INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES

de la REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

2004

VOLUMEN LXX Núm. 4 Publicación trimestral

Domicilio de la Academia
FARMACIA, 11 • 28004 MADRID

An. R. Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 813-838

Artículo original

Colección histórica de instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la Facultad de Farmacia de Madrid [*]

ADRIÁN GARCÍA DE MARINA BAYO

RESUMEN

La colección histórica de instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la Facultad de Farmacia de Madrid (Universidad Complutense de Madrid) consta de 453 ejemplares, agrupados en 349 conjuntos instrumentales o instrumentos y 74 accesorios o partes de los mismos, conjunto ordenado en 27 secciones.

Todos ellos se encuentran en la actualidad en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid: algunos proceden de su precursora, la Universidad Central, y otros del Colegio de San Fernando. En la colección hemos podido constatar que existen asimismo instrumentos donados por distintas instituciones y particulares.

En el trabajo se recogen los instrumentos científicos desde la creación, en 1892, de la Cátedra de Aparatos de Física aplicada a la Farmacia. Por ello, esta colección de instrumentos de Farmacia, Físico-Química y Análisis Instrumental Farmacéutico es singular y de enorme valor científico, didáctico y museístico.

Predominan entre todos, los instrumentos ópticos sobre los eléctricos, englobando la colección un número de aparatos suficientemente importante como para aseverar el alto nivel que tenían los estudios de Farmacia de la época. Por otra parte, la conservación de dicha colección resulta una herramienta de inmensurable utilidad con fines históricos.

En la colección dominan los equipos físicos para investigación sobre los de docencia, con un 13,9 por 100 de equipos eléctricos, frente a un 28,1 por 100

[*] Premio Carlos del Castillo Leiva 2003.

de equipos ópticos, todos ellos utilizados por varias generaciones de estudiantes de Farmacia y por profesionales farmacéuticos y de otras ramas.

La colección se basa en Técnica Física y explica el nivel de esta disciplina. El objetivo del trabajo ha sido contribuir al catálogo del Museo de la Farmacia Hispana; los instrumentos expuestos, no sólo se han descrito, sino que se han estudiado y catalogado.

Palabras clave: Instrumentos.— Científicos.— Museo.— Farmacia.

ABSTRACT

Historical collection of scientific instruments from Spanish Pharmacy Museum of the Faculty of Pharmacy of Madrid

The collection has 453 pieces grouped on 349 instrumental units or stand alone instruments plus 74 accessories or instrument parts sorted on 27 chapters; and belonge to the University Complutense.

All of them are settled now on Faculty of Pharmacy, Complutense University, Madrid: some come from its preceding Central University and others from San Fernando College. On the collection we have verify 74 instruments given by different institutions or individuals.

On this paper are described scientific instruments from passed branch of study «Physical Instruments Applied to Pharmacy» («Cátedra de aparatos de Física aplicada a la Farmacia») born at 1892. Therefore this Pharmacy, Physic-Chemistry and Pharmaceutical Instrumental Analysis instrument collection is singular and has an outstanding, scientific, teaching and museum value.

Optical instruments domain over electrical instruments, having whole collection enough apparatus to can sure the high level of Pharmacy studies on the past. Indeed, this collection preservation results a valuable tool for historical purposes.

On collection are more research physical equipments over teaching equipments. There is 13,9% of electrical equipments versus 28,1% of optical equipments, all of them used by several Pharmacy students generations, pharmaceutical and other professionals.

The collection is based on Technical Physics and explains very well this discipline level. Work approach has been to contribute to Spanish Pharmacy Museum Catalogue. Included instruments have been described and indeed studied y catalogued.

Key words: Instruments.— Scientific.— Museum.— Pharmacy.

La colección histórica de instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la Facultad de Farmacia de Madrid (Univer-

