por la unión con estas neuronas con inervación periférica. La transmisión de información pasa por estos nervios y a través de los tractos espinotalámicos llega al cerebro. Los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal. Por allí pasan subclases de neuronas sensoriales como propioceptivas, mecanosensibles de bajo umbral y neu-

ronas sensoras de la temperatura y el dolor. Generalmente existe una correlación entre el tipo de modalidad sensorial y el tipo de neurona aferente involucrada. A mayor diámetro de los axones y cubierta de mielina mayor velocidad de transmisión. Por ejemplo, neuronas lentas, delgadas, no mielinizadas conducen el dolor, en tanto que neuronas veloces, gruesas y mielinizadas conducen el tacto superficial.

9. HOMÚNCULO SENSORIAL Y LA CORTEZA SOMESTÉSICA

Llegamos al SNC y el homúnculo sensorial de Penfield representa la corteza, área somestésica o sensorial primaria, que se localiza en el giro poscentral, una circunvolución cerebral situada en la región del lóbulo parietal anexa al frontal. De hecho, Penfield fue el primero en describir esta parte del cerebro en los 50s (5). Se trata de "una pintoresca representación artística" de la correspondencia entre las diferentes partes de la superficie del cuerpo y determinadas áreas del cerebro en una forma dependiente del nivel de importancia mecanosensorial. Por ejemplo, existe una gran región de la corteza dedicada a la sensación en las manos, mientras que a la espalda le corresponde un área considerablemente menor. El rostro y las manos son muy grandes en comparación con el resto del cuerpo debido a que estas regiones están dotadas de muchos receptores cutáneos.

La localización en la que se intercambia la información so-



matosensorial es también en la que se procesa las sensaciones gustativas y olfativas. Y eso es lo que descubrió David Julius cuando la capsaicina al interactuar con el receptor desencadenaba una sensación de ardor en la boca, pero también de calor e incluso de sabor. La señal emitida por este receptor llega al cerebro, que determina si el calor es lo suficientemente fuerte como para quemar el tejido y, en ese caso, produce la sensación de dolor.

El gusto y el olfato están ligados neurológicamente, es decir activan zonas superponibles del cerebro, no hay más que observar como nuestra sensibilidad gustativa se pierde si tenemos la nariz taponada y no se puede distinguir entre un trozo de patata y de manzana. El gusto y el tacto están superpuestos en la detección de la temperatura y de la textura en la boca. Las sustancias picantes no están claro si activan neuronas gustativas, termorreceptoras, nociceptoras o todas ellas. El gusto y la temperatura están conectados a través de canales que se activan por la temperatura, de ahí que sea más intenso el sabor del chocolate caliente que un helado de chocolate y están ligados al sabor. Pero eso no ocurre con los demás sentidos, si olemos y vemos la comida de forma simultánea se activan distintas zonas del cerebro que se pueden distinguir una de otra.

Julius explicó, que, aunque la relación entre la sensación de ardor de la comida picante y la alta temperatura era "obvia a posteriori", no lo era en ese momento. Fue su curiosidad básica sobre cómo percibimos los productos naturales lo que le atrajo a este ámbito de investigación y le llevó a investigar las bases moleculares del dolor.

10. PREMIO NOBEL DE LINDA BUCK Y RICHARD AXEL: IDENTIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES OLFATIVOS

Otro Premio Nobel de medicina que allanó el camino para la búsqueda de receptores sensoriales es el concedido en 2004 a los científicos Linda Buck and Richard Axel: "por sus descubrimientos pioneros que clarifican la forma en la que funciona el sistema olfativo". Identificaron los receptores que, en las neuronas olfativas, interactuaban con moléculas olorosas en la pituitaria. Los odorantes volátiles que se desprenden de la comida interactúan con receptores en neuronas especializadas del epitelio orto y retronasal que empiezan en la pituitaria y que terminan en el bulbo olfativo, allí se transmiten a través de otras neuronas a los centros cerebrales (6).

10. TIPOS DE MOLÉCULAS RECEPTORAS

Estaba claro que los procesos sensoriales entre ellos el de somatosensación se inicia con la activación de un receptor molecular. El término receptor en el sistema sensorial se asocia con una estructura generalmente de naturaleza proteica que funciona como un transductor, que convierte los estímulos que inciden en él en señales

eléctricas en forma de potenciales de acción. Canales que permiten el paso de iones, receptores que unen ligandos y transmiten respuestas intracelulares, y canales receptores que unen ligandos para iniciar su apertura y la canalización de iones, todos se encuentran en las terminaciones nerviosas y son capaces de captar estímulos internos o externos y generar en respuesta impulsos nerviosos. Los impulsos originados en los receptores son transportados al SNC. Los receptores sensoriales realizan innumerables funciones en nuestro cuerpo. En la visión, los fotorreceptores de bastones y conos responden a la intensidad de la luz y al color. En la audición, los mecanorreceptores de las células ciliadas del oído interno detectan vibraciones procedentes del tímpano. El gusto, las neuronas sensoriales de nuestras papilas gustativas detectan cualidades químicas de los alimentos, como el dulzor, el amargor, la acidez, el salado, el umami. En el olfato, los receptores reconocen las características moleculares de los olores que se propagan. En el tacto, los mecanorreceptores de la piel responden a las variaciones de presión.

12. RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

Importantísimo en la señalización de los sentidos es el descubrimiento de los receptores asociados a proteínas G (GPCR). Han sido uno de los descubrimientos más importantes en el campo de la señalización celular de los últimos 15 años ya que constituyen la familia más numerosa del genoma humano y les valió el premio Nobel de 2012 a Robert Lefkowitz y Brian Kobilka, por su descubrimiento (7). Activan cascadas de reacciones en las que intervienen canales y enzimas. Así se reciben señales de muy diverso origen, naturaleza y tamaño como luz, calcio, hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y moléculas gustativas. poseen aprox. 2000 miembros (> 1% genoma), entre los que 1000 son receptores para odorantes y feromonas.

13. LOS DOS GALARDONADOS DEL PREMIO NOBEL 2021

Tras este preámbulo llegamos al descubrimiento que nos ocupa. Durante estos años quedaban por resolver muchas preguntas asociadas al sistema somatosensorial pero la labor de los premiados con el Nobel de Medicina de este año ha permitido aclarar bastantes de ellas. Se ha concedido a David Julius y Ardem Patapoutian por sus descubrimientos sobre cómo la piel percibe a través de receptores de señales sensoriales térmicas y mecánicas, el calor, el frío y la presión, y como estos hallazgos podrían tener una fuerte repercusión en la obtención de fármacos para mitigar el dolor. Gracias al trabajo pionero de los galardonados se han identificado los receptores mo-

leculares que se buscaban desde hace tiempo para detectar la temperatura y la fuerza mecánica.

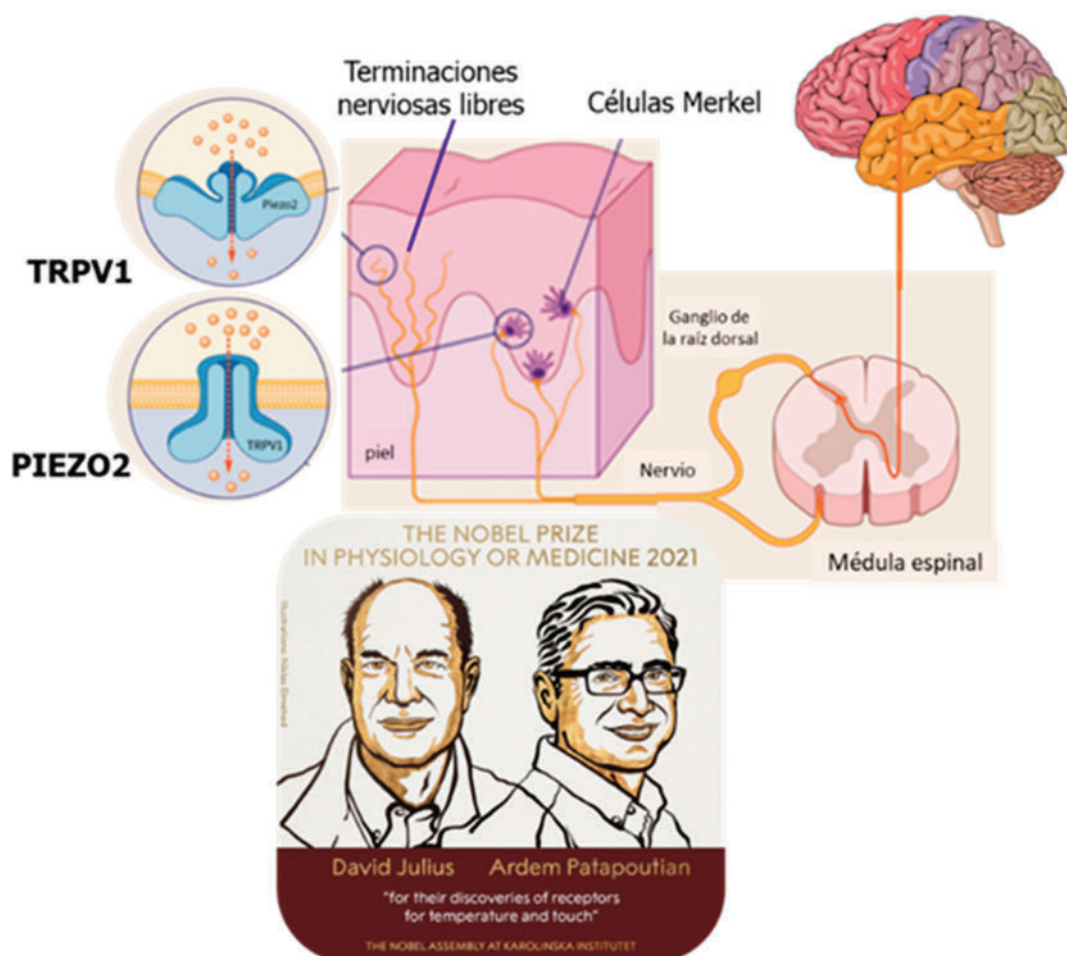
Ardem Patapoutian es un biólogo molecular armenio nacido en el Líbano y emigrante en USA huyendo de la guerra de su país. Se licenció en Ciencias y se doctoró en biología por el Instituto tecnológico de California siendo en la actualidad profesor e investigador en el departamento de neurociencia de Instituto de investigación de Scripps en La Jolla, California como investigador Howard Hughes.

David Julius es un bioquímico neoyorquino que se licenció en biología en el MIT y se doctoró en bioquímica en Berkeley. Es en la actualidad profesor y director del Departamento de Fisiología de la Universidad de California en San Francisco, es Miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos y de la Academia Americana de las Artes y las Ciencias, ha recibido numerosos premios entre ellos el Príncipe de Asturias de las Ciencias de 2010 y junto con Ardem Patapoutian el Premio Fundación BBVA Fronteras del conocimiento en 2020.

14. DESCUBRIMIENTO DE DAVID JULIUS: EL TRPV1, CANAL

IÓNICO TERMOSENSIBLE EN LAS NEURONAS SENSORIALES

David Julius utilizó en sus experimentos moléculas naturales incluyendo toxinas de arácnidos y serpientes y compuestos irritantes vegetales como la capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida), de ahí que a los receptores con los que interacciona se denominen vanilloides. Es una oleorresina que constituye el compuesto activo de los chiles que provoca la sensación de ardor y según la dosis, incluso dolor, al comer alimentos picantes. Utilizando esta sustancia química David Julius identificó a finales de los 90s el primer receptor sensible a capsaicina. Para ello llevó a cabo un cribado utilizando una genoteca de cDNAs procedentes de los mRNAs de los ganglios de la raíz dorsal de ratón que contienen los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales. Con ellos se transfirieron células (ovocitos de *Xenopus*) que normalmente no respondían a este compuesto y se utilizó la técnica de *patch Clamp* para registrar la respuesta celular con cada uno de estos cDNAs. Finalmente se aisló un único clon cuyo DNA codificaba un canal iónico perteneciente a la superfamilia de los canales iónicos receptores de potencial transitorio o TRPs que fue denominado TRPV1 (8, 9). Además, demostró



Receptors for temperature and touch: sensors to feel and interpret
the world around. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021

María Teresa Vilalba Díaz

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº4 (2021) · pp. 447-457

que el TRPV1 no sólo se activaba cuando se exponía a una dosis de picante que es una señal química, sino también cuando lo hacía a temperaturas lo suficientemente altas como para producir dolor, señal física, que es lo que conocemos como una nocicepción. Se estableció en 1997 el TRPV1 como único receptor activado por la capsaicina y con función para la transducción de sus efectos nociceptivos, hipertérmicos e incluso inflamatorios, abriendo un campo prometededor en la búsqueda de las bases moleculares de la termosensación (10).