sidad Complutense de Madrid) consta de 453 ejemplares, agrupados en 349 conjuntos instrumentales o instrumentos y 74 accesorios o partes de los mismos (1). La clasificación y ordenación de dichos instrumentos en 27 secciones se ha realizado, en primer lugar, conforme a los dos textos de don Ramón Portillo (2, 3), quien fue catedrático de Técnica Física y Físico-Química de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, subordinando de esta forma los aparatos y accesorios que responden netamente a fines analíticos, lo que podríamos llamar «*Técnicas Instrumentales*». Además, en la colección existen otros instrumentos que se han clasificado conforme a los tratados clásicos de Dorronsoro y Celayeta (4) y de Fors y Cornet (5). Con dichos criterios se ha vertebrado una estructura primaria suficientemente consistente, posteriormente confirmada y verificada con el enquiridión de Fausto Garagarza (6) y complementada en algunos aspectos con la concurrencia de textos auxiliares antiguos, como los de Henri Buignet (7) y de Ignacio González Martí (8), y modernos, como los de Douglas A. Skoog (9) y Benito del Castillo (10, 11). Asimismo, en la confirmación positiva de los instrumentos, han jugado un papel fundamental, como no podía ser de otra manera, la publicación sobre el Museo de la Farmacia Hispana (12) y otra obra pareja, con el mismo fin respecto con los instrumentos existentes en el Gabinete de Física de la Universidad italiana de Urbino (13). Por último, han sido de extraordinaria utilidad los catálogos *Leybold* de 1899 (14) y *Lautenschläger* de 1907 (15). Con todo ello, las 27 secciones clasificatorias compendian dichos 453 instrumentos y accesorios de la colección histórica de instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la Facultad de Farmacia de Madrid de la siguiente forma, como se observa en las siguientes tablas y figuras:

TABLA 1. *Instrumentos físicos*

	Sección	Instrumentos	Accesorios	% sección
	INSTRUMENTOS FÍSICOS			
1.	Fuentes de energía eléctrica	8	0	1,9%
2.	Instrumentos de medida eléctrica	21	0	5,0%
3.	Circuitos e instrumentos electrónicos	1	0	0,2%
4.	Potenciales electródicos, potenciometría y pH	20	2	5,2%
5.	Polarografía	2	0	0,5%
6.	Conductim., electrogravim. y culombimetría	4	1	1,2%
7.	Técnicas electroforéticas y de separación	5	0	1,2%
8.	Fuentes y detectores de energía radiante	11	0	2,6%
9.	Óptica geométrica y microscopía óptica	23	13	8,5%
10.	Métodos refractométricos	8	3	2,6%
11.	Polarimetría y sacarimetría	9	9	4,3%
12.	Absorción y emisión	33	10	10,2%
13.	Técnicas de rayos X	8	0	1,9%
14.	Instrumental fotográfico	9	2	2,6%
15.	Métodos radiométricos y nucleares	2	0	0,5%
16.	Instrumentos de calentamiento y termostáticos	29	0	6,9%
17.	Instrumentos presión	26	0	6,1%
18.	Separación de mezclas homogéneas	5	0	1,2%
19.	Separación de mezclas heterogéneas I	0	5	1,2%
20.	Separación de mezclas heterogéneas II	3	2	1,2%
21.	Longitud, superficie, volumen, tiempo	5	0	1,2%
22.	Medidas de masas	44	2	10,9%
23.	Determinación de densidades	33	1	8,0%
24.	Medidas de temperatura	26	1	6,4%
25.	Presión, tensión de vapor, grado higrométrico	7	0	1,7%
26.	Tensión superficial y viscosidad	6	2	1,9%
27.	Instrumentos de uso general en el laboratorio	1	21	5,2%
Total instrumentos y partes		**349**	**74**	**100%**

GRÁFICO 1. *Instrumentos físicos*

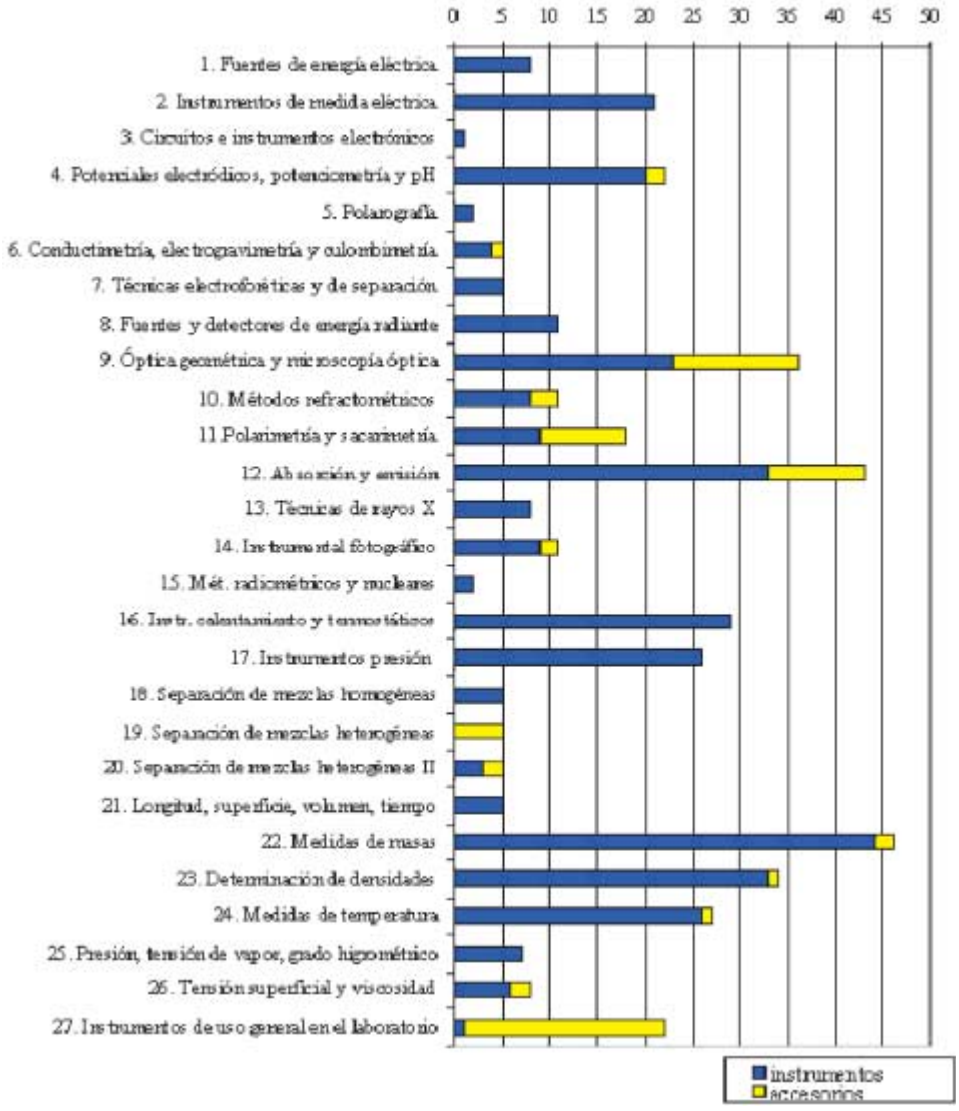
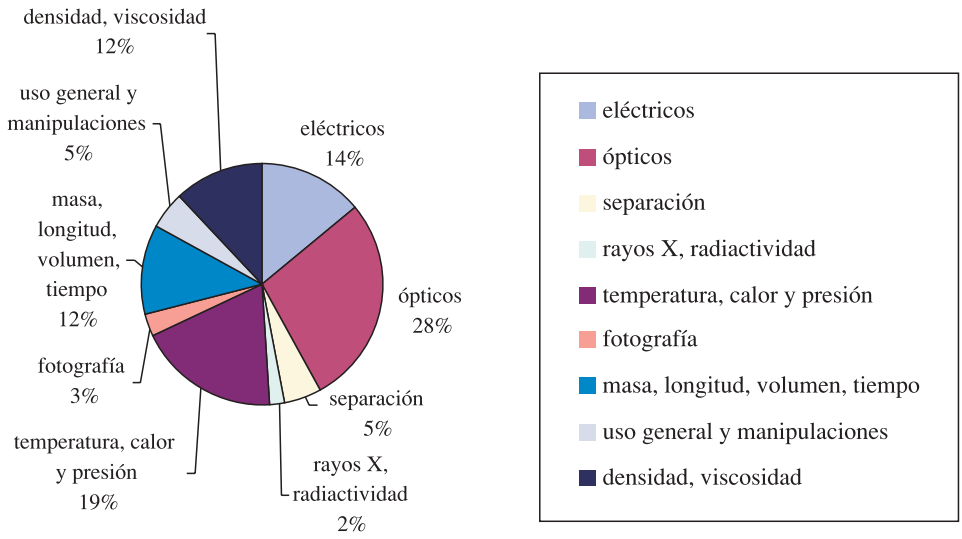