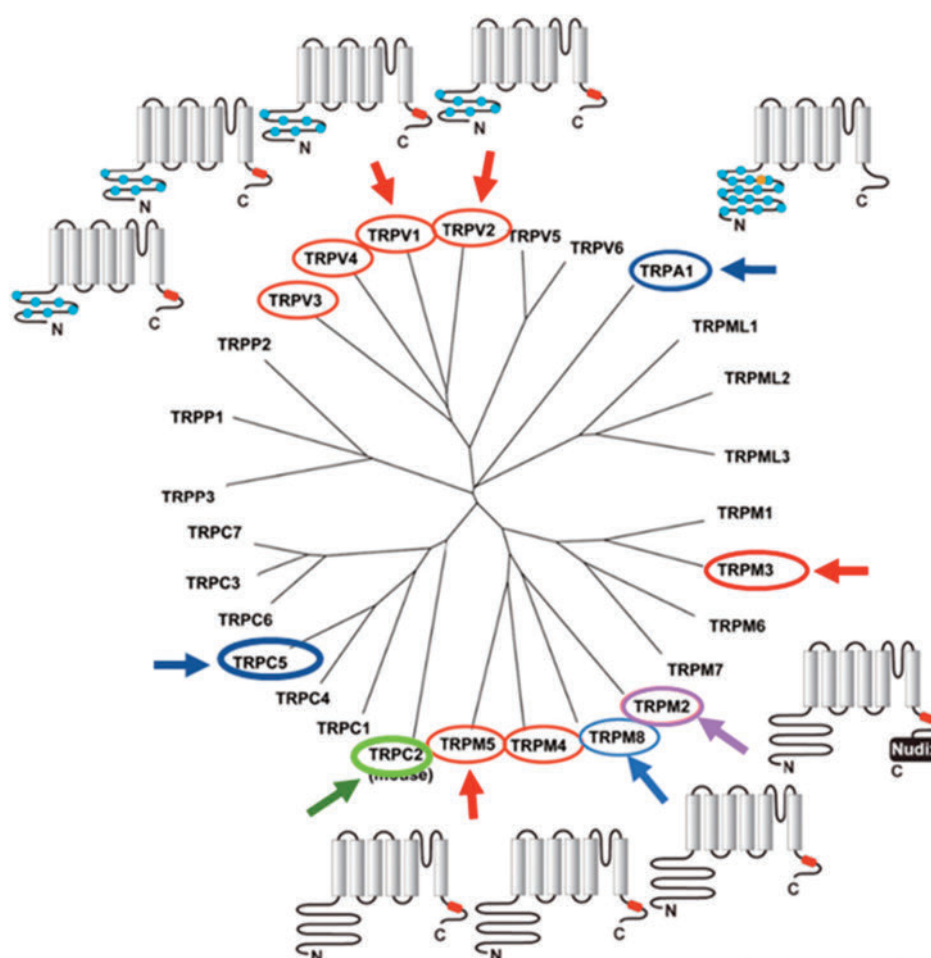
15. EL TRPV1 Y SUS MULTIPLES LIGANDOS

Los canales TRP son proteínas integrales con seis dominios transmembrana que adoptan una estructura general formada por cuatro subunidades idénticas que forman un canal que se abre en respuesta a un estímulo particular, dejando que los cationes fluyan a través de la membrana. Los TRPs (11) poseen una gran diversidad de mecanismos de activación y selectividades y responden a una amplia gama de estímulos físicos y químicos (12). La molécula se une en un bolsillo entre las subunidades, cerca de una de las puertas que controlan el flujo de iones Ca^{2+} a través del poro. Los registros

de la corriente eléctrica revelaron para el TRPV1 una corriente de membrana específica evocada por calor con un alto umbral de activación por encima de 40°C cercano al umbral psicofísico del dolor térmico. Sin embargo, el bloqueo *in vivo* de TRPV1 causa hipertermia en distintas especies incluyendo humanos, sugiriendo que también está involucrado en el mantenimiento de la temperatura corporal. Es un receptor polimodal porque tiene distintos ligandos además del calor y capsaicina que activan el receptor de forma directa son toxinas de cnidarios, arañas (13), y la resiniferatoxina, otro compuesto vanilloide, procedente del cactus y la acidez. Toxinas como Bv8 y la bradiquinina actúan a través de GPCR y desencadenan la vía de la PLC que fosforila el canal y modula su actividad (14).

16. TIPOS DE TRP RELACIONADOS CON LA TEMPERATURA

David Julius fue que el TRPV1 no era el único receptor con sensibilidad al calor ya que los animales knockout que carecían del gen *Trpv1* solo mostraban una pérdida parcial de la detección de calor nocivo agudo. En 2011, identificó el TRPM3 y un tercer canal, el TRPV2. Por tanto, la sensación de calor nocivo, al menos en ra-





tones, parecía llevarse a cabo con una tríada, TRPV1, TRPM3 y TRPV2. El canal TRPA1 (15) fue descubierto en 2004 de forma independiente por los laboratorios Julius y Patapoutian, como transductor de la alicina del ajo, sustancias químicas irritantes del wasabi (receptor de wasabi) o los isotiocianatos de la mostaza. No está claro que sea un termorreceptor. Posteriormente, se identificó otro canal TRP, el TRPM2, como un posible sensor de calor, pero en este caso, la supresión del gen que codificaba este canal en ratones provocó déficits en la sensación de temperaturas de calor suave en el rango de temperaturas entre 33-38 °C.

La sensación de frío no nociva en humanos y ratones (16) comienza alrededor de los 28 °C y los laboratorios de David Julius y Ardem Patapoutian (17) realizaron en paralelo, pero de forma independiente, otro importante avance con el descubrimiento del TRPM8 en 2002 un receptor de la misma familia usando como ligando el mentol (18), un compuesto natural que provoca la sensación de frío inocuo en los seres humanos y que se une a un canal iónico que se activa por temperaturas bajas. El descubrimiento de TRPM8 como sensor de frío (19) situó a la superfamilia TRP como el centro de la somatosensación térmica y allanó el camino para la identificación de más canales TRP responsables de cambios de temperatura. Hace unos meses se ha identificado un canal iónico llamado TRPC5 es el responsable del dolor que se produce cuando el frío golpea un diente dañado. También se relaciona con el gusto ya que TRPM5 es un canal imprescindible en este sentido para potenciar sabores dulces, amargos y umami. Y en el olfato como TRPC2 en el sistema vomeronasal de animales para detectar feromonas.

Recientemente se ha descubierto que la discriminación entre las temperaturas cálidas y frías depende de la activación simultánea de las fibras nerviosas que detectan el calor y la inhibición de las que detectan el frío. La imagen que está surgiendo es más compleja de lo que se pensaba originariamente y es que los canales iónicos TRPV1, TRPA1, TRPM2 y TRPM3 actúan colectivamente como sensores de calor (20).

17. NOCEPCIÓN

Una parte importante de los estudios de David Julius y Ardem Patapoutian se ha basado en la nocicepción. Los grupos de neuronas que transmiten estas señales dolorosas son una clase de terminaciones nerviosas aferentes polimodales llamadas nociceptoras en respuesta a una fuerza mecánica potente, temperaturas extremas, daños en los tejidos o moléculas tóxicas e irritantes mentol, capsaicina, isotiocianatos o tiosulfatos y mediadores inflamatorios, que transmiten esta información a neuronas de la médula espinal y de ahí al cerebro (21). En consecuencia, el dolor, tanto el agudo como el persistente, representa un mecanismo de protección esencial que

evita el daño a los tejidos mediante reacciones reflejas. Tanto TRPV1, TRPM8 y TRPA1 se expresaban en las neuronas nociceptivas no mielinizadas de alto umbral, pero no en las neuronas implicadas en la propiocepción, el tacto o presión (22). Evidentemente no es fácil analizar las respuestas de los nociceptores al dolor ya que es una sensación subjetiva e individual y la percepción del dolor puede ser alterada por factores como el estrés.

En conclusión, el descubrimiento seminal de TRPV1 inició una intensa investigación que ahora ha establecido firmemente el papel crítico de los canales TRP para la sensación térmica. Los hallazgos muestran que varios canales TRP activados en diferentes rangos de temperatura actúan conjuntamente para codificar la temperatura e incluso el dolor inducido por el calor en el sistema nervioso somatosensorial.

18. ESTRUCTURA DE TRPV1

Al tratarse de una proteína de membrana, su estructura se determinó en el laboratorio de David Julius purificando la proteína e insertándola en nanodiscos de lípidos, que luego se examinaron mediante criomicroscopía electrónica (que recibió el premio Nobel de química en 2017) (23). La topología transmembrana general y la arquitectura de las subunidades del TRPV1 y de otros canales TRP son similares a la de los canales de sodio y potasio activados por voltaje. El TRPV1 parece tener dos compuertas que forman dos prominentes constricciones físicas en cada extremo del poro conductor de cationes.

La capsaicina se une a un bolsillo del TRPV1 situado en la profundidad de la membrana, cerca del lado citoplasmático. Un reciente estudio estructural ha demostrado que el calor nocivo produce dos transiciones conformacionales en los canales TRPV1 unidos a la capsaicina. La primera transición prepara el canal para su apertura, mientras que la segunda conduce a la apertura del canal. Los estudios estructurales de los canales TRPV1 han aportado importantes conocimientos sobre los mecanismos de permeabilidad de iones, reconocimiento de ligandos y apertura (24).

El descubrimiento de Ardem Patapoutian: un canal iónico mecanosensible de los vertebrados- PIEZO2 para el tacto y la propiocepción. La existencia de un canal iónico sensible a una fuerza mecánica en vertebrados se conoce hace más de 40 años a partir de los datos que mostraban rápidas despolarizaciones de la membrana tras la estimulación mecánica de las células ciliadas cocleares de las ranas. Sin embargo, no se confirmó firmemente hasta finales de los años 80, cuando se identificaron y caracterizaron canales mecanosensibles en *Escherichia coli* (MscL). Estos canales actuaban como sensores para la adaptación de las bacterias a los cambios ambientales y tienen un papel esencial, ya que, en su ausencia, incluso un



leve cambio en la osmolaridad hacía que las bacterias se lisaran. El hallazgo de estas corrientes iónicas en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la rata sugirió que la sensación táctil en los vertebrados también dependía de la activación de este tipo de canales. Ardem Patapoutian fue el primero en descubrir un gen que permitía a las células nerviosas percibir cambios de presión en la piel. Desarrolló un método de cribado para buscar a este esquivo receptor de la mecanosensación y utilizó la técnica de *Patch Clamp* para detectar corrientes inducidas por la fuerza mecánica en la membrana celular.

Utilizó al igual que Julius un cribado funcional de los genes candidatos expresados en una línea celular Neuro2A mecanosensible que, crecida en una placa Petri, reaccionaba con una señal eléctrica al pinchazo de una micropipeta, para identificar canales activados por estímulos mecánicos. Patapoutian identificó 72 genes candidatos que se fueron silenciando uno por uno mediante RNA de interferencia tras lo cual las células transfectadas se someten a pruebas para determinar si la aplicación de una fuerza mecánica daba lugar a una corriente que pudiera registrarse mediante *patch-clamp*. La supresión del último gen de la lista eliminó la corriente activada mecánicamente y la proteína correspondiente se denominó PIEZO1 de la palabra griega "piesi" que significa presión. Posteriormente se descubrió un segundo canal mecanosensible, denominado PIEZO2, por similitud de secuencia. Los canales PIEZO recién identificados pertenecían a una familia de proteínas desconocida hasta entonces y presente en los vertebrados y en eucariotas. PIEZO2, pero no PIEZO1, se expresaba en las neuronas sensoriales y el knockdown de PIEZO2 abolía la mecanosensibilidad de estas neuronas sensoriales.

Las pruebas directas de que PIEZO2 es el sensor del tacto ligero se establecieron en 2014, cuando Patapoutian y otros investigadores demostraron que las células de Merkel muestran una corriente dependiente de PIEZO2 provocada por una sensación táctil y que esta corriente es suficiente para desencadenar un potencial de acción en las neuronas aferentes sensoriales táctiles. Patapoutian diseñó ratones que carecían de PIEZO2 tanto en las células de Merkel como en las neuronas sensoriales adultas. Estos ratones presentaban una profunda deficiencia en la sensación de tacto sin deterioro de la termosensación. En consonancia con estos hallazgos, los seres humanos con mutaciones de pérdida de función en PIEZO2 también muestran profundos déficits en la sensación del tacto, de cualquier naturaleza (25).

19. PROPIOCEPCIÓN O EL SENTIDO DEL ESPACIO

Además de los cinco grandes sentidos tradicionales, hay otro sentido que tiene que ver con la forma en que el cerebro entiende dónde está el cuerpo en el espacio. La propiocepción es el sentido que permite conocer el movimiento y la posición del cuerpo en el espacio y si nos estamos moviendo o si un brazo o una pierna están estirados

o doblados, permite a una persona subir escalones sin mirar. A este sentido también se le denomina cinestesia. Las personas con mala propiocepción pueden ser torpes y descoordinadas. El canal PIEZO2 funcional es esencial para la PROPIOCEPCIÓN (26). La ausencia de PIEZO2 en ratones *knockout* da lugar a movimientos corporales gravemente descoordinados y a posiciones anormales de las extremidades.