TABLA 2. *Grupos instrumentales*

Grupo instrumental	**Instrumento**	**Accesorios**	*%*
Eléctricos	56	3	13,9%
Ópticos	84	35	28,1%
Separación	13	7	4,7%
Rayos X, radiactividad	10	0	2,4%
Temperatura, calor y presión	81	1	19,4%
Fotografía	9	2	12,1%
Masa, longitud, volumen, tiempo	49	2	12,1%
Uso general y manipulaciones	1	21	5,2%
Densidad, viscosidad	46	3	11,6%
Total instrumentos y accesorios	**349**	**74**	**100%**

GRÁFICO 2. *Grupos instrumentales*



Todos los instrumentos y equipos citados se encuentran en la actualidad en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, algunos proceden de su precursora, la Universidad Central (16) y otros, del Colegio de San Fernando (17). En la colección estudiada hemos podido constatar que existen numerosos instrumentos donados por distintas instituciones y particulares.

Los métodos instrumentales sobre los que se sustentan la mayor parte de esta colección histórica de instrumentos científicos son procedimientos de análisis químico, basados en las medidas que proporciona un equipo, instrumento o conjunto de piezas eléctricas o mecánicas y su posterior interpretación, a fin de determinar qué compuestos contiene una muestra (métodos cualitativos) y su concentración (métodos cuantitativos). Los métodos instrumentales de análisis poseen sobre los métodos clásicos de análisis, entre otras ventajas, una mayor sensibilidad, rapidez, selectividad, facilidad de manejo y automatización. Se pueden clasificar, en primera aproximación y generalizando, en métodos cuyo fundamento posee naturaleza óptica, eléctrica, térmica, radiométrica o de separación, surgiendo, por consiguiente y respectivamente, métodos analíticos ópticos, eléctricos, térmicos, radiométricos y de separación.

Antes del siglo XX, prácticamente todos los ensayos se realizaban por métodos clásicos, no instrumentales. Si bien a finales del siglo XVIII y durante el siglo XIX comenzaron a aparecer equipos sencillos para análisis fotométricos y electrogravimétricos (18), el análisis instrumental es propio y peculiar del siglo XX. Uno de los primeros equipos instrumentales fue el horno termostático, ideado por Cornelius Drebbel a finales del siglo XVI o la centrífuga de velocidad controlada, creada por James Watt en 1788. El desarrollo de la electrónica durante la Segunda Guerra Mundial y la irrupción de los ordenadores, abarató y popularizó los equipos instrumentales, que en casi todos los laboratorios han sustituido a los análisis clásicos. La instrumentación se desarrolló meteóricamente dentro del contexto de la revolución industrial durante los siglos XVIII y XIX (19), sobre todo en las técnicas de análisis de magnitudes, métodos eléctricos y análisis físicos. La utilización mayoritaria de la electricidad condujo a nuevos equipos, capaces de medir corriente, voltaje y resistencia. Asimismo, se desarrollaron los métodos analíticos basados en microscopios (20, 21) y espectroscopios (22), y el siglo XX fue tomando

sucesivamente la acepción de siglo de la física, de la química, de los aparatos precisos y exactos, de la electrónica y de la informática. El ordenador surgió en 1950 y pronto llegó a los laboratorios, generalizándose su uso en 1980; hoy es raro ver un equipo que no pueda volcar los resultados o ser controlado desde un ordenador. Éste, por su capacidad de procesar información y almacenarla, ha revolucionado los métodos instrumentales y ha permitido la comparación simultánea de varios análisis, el reprocesado de muestras y la disponibilidad de una gran cantidad de información, posibilitando tomar decisiones rápidas y alterar automáticamente el flujo de materiales dentro de una fábrica. Actualmente, en un laboratorio de análisis químico cualquiera, podemos hallar tres tipos de instrumentos: equipos generales de laboratorio (estufas, balanzas, pHmetros), equipos habituales (espectrofotómetros UV-VIS, cromatógrafos de gases y cromatógrafos de líquidos) y, por último, equipos específicos para los análisis que cada laboratorio realiza como especialidad.

Prescindiendo de la visión actual de los resultados instrumentales, habría que ponerse en el lugar, tiempo y circunstancias de quienes manejaron los instrumentos de nuestra colección, que comprende instrumentos científicos incluso anteriores a 1892, momento de la creación de la Cátedra de Física aplicada a la Farmacia, por parte de don Fausto Garagarza y Dugials, y posteriormente por sus sucesores. De hecho, la primera Cátedra de Físico-Química en la Universidad española surgió en la Facultad de Ciencias Químicas y fue detentada por el farmacéutico doctor Magín Bonet, con lo cual, un farmacéutico fue justamente el primer catedrático de Físico-Química de la Universidad española. Por ello, no es ningún aserto inverosímil que la colección de instrumentos de Farmacia, Físico-Química y Análisis Instrumental Farmacéutico existentes en nuestra Facultad sean singulares y de enorme valor científico, didáctico y museístico. Los analistas farmacéuticos españoles del siglo XIX alcanzaron un tremendo prestigio; tenemos que volver a citar enseguida al farmacéutico doctor Magín Bonet y Bonfill, Catedrático en Ciencias, quien creó una de las primeras escuelas analíticas en España, donde tuvo como discípulo a Juan Fagés y Virgili (1862-1911), doctor en Farmacia y Ciencias, quien fue Ayudante y Auxiliar en la Facultad de Farmacia y luego Catedrático de Análisis Químico de la Facultad de Ciencias de Madrid. Pero fue Antonio Moreno Ruiz

(1796-1865), Catedrático de Química del Colegio de San Fernando de Madrid quien, desde la docencia de la asignatura «Análisis químico de alimentos, bebidas y aguas minerales y sustancias venenosas», aunó, ya sin solución de continuidad, los fines analíticos con los docentes. A Moreno le sucedió Juan María Pou y Camps (1801-1865) en la enseñanza del Análisis Químico y a éste, a su vez, Manuel Rioz y Pedraja (1815-1887), Decano además de la Facultad de Farmacia y Rector de la Universidad Central de Madrid. Fausto Garagarza y Dugiols sucedió a Rioz, buscando igualar contenidos y medios en los laboratorios españoles con los europeos. En 1884 y 1885 surgieron las asignaturas «Teoría y Práctica de Física con aplicación a la Farmacia» y «Estudio de los instrumentos y aparatos de Física de aplicación a la Farmacia», donde la obra de Henri Buignet «Manipulations de Physique» como referente, establecería para los estudiantes de Farmacia la necesidad y obligación de conocer y utilizar aparatos de física en su ejercicio profesional, más detalladamente que un mero curso de Física General. Garagarza, Catedrático y Decano de la Facultad y director del Laboratorio Municipal de Madrid, perseveró en los pasos de Buignet y en 1892 publicó «Instrumentos y aparatos de Física de aplicación a la Farmacia», futuro y obligado libro de texto de alumnos de la carrera de Farmacia, sin descontar otros muchos profesionales. Al jubilarse Garagarza en 1900 a los setenta años, la asignatura pasó a denominarse «Técnica Física», asignatura que incorporaría la naciente Físico-Química. En 1931, tras haberse llamado entre 1928 y 1931 la asignatura «Complementos de Física y Aplicaciones de Física y de Química-Física», la tenemos como «Técnica Física aplicada a la Farmacia». El doctor José Casares Gil, catedrático de Técnica Física y de Análisis Químico, buscó la modernización de la asignatura, haciendo hincapié en que la utilización de los instrumentos físicos (polarímetros, espectroscopios, etc.) debían considerarse básicos para el ejercicio profesional de un licenciado en Farmacia. También Casares Gil publicó un libro clásico, su «Análisis Químico», del cual se hicieron diez ediciones, y «Técnica Física», con cuatro ediciones, obras básicas para varias generaciones de farmacéuticos. Los discípulos de Casares Gil, los doctores Román Casares López y Ramón Portillo Moyá-Angeler le sucedieron respectivamente en las cátedras de Análisis Químico y Técnica Física; fue don Ramón Portillo quien ostentó la cátedra de la asignatura llamada «Técnicas de las medidas físicas y

físico-químicas» y posteriormente, en 1944, «Técnica Física». El profesor doctor Ramón Portillo introdujo en España las técnicas polarográficas y le sucedió en 1968 el profesor doctor Manuel Ortega Mata, lo que supuso una verdadera renovación, que dio pie nominal y conceptualmente a las actuales «Técnicas instrumentales». En 1978, el profesor doctor Pablo Sanz, y en 1982 el profesor doctor Benito del Castillo continuaron la ardua tarea de seguir incorporando nuevos métodos instrumentales a la asignatura, contemplando la rápida evolución de la tecnología.