20. ESTRUCTURAS DE PIEZO1 Y PIEZO2

El mecanismo por el que funcionaban estos canales se desveló gracias nuevamente a la criomicroscopía electrónica. Las proteínas PIEZO están conservadas desde protozoos hasta humanos y han sido los primeros canales catiónicos no selectivos mecanosensibles descubiertos en mamíferos (27). Representan una clase nueva de canales sin ningún parecido con los conocidos hasta ahora. Son las subunidades mayores pertenecientes a canales iónicos transmembrana identificados hasta la fecha, están compuestas por 2.500 aminoácidos y presentan una topología única de 38 hélices transmembrana. Los trabajos de Patapoutian y otros laboratorios han revelado la estructura de alta resolución de PIEZO1 y PIEZO2 lo que ha desvelado también su funcionamiento mecánico.

Estos canales forman estructuras homotriméricas con un poro central conductor de iones y tres grandes palas en forma de *triskelio* ("Tres piernas" en griego) (28). figura característica del arte céltico en la Edad de Hierro. Cada estructura posee nueve unidades repetitivas en cada pala, cada una con cuatro hélices α . Las palas se curvan hacia arriba creando una configuración de nanocuenca en la superficie de la membrana celular en su forma cerrada. Cuando se aplica una fuerza mecánica a la membrana, las palas curvadas se aplanan y empiezan a moverse y conducen a la apertura del poro. Gracias a su mecanosensibilidad, los canales PIEZO sirven como mecanotransductores versátiles en muchos tipos de células y convierten la fuerza mecánica en señales electroquímicas.

Sistemas sensoriales internos: otras funciones de los TRPs y PIEZO. Los sensores nutricionales y de tóxicos que tenemos en la boca o en la piel son una primera sistema para la detección de señales externas, pero no son más que la punta del iceberg de los mecanismos sensoriales. Las neuronas sensoriales internas se encargan de numerosas funciones de gran importancia para mantener la homeostasis, entre ellas la detección de metabolitos producidos en procesos digestivos, la detección de la presión arterial, la temperatura interna o la posición del cuerpo. Patapoutian fue también el descubridor del papel central de PIEZO1 y PIEZO2 en muchas de sus funciones fisiológicas (29), por ejemplo, en la respiración protegiendo al pulmón de la hiperinsuflación. Así la supresión del gen



Piezo2 en ratones conduce a dilatación patológica de los pulmones. Actúan ambos como barorreceptores regulando la presión sanguínea. *PIEZO2* es el mecanosensor en las neuronas sensoriales de la vejiga. Así, los ratones y los humanos que carecen de *PIEZO2* funcional tienen un control de la vejiga deteriorado. *PIEZO2* participa además en funciones inesperadas como en procesos de desarrollo, angiogénesis, regeneración de axones y respuesta inflamatoria del sistema inmune innato (30), propiocepción sobre tendones y articulaciones que envían información al SNC acerca de la posición de los miembros tanto inmóviles como en movimiento (31). Las mutaciones en *PIEZO2* son la base de varios trastornos genéticos que se manifiestan por la alteración de las sensaciones del tacto y la propiocepción.

Además de su papel en la integridad de los vasos sanguíneos, *PIEZO1* también está presente en los glóbulos rojos, donde participa en la homeostasis del volumen celular. La supresión de *Piezo1* en ratones conduce a la sobrehidratación de los glóbulos rojos, mientras que un compuesto químico llamado *Yoda1* que activa *PIEZO1* o alelos de este canal de ganancia de función conduce a la deshidratación de los glóbulos rojos en una anemia hemolítica autosómica dominante denominada estomatocitosis hereditaria deshidratada. Esta situación, junto con un mayor recambio de glóbulos rojos, hace disminuir el riesgo de infección grave por *Plasmodium falciparum*. Este alelo es muy prevalente en la población negra africana, lo que plantea la posibilidad de que esté bajo selección positiva debido a la alta incidencia de malaria en estos países.

21. APLICACIONES

Los TRPs internos son responsables del control de la temperatura corporal y del dolor inflamatorio neuropático y visceral. "Lo crucial" de estos mecanismos, explica Julius, es que "son importantes para entender el dolor de una lesión inflamatoria" y puede servir "para comprender cómo la lesión tisular genera un dolor no sólo agudo, sino persistente, que desemboca en síndromes de dolor crónico". Existen varias "canalopatías TRP" genéticas donde mutaciones puntuales del gen *TRPV1* en humanos originan síndromes con episodios de dolor debilitante que se desencadenan por el frío, el ayuno y el estrés físico. El hallazgo de *TRPV1* ha sido importante para la búsqueda de nuevos analgésicos de nueva generación para el tratamiento del dolor crónico, los síndromes inflamatorios neurológicos y los asociados a la artritis, el cáncer o el asma. Asimismo, su trabajo ha permitido comprender la alodinia, el dolor en respuesta a señales normalmente inocuas, y la hiperalgesia, la reacción excesiva a señales típicamente dolorosas. El papel antinociceptor de los cannabinoides para estos tratamientos (32).

La investigación de los galardonados inspiró rápidamente

los esfuerzos por encontrar fármacos contra el dolor que actuaran sobre los distintos receptores, trabajo que continúa en la actualidad. Pero hasta ahora, aunque hay algunos fármacos comercializados, Sin embargo, el desarrollo de fármacos dirigidos a los canales iónicos ha sido más complicado de lo que se esperaba inicialmente. Estos canales "se expresan en tantos tejidos del cuerpo humano que es muy difícil encontrar inhibidores que no produzcan efectos secundarios". Pero sus descubrimientos han permitido identificar receptores con funciones esenciales como TRPs implicados en la detección temperatura y del dolor responsables de la temperatura corporal y los dolores inflamatorios, neuropático y visceral y los reflejos de protección y *PIEZO2* para el tacto y la propiocepción responsable del dolor mecánico, micción, respiración, presión sanguínea y remodelado óseo.

22. REFERENCIAS

1. Donnelly CR, Chen O & Ji R-R. How do sensory neurons sense danger signals? Trends Neurosci. 2020; 43:822-838.
2. De Vignemont, F. and O. Massin, 2015, "Touch", in M. Matthen, (ed.), The Oxford Handbook of the Philosophy of Perception, New York: Oxford University Press.
3. Handler A & Ginty DD. The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. Nature Reviews 2021; 22:521-537.
4. Woo S-H, Limpkin EA & Patapoutian A. Merkel cells and neurons keep in touch. Trends Cell Biol. 2015; 25:74-81.
5. Iorio-Morin C & Mathieu D. Perspective on the Homunculus, the History of Cerebral Localization, and Evolving Modes of Data Representation. World Neurosurgery 2020; 135:42-7.
6. Buck L & Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991; 65:175-87.
7. Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. Nat Struct Mol Biol. 2018; 25:4-12.
8. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD & Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816-824.
9. Julius D. TRP channels and pain. Annu Rev Dev Biol. 2013; 29:355-384.
10. Bautista D & Julius D. Fire in the hole: pore dilation of the capsaicin receptor *TRPV1*. Nature Neuroscience 2008; 11:528-529.
11. Himmel NJ & Cox DN. Transient receptor potential channels: current perspectives on evolution, structure, function and nomenclature. Proc R Soc. 2020; 287:20201309.
12. Wang H & Siemens J. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism. Temperature. 2015; 2:178-187.
13. Siemens J, Zhou S, Piskowski R, Nikai T, Lumpkin EA, Basbaum AI,



- King D & Julius D. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammation pain. *Nature*. 2006; 444:208-212.
14. Bohlen CJ & Julius D. Receptor-targeting mechanisms of pain-causing toxins: How ow? *Toxicon*. 2012; 60:254-264.
15. Dubin AE & Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120:3760-3772.
16. Zhao J, King JV, Paulsen C, Cheng Y & Julius D. Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor. *Nature* 2020; 585: 141-145.
17. Bandell M, Mcpherson LJ & Patapoutian A. From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. *Curr Opin Neurobiol*. 2007; 17:490-497.
18. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt S-E & Julius D. The mentol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007; 448:204-208.
19. McKemy DD, Neuhausser WM & Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002; 416:52-58.
20. Venkatachalam K & Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*. 2007; 76:387-417.
21. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer GS & Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139:267-284.
22. Patapoutian A, Tate S & Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews* 2009; 8: 55-68.
23. Liao M, Cao E, Julius D & Cheng Y. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature* 2013; 504:107-112.
24. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 426:517-524.
25. Woo S-H, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, Reddy K, Lumpkin EA, Stucky CL & Patapoutian A. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014; 509:622-626.
26. Woo A-H, Lukacs V, Nooij J C, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA & Patapoutian A.
27. Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020; 587:567-575.
28. Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, Whitwam T, Patapoutian A & Ward AB. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature* 2018; 554:481-486.
29. Hof T, Chaigne S, Récalde A, Sallé L, Brette F & Guinamard R. Transient receptor potential channels in cardiac health and disease. *Nature Reviews*. 2019; 16:344-360.
10. Buck LB, Jacks T, Julius D, Lehmann R, Marks AR, Robertson EJ & Taniguchi T
30. Nonomura K, Woo S-H, Chang RB, Gillich A, Qiu Z, Francisco AG, Ranade AA, Liberles SD & Patapoutian A. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* 2017; 541:176-181.
31. Beech DJ & Xiao B. Piezo channel mechanisms in health and disease. *J Physiol*. 2018; 596:965-967.
32. Starowicz K & Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017; 80:437-475.

Si desea citar nuestro artículo:

María Teresa Vilalba Díaz

Receptores para la temperatura y el tacto: sensores para sentir e interpretar el mundo que nos rodea. Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2021

An. Real Acad. Farm. [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 4 (2021) · pp. 447-457

DOI: <http://>

LOS ORÍGENES DE LA ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA Y EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA DE 2021

THE ORIGINS OF ENANTIOSELECTIVE ORGANOCATALYSIS AND THE 2021 NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY

José Carlos Menéndez

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: josecm@ucm.es

REVISIÓN

RESUMEN

Una sociedad avanzada requiere el continuo desarrollo de nuevas moléculas y materiales para su uso como fármacos, productos agroquímicos, producción y almacenaje de energía y múltiples otras aplicaciones. A su vez, este desarrollo requiere el descubrimiento y optimización de nuevos métodos de síntesis. El Premio Nobel de Química de 2021 se concedió a los profesores Benjamin List y David MacMillan "por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica". Se trata de una nueva herramienta en síntesis orgánica enantioselectiva que ha crecido de forma exponencial desde su introducción en 2000 por los galardonados y sirve de alternativa a los métodos tradicionales de catálisis, basados en el uso de enzimas y catalizadores metálicos.

ABSTRACT

Any advanced society requires new molecules and materials to be used as drugs, agrochemicals, energy production and storage and countless other applications. This, in turn, requires the development of new methods for synthesis. The 2021 Nobel Prize in Chemistry was awarded to Professors Benjamin List and David MacMillan "for the development of asymmetric organocatalysis". This is a relatively new tool for enantioselective organic synthesis that has undergone an explosive growth since its introduction in 2000 by the awardees and serves as an alternative to the more traditional catalytic procedures based on the use of enzymes and metal-based catalysts.

Palabras Clave:

Quiralidad
Síntesis asimétrica
Organocatálisis tipo iminio
Organocatálisis tipo enamina
Imidazolinonas quirales
Prolina

Keywords:

Chirality
Asymmetric synthesis
Iminium organocatalysis
Enamine organocatalysis
Chiral imidazolidinones
Proline

PRESENTACIÓN

Juan-Ramón Lacadena

La Real Academia de Ciencias de Suecia otorgó el Premio Nobel de Química 2021 a Benjamin List y David MacMillan "por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica". Como señala la misma institución en su reseña, el uso de estas reacciones permite a los investigadores construir más eficazmente desde nuevos fármacos a moléculas que pueden capturar la luz en pantallas solares.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Los galardonados

El premio Nobel de Química de 2021 ha sido concedido a los profesores Benjamin List (Universidad de Colonia e Instituto Max Planck de investigación en el carbón, Mülheim) y David MacMillan (Universidad de Princeton) (figura 1) "por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica", según indica el comunicado oficial de la Academia Sueca de Ciencia. En este artículo se explicarán los logros de estos investigadores que dieron lugar al nacimiento de una nueva rama de la síntesis orgánica y se hará también un breve resumen de su evolución posterior, debida al trabajo de estos pioneros y de otros investigadores.

1.2. Los conceptos de quiralidad y síntesis asimétrica

El término quiralidad procede del griego *kheir* (mano) y fue introducido en las ciencias experimentales por el físico William Thomson (Lord Kelvin), profesor de Filosofía Natural en la Universidad de Glasgow (figura 2), en una conferencia que se publicó por primera vez en 1905, aunque hay evidencias de que utilizaba el término ya en 1875 (1). La definición de Kelvin fue la siguiente: "Llamo "quiral" a cualquier figura geométrica, o grupo de puntos, y digo que tiene quiralidad si su imagen en un espejo plano, ide-

almente realizada, no puede coincidir con ella misma". En el mismo escrito, utilizó la palabra "quiroides" para describir una molécula dotada de quiralidad. Previamente, Louis Pasteur, tras su famosa separación en 1848 de los enantiómeros del tartrato sódico amónico, había introducido el término "disimetría".

En términos de estructura molecular, los elementos que con mayor frecuencia condicionan la existencia de quiralidad son los centros y los ejes estereogénicos (figura 3). Una molécula quiral y su imagen en un espejo se llaman enantiómeros, mientras que moléculas que presentan combinaciones de centros estereogénicos en las que algunos tienen configuraciones opuestas y otros la misma se llaman diastereómeros. Los enantiómeros son idénticos en sus propiedades físicas y químicas, mientras que los diastereómeros pueden presentar diferencias.

Es habitual que dos enantiómeros tengan diferente comportamiento biológico. Un ejemplo muy conocido es el del limoneno, cuyo enantiómero (*S*) tiene olor a pino mientras que el (*R*) huele a limón (Figura 4A). La explicación es que las proteínas receptoras del olor están constituidas por aminoácidos quirales y por tanto las proteínas también lo son, por lo que las combinaciones enantiómero *S*-proteína y enantiómero *R*-proteína son diastereómeros y tienen diferentes propiedades. Análogamente, puesto que las dianas terapéuticas son básicamente proteínas y por tanto especies quirales, en principio pueden diferenciar ligandos enantioméricos. Esto conduce a varias posibles situaciones, incluyendo: (a) Solo uno de los enantiómeros es activo. Por ejemplo: la (*R*)-isoprenalina es más de 800 veces más activa como broncodilatadora que su enantiómero (*S*) (figura 4B). (b) Los dos enantiómeros tienen actividades distintas. Por ejemplo, el dextropropoxifeno es analgésico, mientras que el levopropoxifeno es antitusivo (figura 4C). (c) Un enantiómero posee la acción terapéutica buscada, mientras que el otro es responsable de un efecto tóxico. El ejemplo más conocido es la talidomida, cuyo enantiómero (*S*) es teratogénico mientras que el (*R*) no



Figura 1. Benjamin List y David MacMillan

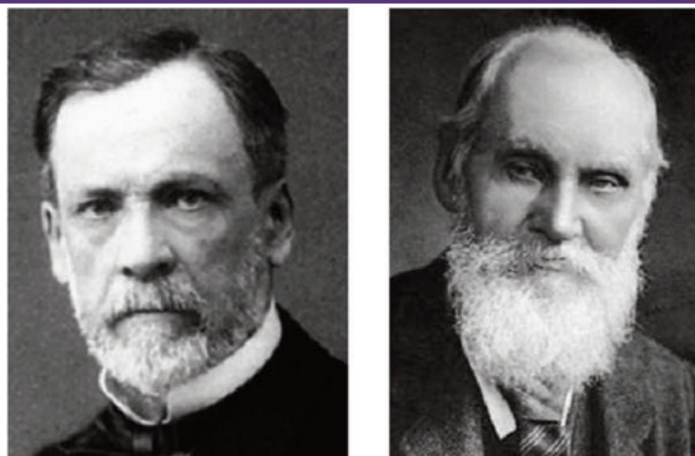


Figura 2. Louis Pasteur y William Thomson (Lord Kelvin)

lo es (figura 4D). Además de con sus dianas terapéuticas, los enantiómeros presentan diferente interacción con enzimas metabólicas, proteínas de transporte, etc.

Debido a las diferencias de comportamiento biológico de los enantiómeros, hace tiempo que existe la tendencia a comercializar los fármacos quirales en forma enantioméricamente pura. Esto requiere el desarrollo de métodos enantioselectivos de síntesis, tradicionalmente descritos como síntesis asimétrica. Estos métodos requieren que haya una influencia quiral sobre el transcurso de la reacción, y de acuerdo con la naturaleza de la especie quiral, es frecuente clasificar los métodos de síntesis asimétrica en cuatro categorías:

1. *Métodos de primera generación, controlados por el sustrato.* En ellos, la molécula sustrato de la reacción (S^*) es quiral, y se transforma de forma estereoselectiva en un producto quiral (P^*) (figura 5A).
2. *Métodos de segunda generación, controlados por un grupo auxiliar quiral.* Se basan en la incorporación temporal al sustrato de un fragmento quiral (*auxiliar quiral*), que es eliminado después de llevar a cabo la transformación deseada. Idealmente, el auxiliar quiral puede recuperarse al final del proceso, directamente o tras una transformación química sencilla (figura 5B).

3. *Métodos de tercera generación, controlados por un reactivo quiral,* en los que la inducción asimétrica procede de uno de los reactivos utilizados (figura 5C).

4. *Métodos de cuarta generación, controlados por un catalizador quiral.* En este caso, la influencia quiral en el curso de la reacción se debe a un catalizador. El diseño de catalizadores de este tipo constituye el objetivo ideal de la síntesis asimétrica, puesto que permite emplear una cantidad pequeña de la especie quiral, que es generalmente la más costosa (figura 5D).

1.3. Concepto de organocatálisis

La organocatálisis puede definirse como la utilización de catalizadores con naturaleza de moléculas orgánicas pequeñas. Durante mucho tiempo, las únicas reacciones asimétricas catalíticas viables fueron las enzimáticas. En los años 80 se empezaron a desarrollar algunos catalizadores enantioselectivos basados en metales de transición y solo a partir de 2000 se empezó a trabajar de forma sistemática en catalizadores orgánicos, como consecuencia del trabajo galardonado con el premio Nobel de Química de 2021. Las principales ventajas de los catalizadores orgánicos sobre los basados en metales de transición son: (a) Estabilidad frente a la humedad y el oxígeno; (b) mucha mayor facilidad de manipulación; (c) baja

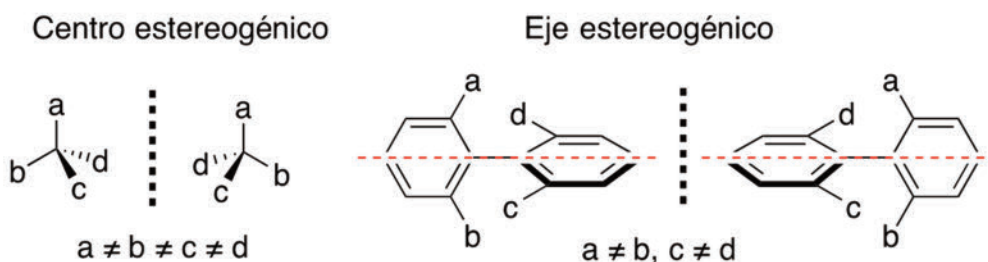


Figura 3. Principales elementos de quiralidad en moléculas orgánicas

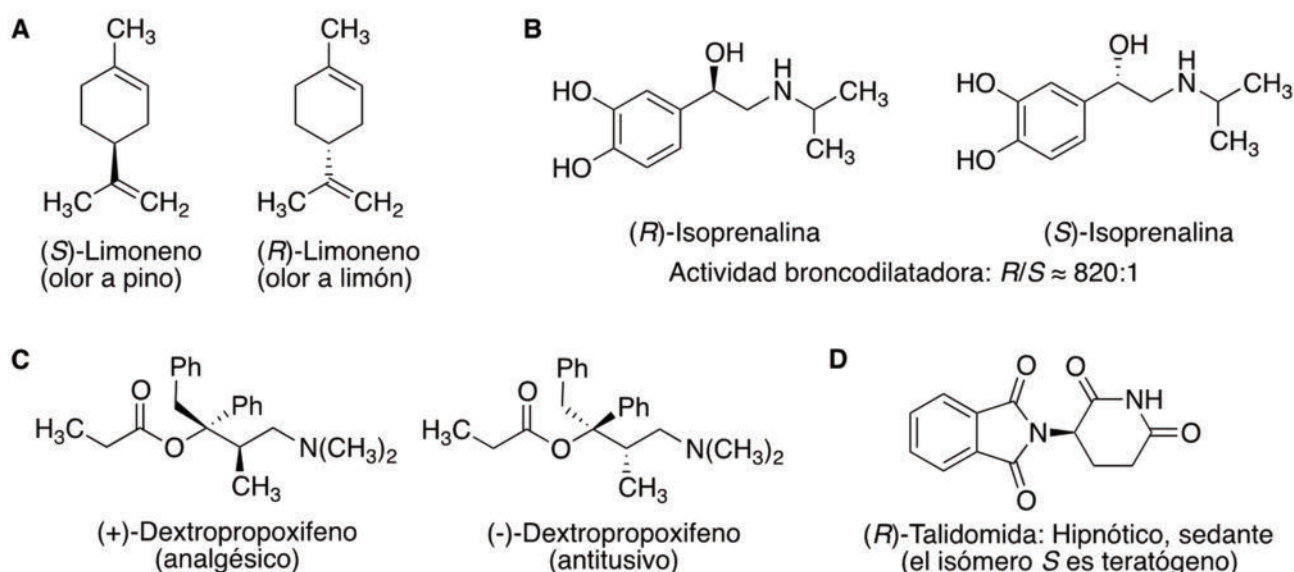


Figura 4. Algunos ejemplos de enantioespecificidad en la interacción de moléculas quirales con proteínas

toxicidad y menor posibilidad de contaminación de los productos finales; (d) residuos más fáciles de tratar; (e) se obtienen a partir de materiales biológicos y son en general más baratos; (f) las reacciones son generalmente más reproducibles.

2. LA CONTRIBUCIÓN DE MACMILLAN: ORGANOCATÁLISIS DE TIPO IMINIO

David William Cross MacMillan nació en la ciudad escocesa de Bellshill en 1968, y estudió Química en la Universidad de Glasgow, graduándose en 1990. Se trasladó a la Universidad de California, Irvine, para realizar su tesis doctoral sobre la síntesis enantioselectiva de heterociclos oxigenados bajo la dirección de Larry Overman, presentándola en 1996. Su primer contacto con la

catálisis enantioselectiva tuvo lugar durante sus estudios postdoctorales en el grupo de David Evans, en la Universidad de Harvard, utilizando como catalizadores complejos quirales de estaño. En 1998, consiguió una plaza de *Assistant Professor* en la Universidad de Berkeley, comenzando su carrera como investigador independiente.

MacMillan se planteó si sería posible emular el efecto catalítico de los ácidos de Lewis que había manejado durante su estancia postdoctoral con otros tipos de catalizadores. En la figura 6A se muestra la activación de la acroleína por un ácido de Lewis, que genera una carga positiva en el oxígeno. Análogamente, si la acroleína reacciona con una amina secundaria se forma un derivado de iminio con una distribución de carga parecida, y MacMillan se planteó emplear este tipo de aminas como catalizadores. Encontró al-

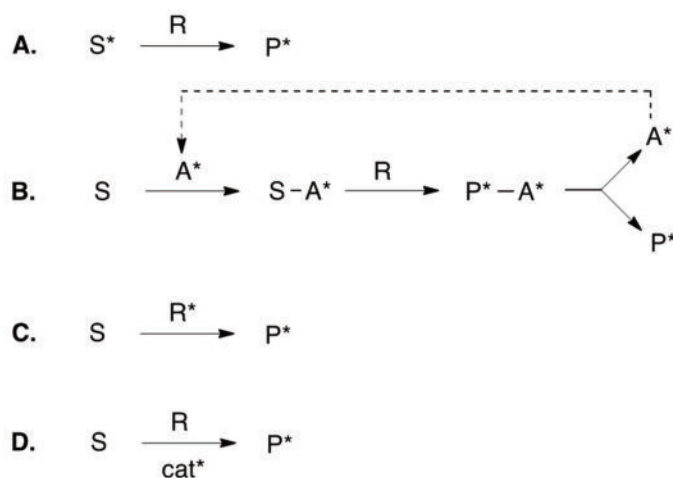


Figura 5. Estrategias en síntesis enantioselectiva

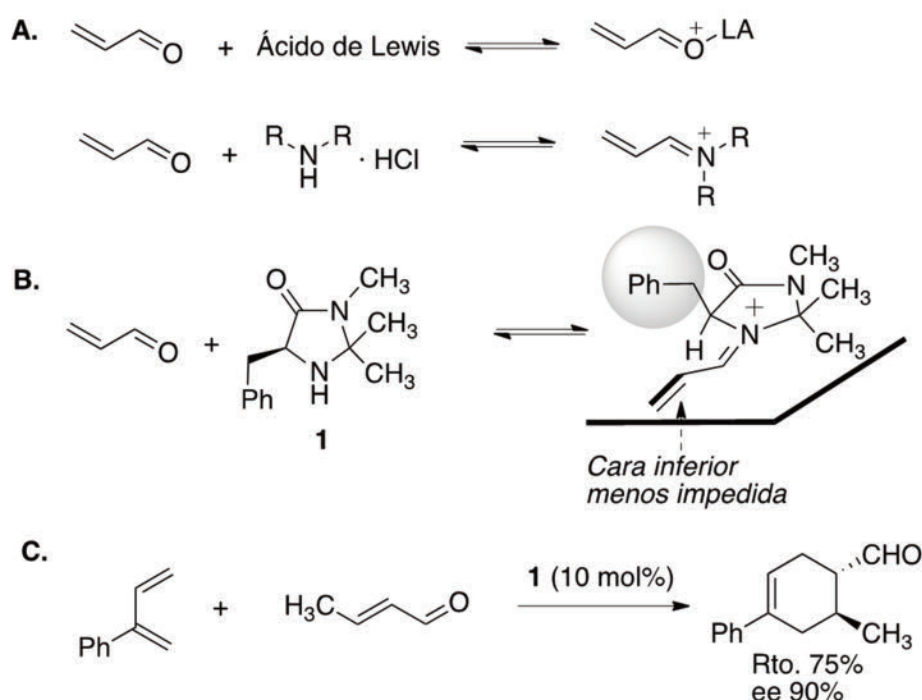


Figura 6. A. Analogía entre la catálisis por ácidos de Lewis y la catálisis de tipo iminio. B. Activación de la acroleína por una de las imidazolidinonas de MacMillan. C. Un ejemplo de una reacción de Diels-Alder enantioselectiva organocatalítica.

gunos problemas iniciales de falta de enantioselectividad asociados a equilibrios conformacionales en el iminio intermedio, lo que le llevó a diseñar derivados de imidazolidinona del tipo del compuesto 1, que actualmente se conocen como catalizadores de MacMillan. Comprobó computacionalmente que los derivados de iminio derivados de estas aminas secundarias son conformacionalmente rígidos, dejando accesible solo una de las caras de su doble enlace C=C (figura 6B). Utilizando sus imidazolidinonas como catalizadores, MacMillan desarrolló la primera reacción de Diels-Alder enantioselectiva y organocatalítica (figura 6C) (2). Cabe destacar que en la publicación donde documentó este descubrimiento se utilizó por primera vez la palabra “organocatálisis”.

3. LA CONTRIBUCIÓN DE LIST: ORGANOCATÁLISIS DE TIPO ENAMINA

Benjamin List nació en Frankfurt en 1968, el mismo año que MacMillan. Estudió en la Universidad Libre de Berlín, de la que salió en 1993 con un grado en Química para dirigir sus pasos a la Universidad Goethe de Frankfurt. En el período 1993-1997 realizó allí su tesis doctoral, dirigida por Johann Mulzer, sobre un proyecto de síntesis total de corrinas. Para sus estudios postdoctorales seleccionó el grupo de Richard Lerner, en el Scripps Research Institute de California, que en aquel momento era líder mundial en el estudio

de los anticuerpos como catalizadores. En el grupo de Lerner nuestro protagonista conoció a Carlos Barbas III, que tendría un papel muy importante en los descubrimientos que condujeron al premio Nobel y que es probable que lo hubiera compartido de no ser por su prematuro fallecimiento en 2014. En 1999, List ocupó una plaza de *Assistant Professor* en el Scripps y, como estaba haciendo MacMillan casi al mismo tiempo, se planteó el uso de aminas como catalizadores, en este caso a través de catálisis de tipo enamina. Existían precedentes bioquímicos de este tipo de reactividad, y así se había propuesto, ya en los años 60 (3), que el ciclo catalítico de las aldolasas transcurría a través de un intermedio de tipo enamina formado a partir del fosfato de dihidroxiacetona, uno de los sustratos de la reacción, y un residuo de lisina, lo que se ha verificado posteriormente por técnicas cristalográficas (4) (figura 7). Unos años antes de la llegada de List al grupo, Lerner y Barbas habían descrito la existencia de anticuerpos con actividad aldolasa, para los que se también propusieron un mecanismo catalítico a través de la formación de una enamina (5). Más aún, Hajos y Parrish, que trabajaban en la industria farmacéutica (Hoffmann-La Roche y Schering), habían publicado en 1974 un primer ejemplo del empleo de un aminoácido, la L-prolina, como catalizador enantioselectivo de una reacción orgánica, concretamente una reacción aldólica intramolecular (6), aunque no llegaron a percibir la importancia de su resultado como primer ejemplo de un nuevo tipo de catálisis.

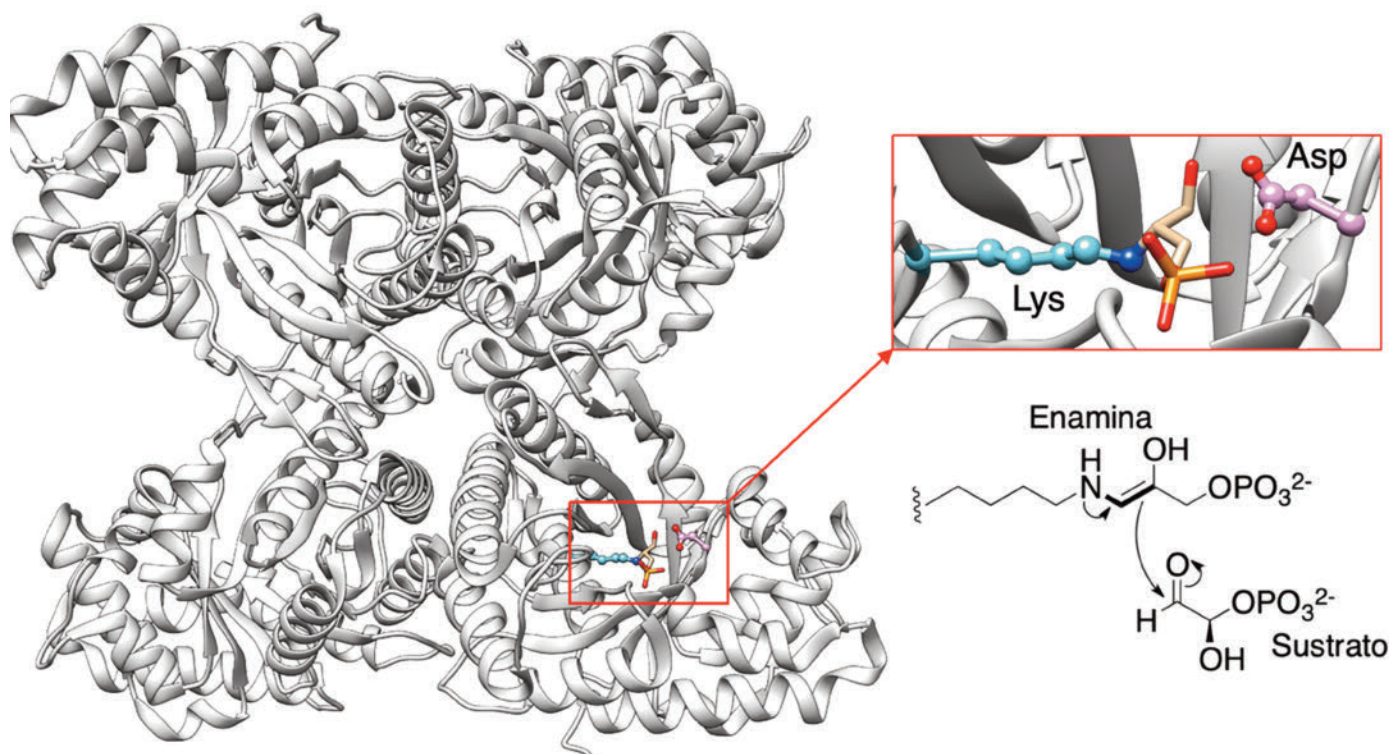


Figura 7. Estructura de la fructosa-1,6-(bis)fosfato aldolasa (PDB 1J4E) y expansión de su sitio activo, que muestra la enamina intermedia de su ciclo catalítico.

Buscando promover la reacción aldólica intermolecular, de mucha mayor versatilidad sintética, List, Lerner y Barbas describieron el uso de la L-prolina para este propósito, considerándose su artículo publicado en 2000 (7), junto con el de MacMillan del mismo año, el evento fundacional de la organocatálisis. Una de las reacciones descritas en esta publicación seminal está representada en la figura 8A, en la que también se recogen algunas reacciones relacionadas descritas en los años inmediatamente posteriores, como la de Mannich descrita por Barbas (figura 8A) (8), la adición aldólica entre cetonas y aldehídos alifáticos desarrollada por List

(figura 8B) (9) y la reacción de α -aminación con azodicarboxilatos debida a Jørgensen (figura 8C) (10).

La elevada eficacia de la prolina como catalizador ha impulsado la síntesis y estudio de un elevado número de análogos y derivados de este aminoácido. Aunque hay literalmente cientos de ellos (11), destacaremos por su amplia utilización los derivados de diarilprolinol **3** y **4**, conocidos, respectivamente, como catalizadores de Hayashi y Jørgensen. También es de interés el compuesto **5**, desarrollado por Ley, en el que aplicó el isosterismo entre el grupo carboxílico y el anillo de tetrazol para diseñar un análogo de prolina dotado de mayor lipofilia (figura 9).

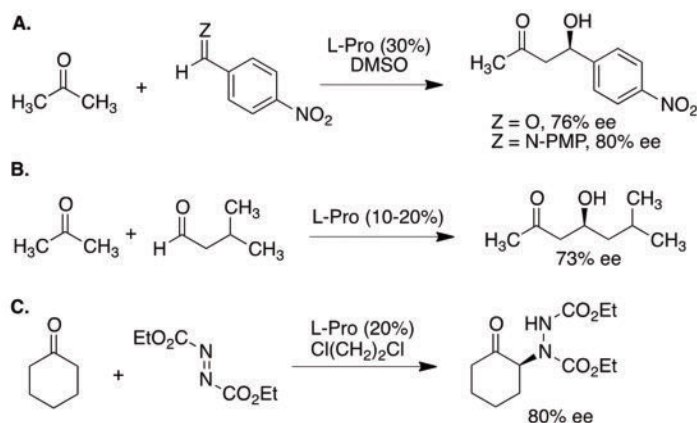


Figura 8. Primeros ejemplos del estudio de la prolina como organocatalizador enantioselectivo. A. Adición aldólica de cetonas a aldehídos aromáticos y reacción de Mannich. B. Adición aldólica de cetonas a aldehídos alifáticos. C. Adición de cetonas a azodicarboxilatos.

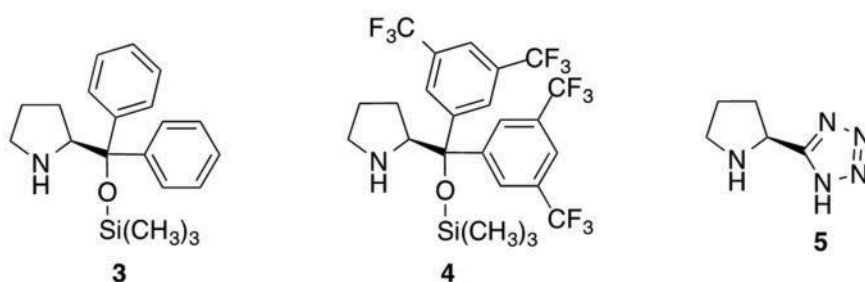


Figura 9. Organocatalizadores de Hayashi, Jørgensen y Ley (3-5, respectivamente)

4. ASPECTOS MECANÍSTICOS DE LA AMINOCATÁLISIS

Las reacciones catalizadas por aminas transcurren a través de intermedios covalentes. En la figura 10A se resume, como ejemplo de catálisis de tipo iminio, el ciclo catalítico de una adición de Michael promovida por el catalizador de MacMillan **1** a través de un mecanismo de tipo iminio, mientras que en la figura 10B se puede encontrar un ciclo catalítico de tipo enamina, correspondiente a la adición aldólica llevada a cabo en presencia de L-prolina **2**.

Desde el punto de vista de la teoría de orbitales moleculares, la catálisis de tipo iminio se describe como catálisis LUMO y la de tipo enamina como catálisis HOMO. El HOMO es el orbital ocupado de mayor energía de una molécula, mientras que el LUMO es el orbital desocupado de menor energía. Se admite que las reacciones de tipo nucleófilo-electrófilo entre dos moléculas tienen

lugar por transferencia de densidad electrónica desde el HOMO de una de ellas, que actúa como donador, al LUMO de la otra, que actúa como aceptor (figura 11A). Cualquier factor que reduzca la diferencia de energía entre estos dos orbitales acelera la reacción. Así, en la catálisis de tipo iminio hay una reducción de la energía del LUMO, mientras que en la de tipo enamina hay un aumento de la energía del HOMO, reduciéndose en ambos casos la diferencia HOMO-LUMO (figura 11B).

5. EVOLUCIÓN POSTERIOR DE LA ORGANOCATÁLISIS

5.1. Otras modalidades de organocatálisis

Aunque la aminocatálisis ha sido muy importante en el desarrollo de la catálisis orgánica y todavía se utiliza muy ampliamente, tiene algunas limitaciones, en particular la de requerir can-

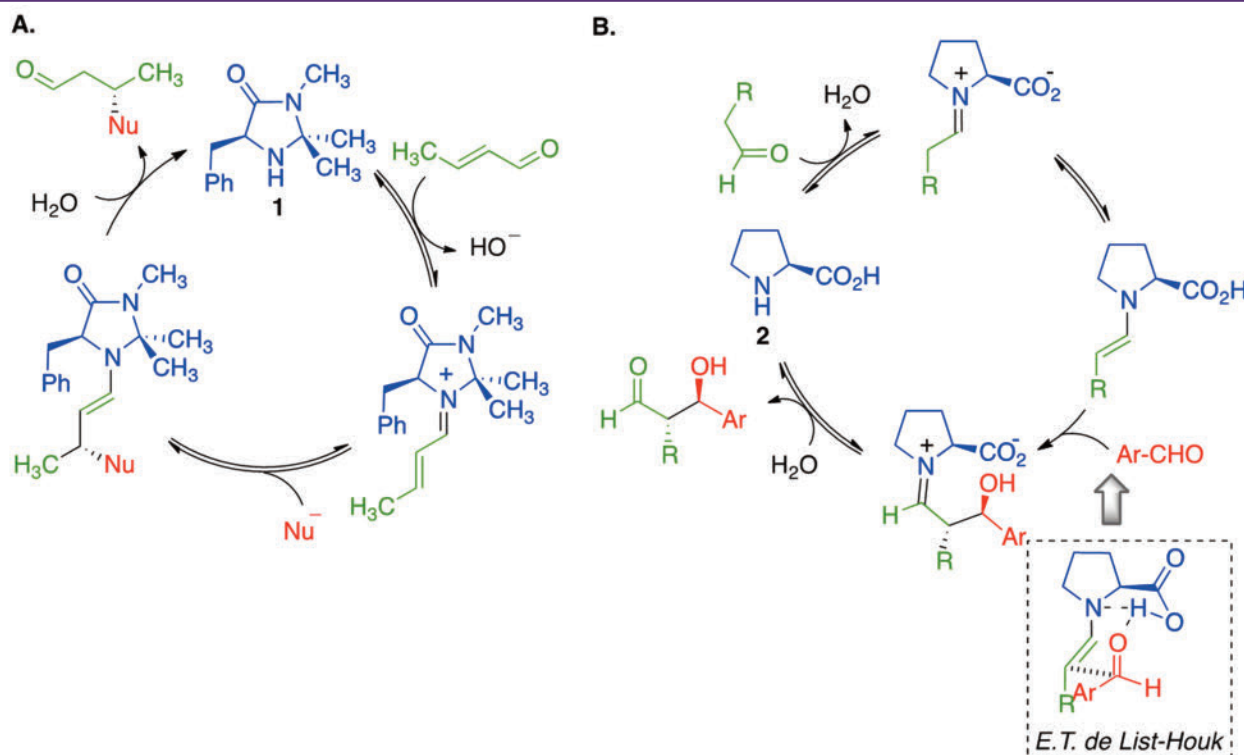


Figura 10. A. Catálisis de tipo iminio: Adición de Michael en presencia del catalizador de MacMillan **1**. B. Adición aldólica catalizada por L-prolina.

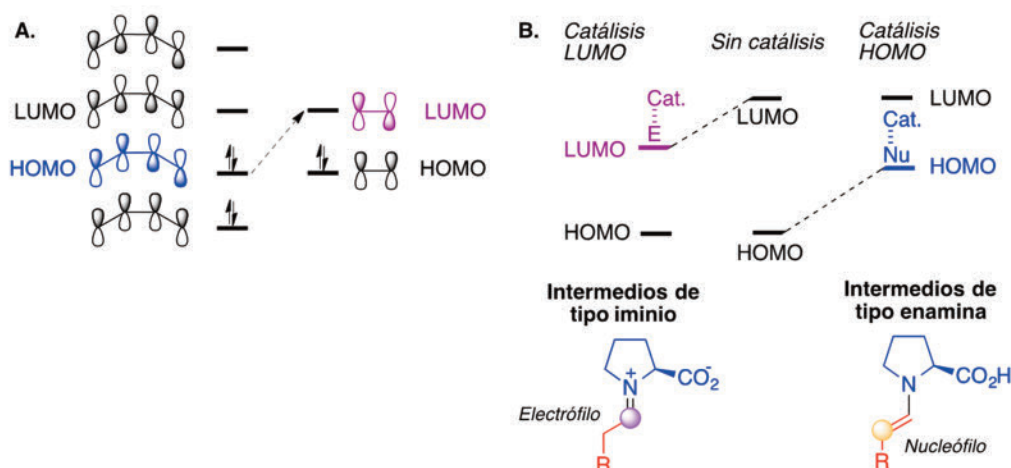
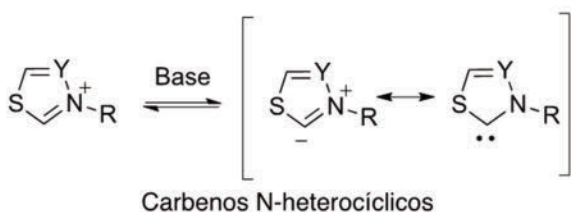


Figura 11. A. Orbitales HOMO y LUMO de un dieno conjugado y una olefina. B. La aminocatálisis desde el punto de vista de la teoría de orbitales moleculares.

tidades relativamente elevadas de catalizador. Esto ha impulsado el desarrollo de otras modalidades de la organocatálisis, que se resumen brevemente en la figura 12. Se ha destacado, en primer lugar, el uso de carbenos generados a partir de heterociclos nitrogenados, que tienen un mecanismo de actuación similar al de la tiamina (vitamina B₁) y que implica la formación de enlaces covalentes (figura 12A). Por otra parte, hay un número elevado de ca-

talizadores que interaccionan con los sustratos a través de interacciones no covalentes tales como enlaces de hidrógeno, incluyendo, entre otros, numerosos derivados de urea y tiourea, ácidos de Brønsted derivados de estructuras quirales de binaftilo y catalizadores básicos relacionados con alcaloides de *Cinchona*, incluyendo derivados de una estructura conocida como escuaramida (figura 12B).

A. Covalente



B. No covalente

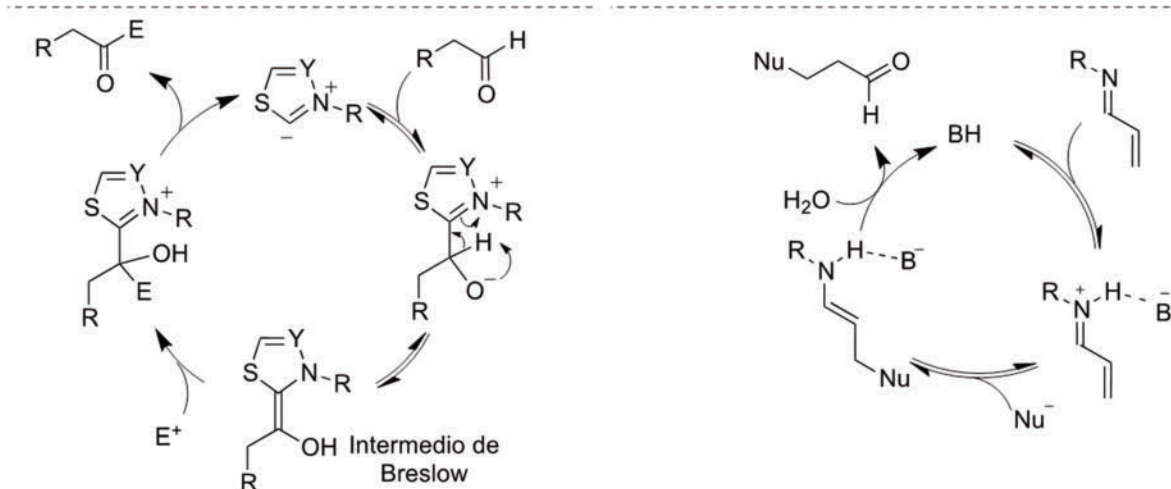
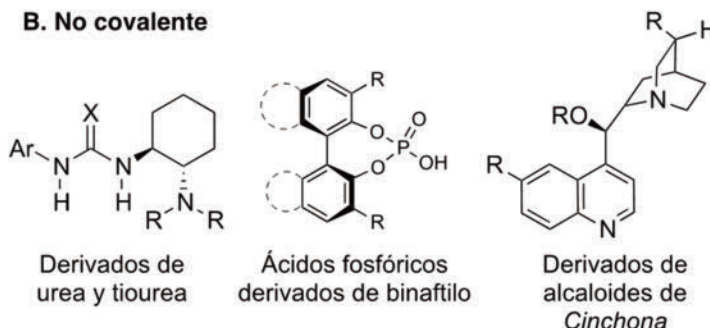


Figura 12. Algunas modalidades de organocatálisis desarrolladas con posterioridad a la catálisis por aminas.

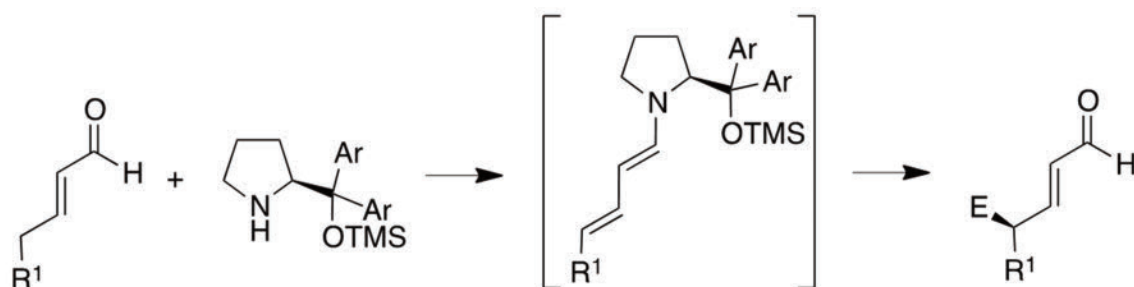


Figura 13. Activación de tipo dienamina

5.2. Otros modos de activación

Jørgensen ha extendido la catálisis de tipo enamina a la activación de la posición γ de aldehídos α, β -insaturados y su posterior reacción con electrófilos mediante la formación de una dienamina intermedia (figura 13). Esta química se ha extendido por otros grupos a la obtención de arquitecturas complejas mediante una amplia variedad de estrategias.

MacMillan fue el primero en proponer una estrategia organocatalítica que describió como activación SOMO, basada en la oxidación *in situ* de las enaminas generadas a partir de sustratos carbonílicos y aminas quirales para dar lugar a cationes radicales (figura 14) (15). El acrónimo SOMO hace referencia a un orbital molecular ocupado por un solo electrón (*singly occupied molecular orbital*). Estas especies pueden ser fácilmente captadas por una serie

de reactivos más amplia que los que son accesibles a las estrategias de tipo iminio o enamina, ampliando el ámbito de aplicación de los métodos de aminocatálisis (16). En la figura 14 se representa el ciclo catalítico de una reacción de alilación asimétrica de un aldehído en α con aliltrimetilsilano en presencia de nitrato cérico amónico, para llevar a cabo las etapas de oxidación características de la activación SOMO, y la imidazolidinona de MacMillan de segunda generación 6.

MacMillan ha sido también pionero en la combinación de la organocatálisis asimétrica con la catálisis foto-redox. La publicación de su grupo que inició el campo de la foto-organocatálisis permitió conseguir la alquilación directa de aldehídos con haluros electrodeficientes, utilizando catálisis de tipo enamina para el ciclo organocatalítico y la activación fotoquímica de un complejo de Ru(II)

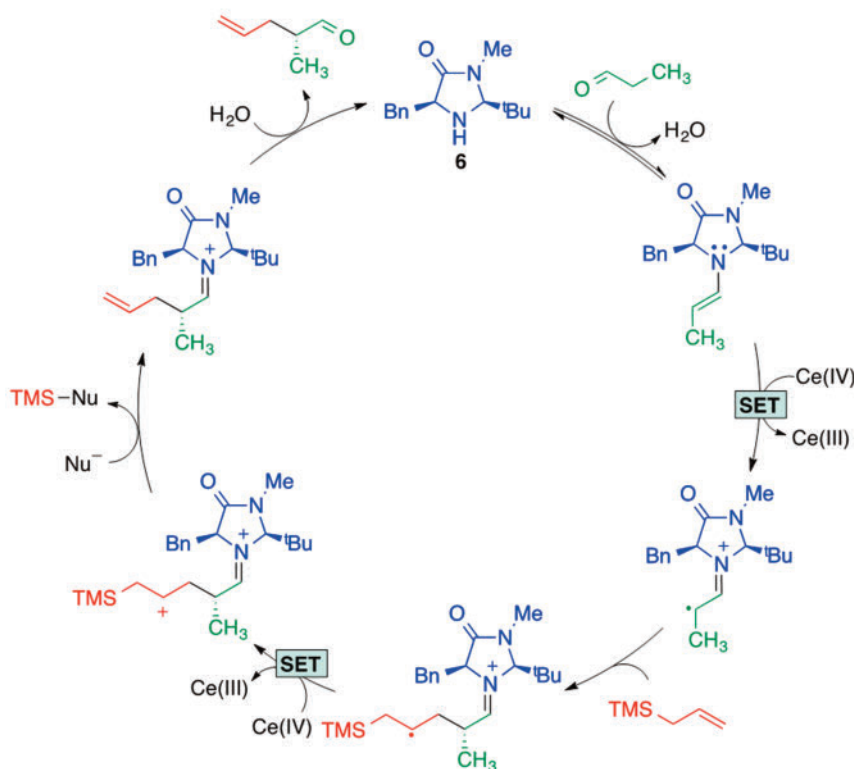


Figura 14. Un ejemplo de un ciclo catalítico de una reacción que transcurre con activación SOMO. SET, *single electron transfer*.

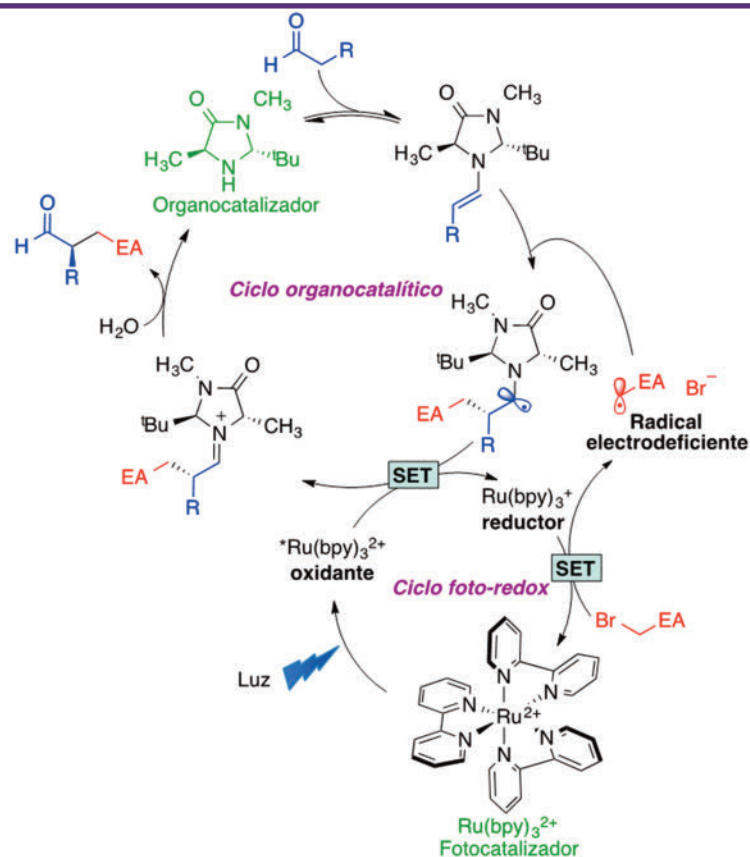


Figura 15. Un ejemplo de foto-organocatálisis. EA, grupo aceptor electrónico

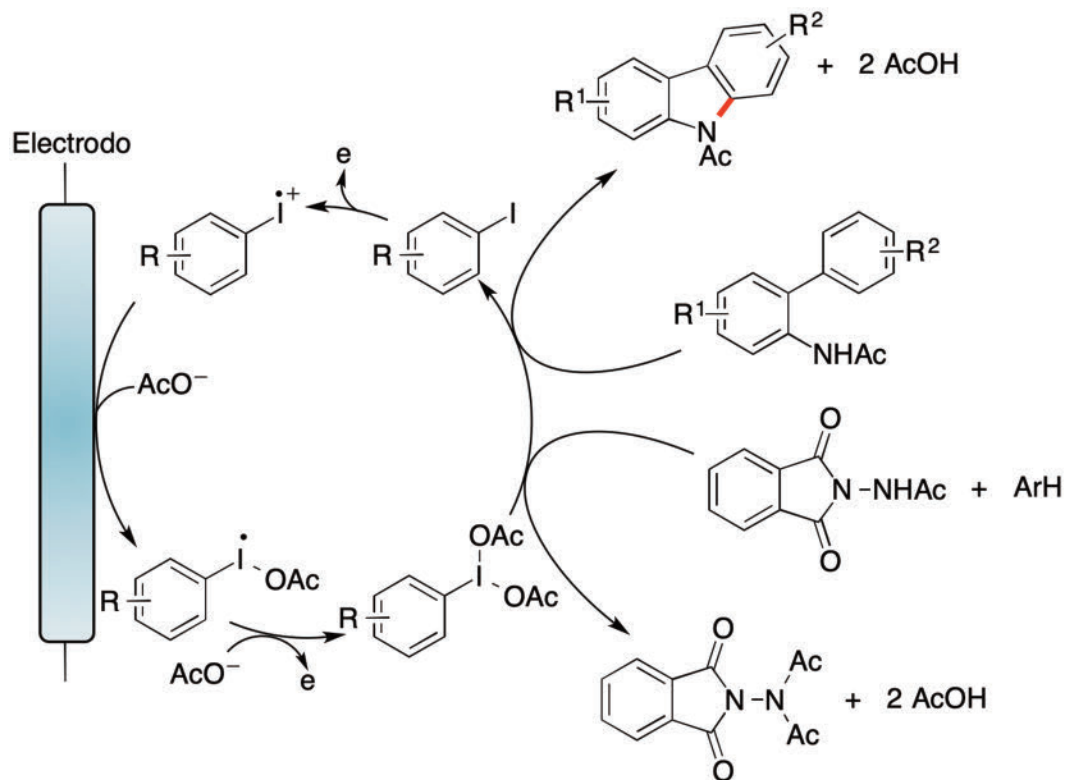


Figura 16. Un ejemplo de un proceso electro-organocatalítico

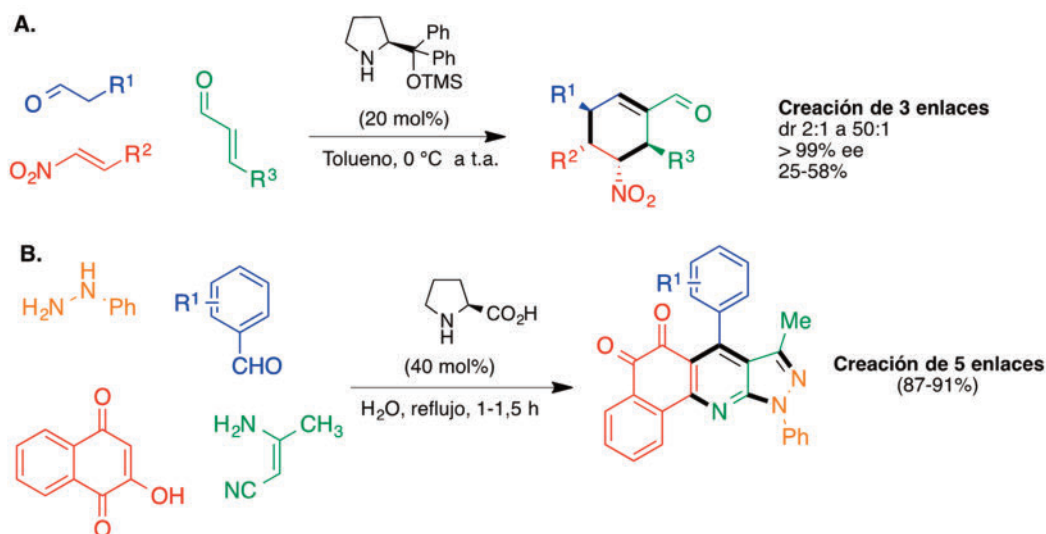


Figura 17. Dos reacciones multicomponente organocatalíticas

como etapa inicial del ciclo fotocatalítico acoplado (figura 15) (17). El primer proceso que combinó un ciclo de tipo iminio con activación fotocatalítica procede del grupo de Melchiorre y permitió la síntesis enantioselectiva de enonas cíclicas β,β -disustituidas con un estereocentro cuaternario (18).

Un hito más reciente es el trabajo de Powers en electro-organocatálisis, que combina una oxidación organocatalítica basada en especies de iodo hipervalente con acoplamientos oxidativos C–H/N–H, permitiendo una aminación intramolecular de arenos a partir de *o*-acetilaminobifenilos para generar carbazoles (figura 16) (19).

6. ALGUNAS APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA ORGANOCATÁLISIS

Para ilustrar la aplicación de métodos organocatalíticos a la síntesis de moléculas complejas, se comentará en primer lugar su uso en reacciones dominó y multicomponente, capaces de generar varios enlaces en una única operación sintética mediante combinaciones de varios procesos catalíticos. En la figura 17A se muestra el uso por parte de Enders del catalizador de Hayashi para promover la síntesis de ciclohexenocarbaldehídos altamente sustituidos gracias a la formación de tres enlaces C–C y cuatro centros estereogénicos a

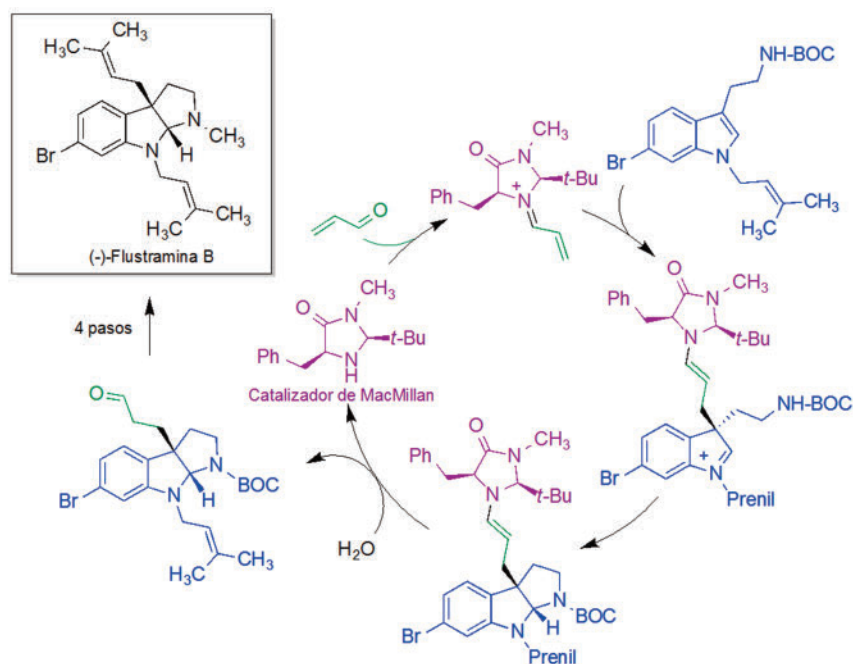


Figura 18. Síntesis de la flustramina B de MacMillan, basada en una reacción organocatalítica

partir de materiales de partida muy sencillos (20). El segundo ejemplo (figura 17B) ilustra el uso de prolina como catalizador capaz de promover la síntesis de heterociclos aquirales, una aplicación no siempre bien apreciada de la organocatálisis. Así, Perumal y Menéndez han descrito la síntesis en un paso de *orto*-quinonas tetracíclicas en un proceso que tiene lugar en agua y genera cinco enlaces (21).

La organocatálisis se ha utilizado también como etapa clave de numerosas síntesis totales de productos naturales de interés biológico. Una de las primeras, debida a MacMillan, aprovecha la catálisis de tipo iminio para promover un proceso dominado de tipo adición de Michael-ciclación a partir de un derivado de triptamina. Esta reacción generó un sistema tricíclico derivado del sistema de

hexahidropirrol[2,3-*b*]indol, que se transformó en la flustramina B, un producto natural de origen marino con propiedades antibacterianas, mediante una sencilla secuencia de cuatro pasos (figura 18) (22).

Posteriormente, MacMillan ha publicado una síntesis unificada de seis alcaloides indólicos complejos a partir de un único precursor obtenido por métodos organocatalíticos (23). El proceso consta de dos ciclos catalíticos de tipo iminio, en el primero de los cuales tiene lugar una reacción de Diels-Alder enantioselectiva y en el segundo una reacción aza-Michael intramolecular (figura 19).

Finalmente, también se han utilizado reacciones organocatalíticas como etapas clave de la síntesis de fármacos (24). En la figura 20 se resume una ruta desarrollada por Hayashi para la

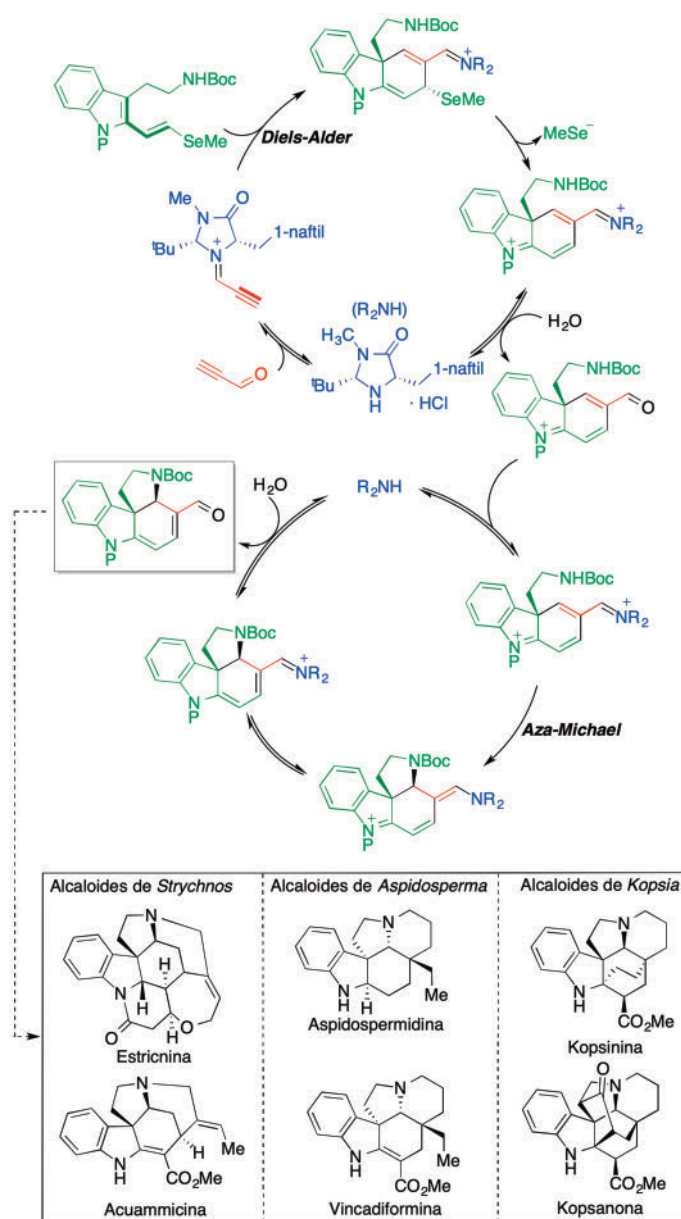


Figura 19. Síntesis colectiva organocatalítica de alcaloides indólicos a partir de un intermedio común

síntesis del antigripal oseltamivir, que tiene la peculiaridad de poderse realizar en un único recipiente, sin necesidad de procesos de aislamiento y purificación intermedios. Destaca en ella la primera etapa, una adición de Michael enantioselectiva llevada a cabo en presencia del catalizador de Hayashi y una tiourea aquiral, en medio ácido (figura 20). También es interesante la síntesis de List de la estrona, un estrógeno natural, basada en la ciclación de un precursor aquiral en presencia de un catalizador derivado de binaftilo (figura 21).

7. CONCLUSIONES

El trabajo de Benjamin List y David MacMillan permitió la identificación de algunas moléculas orgánicas sencillas capaces de actuar como catalizadores enantioselectivos. Lo que es aún más importante, fueron capaces de racionalizar los resultados dentro de un cuerpo de doctrina general, lo que permitió una respuesta inmediata de la comunidad científica y como consecuencia la apertura de un nuevo campo de la síntesis orgánica. Una consecuencia de

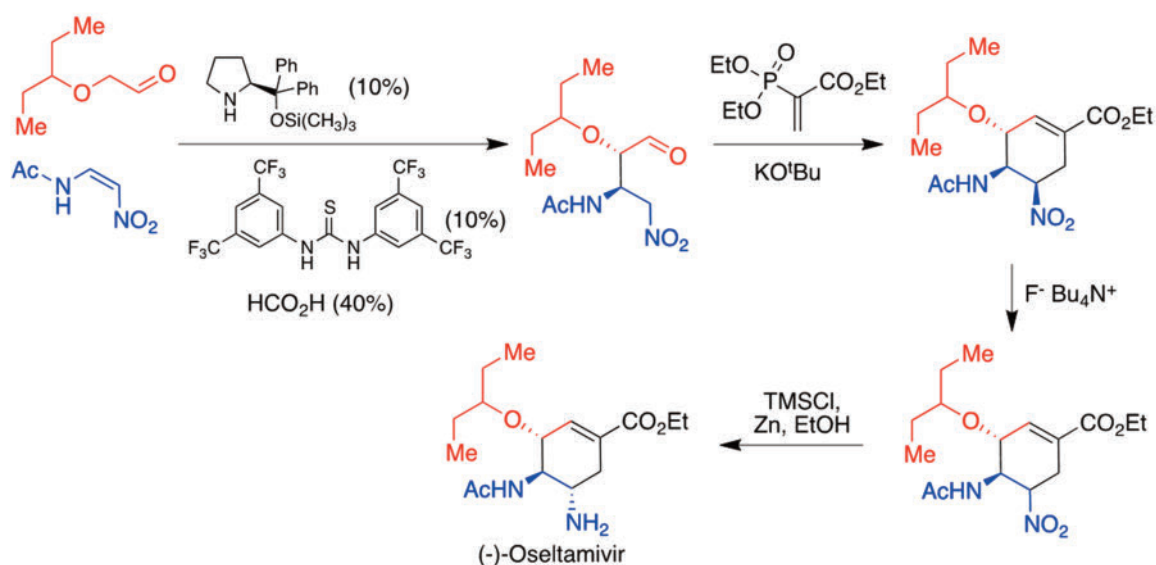


Figura 20. Síntesis del oseltamivir desarrollada por Hayashi

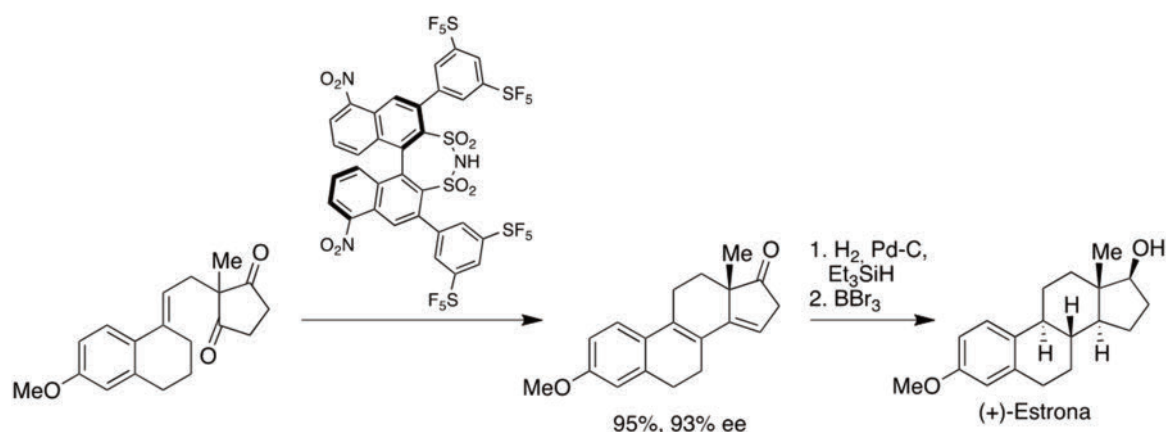


Figura 21. Síntesis de la estrona desarrollada por List



este trabajo pionero ha sido el desarrollo de una nueva herramienta para la construcción de moléculas quirales, con características mejoradas en cuanto a eficiencia e impacto ambiental respecto a las previamente conocidas.

8. REFERENCIAS

1. Barron LD. From cosmic chirality to protein structure: Lord Kelvin's legacy. *Chirality* 2012; 24: 879-893.
2. Ahrent KA, Borths CJ, MacMillan DWC. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction. *J Am Chem Soc* 2000; 122:4243-4244.
3. Rutter WJ. Evolution of aldolase. *Fed Proc Am Soc Exp Biol* 1964; 23: 1248-1257.
4. Choi KH, Shi J, Hopkins CE, Tolan DR, Allen KN. Snapshots of catalysis: The structure of fructose-1,6-(bis)phosphate aldolase covalently bound to the substrate dihydroxyacetone phosphate. *Biochemistry* 2001; 40: 13868-13875.
5. Wagner J, Lerner RA, Barbas III C. Efficient aldolase catalytic antibodies that use the enamine mechanism of natural enzymes. *Science* 1995; 270: 1797-1800.
6. Hajos ZJ, Parrish DR. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J Org Chem* 1974; 39: 1615-1621.
7. List B, Lerner RA, Barbas III CF. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J Am Chem Soc* 2000; 122: 2395-2396.
8. Notz W, Sakthivel K, Bui T, Zhong G, Barbas III CF. Amine-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions. *Tetrahedron Lett* 2001; 42: 99-201.
9. List B, Pojarliev P, Castello C. Proline-catalyzed asymmetric aldol reactions between ketones and α -unsubstituted aldehydes. *Org Lett* 2001; 3: 573-575.
10. Kumaragurubaran N, Juhl K, Zhuang W, Bøgevig A, Jørgensen KA. Direct L-proline-catalyzed asymmetric α -amination of ketones. *J Am Chem Soc* 2002; 124: 6254-6255.
11. Vachan BS, M. Vinoth KP, Sridharan V, Menéndez JC. Stereoselective organic synthesis in water: Organocatalysis by proline and its derivatives, in: Inamuddin R, Boddula R, Asiri AM, Eds. *Green sustainable process for chemical and environmental engineering and science: Organic synthesis in water and supercritical water*, chapter 6. Elsevier, 2020.
12. Melchiorre P. Cinchona-based primary amine catalysis in the asymmetric functionalization of carbonyl compounds. *Angew Chem Int Ed* 2012; 39: 9748-9770.
13. Bertelsen S, Marigo M, Brandes S, Dinør P, Jørgensen KA. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 12973-12980.
14. Anebuselvy K, Ramachary DB, Kumar I. Dienamine catalysis for organic synthesis. *Royal Society of Chemistry*, 2018.
15. Wilson JE, Casarez AD, MacMillan DWC, *J Am Chem Soc* 2009; 131: 11332-11334.
16. Mečiarová M, Tisovský P, Šebesta R. Enantioselective organocatalysis using SOMO activation. *New J Chem* 2016; 40: 4855-4864.
17. Nicewicz DA, MacMillan DWC. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes. *Science* 2008; 322: 77-80.
18. Silvi M, Melchiorre P. Enhancing the potential of enantioselective organocatalysis with light. *Nature* 2018; 554: 41-49.
19. Maity A, Frey BL, Hoskinson ND, Powers DC. Electrocatalytic C-N coupling via anodically generated hypervalent iodine intermediates. *J Am Chem Soc* 2020; 142: 4990-4995.
20. Enders D, Huüttl MRM, Grondal C, Raabe G. Control of four stereo-centres in a triple cascade organocatalytic reaction. *Nature* 2006; 441: 861-863.
21. Rajesh SM, Bala BD, Perumal S, Menéndez JC. L-Proline-catalysed four-component "on water" protocol for the synthesis of structurally complex heterocyclic ortho-quinones. *Green Chemistry* 2011; 13: 3248-3254.
22. Austin JF, Kim S-G, Sinz CJ, Xiao W-J, MacMillan, DWC. Enantioselective organocatalytic construction of pyrroloindolines by a cascade addition-cyclization strategy: Synthesis of (-)-flustramine B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101: 5482-5487.
23. Jones SB, Simmons B, Mastracchio A, MacMillan DWC. Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. *Nature* 2011, 475: 183-188.
24. Hayashi, Y. Domino and one-pot syntheses of biologically active compounds using diphenylprolinol silyl ether. *Phys. Sci. Rev.* 2020, 20180088.

Si desea citar nuestro artículo:

José Carlos Menéndez Ramos

Los orígenes de la organocatálisis enantioselectiva y el premio Nobel de Química de 2021

An. Real Acad. Farm. [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 4 (2021) · pp. 459-472

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.09>