Predominan entre todos los instrumentos circunstantes y estudiados los instrumentos ópticos sobre los eléctricos, siendo aquellos más caros y sofisticados que éstos, lo que demuestra que los investigadores podían disfrutar de los mejores métodos instrumentales de análisis existentes. Podemos aseverar que los métodos eléctricos resultaban mayoritarios en los laboratorios de naciones europeas centroeuropeas y orientales, fuera de que requerían más presencia física del analista y esa mano de obra en esos países era marcadamente más barata que en las naciones occidentales. La colección de instrumentos científicos analizada en el trabajo engloba un número de instrumentos suficientemente importante como para poder afirmar el alto nivel que tenían los estudios de Farmacia de la época. Por otra parte, la conservación de dicha colección resulta una herramienta de inmensurable utilidad con fines históricos.

Analizando el número de equipos completos frente a aquellos modulares y equipos de didáctica de la Física, 349 y 74 respectivamente, se aprecia de forma palmaria el sesgo de la colección hacia los equipos completos (tabla 1), lo cual nos induce necesariamente a pensar y afirmar que había dinero para comprar equipos enteros. Queda dicho que José Casares Gil intentó evitar el retraso de la Física, que él mismo denunció, y llevar a la práctica la modernización didáctica de la Facultad de Farmacia.

En la colección, dominan palmariamente los equipos físicos para investigación sobre los de docencia. Hallamos un 13,9 por 100 de equipos eléctricos, frente a un 28,1 por 100 de equipos ópticos, pues la «influencia eléctrica» del doctor Portillo fue demasiado reciente, más próxima en el tiempo a nosotros que a los equipos de la colección y, sin duda, los instrumentos ópticos fueron y son más adecua-

dos a los fines farmacéuticos que los eléctricos, más propios a la Química-Física. Tanto el libro de Casares de 1924, como el de Portillo de 1963, fueron libros de texto para generaciones de estudiantes de Farmacia y de consulta de profesionales farmacéuticos y de otras ramas. Los 37 años de desfase entre ambos textos viabilizaron la inclusión en el texto de Portillo de nuevos capítulos sobre técnicas instrumentales más recientes, como la electroforesis y la cromatografía.

Por último, a modo de resumen y apéndice, se muestran los instrumentos más representativos de cada uno de los 27 apartados del trabajo.

FIGURA 1. *Máquina de Wimshurst, fabricada por Max Kohl AG Chemnitz [MFH 7588] (Capítulo 1 «Fuentes de energía electródica»).*

FIGURA 2. *Carrete de Ruhmkorff fabricado por Arthur Preiffer [MFH LTI-038] (Capítulo 2, «Instrumentos de medida eléctrica y disposiciones accesorias»).*

FIGURA 3. *Oscilógrafo Matsushita Communication Industrial Co. Ltd. [MFH LTI-003] (Capítulo 3, «Circuitos e instrumentos electrónicos»).*

FIGURA 4. *Potenciómetro Vereiniate Fabriken für Laboratoriumsbedarf Ges. M.b.H [MFH 8518] (Capítulo 4, «Potenciales electródicos y pilas electrolíticas, técnicas potenciométricas y de medida de pH»).*

FIGURA 5. *Galvanómetro de polarógrafo J. Nejedly [MFH 7592] en su caja (Capítulo 5, «Métodos eléctricos: polarografía y técnicas afines»).*

FIGURA 6. *Caja de electrolisis Hartman & Braun para docencia [MFH LTI-057] (Capítulo 6, «Métodos conductimétricos, electrogravimétricos y culombimétricos»).*

FIGURA 7. *Equipo de electroforesis Boskamp Geräte- Bau K. G. Hersel b. [MFH 8521] (Capítulo 7, «Técnicas electroforéticas y de separación»).*

FIGURA 8. *Escala de seis tubos para descarga de gases enrarecidos, fabricada por Eléctrica Sánchez [MFH LTI-037] (Capítulo 8, «Fuentes de energía radiante»).*

FIGURA 9. *Microscopio compuesto Adams, fabricado por Adams, G. Son [MFH 1042] (Capítulo 9, «Óptica geométrica y miscroscopía óptica»).*

FIGURA 10. *Refractómetro universal de M. R. Féry, fabricado por Ph Pellin [MFN 2987] (Capítulo 10, «Métodos refractométricos»).*

FIGURA 11. *Polarímetro de Lippich [MFH 3565] (Capítulo 11, «Métodos polarimétricos y sacarimétricos»).*

FIGURA 12. *Espectroscopio de Bunsen y Kirchhoff construido por Jules Duboscq & PH Pellin [MFH 8545] (Capítulo 12, «Espectroscopias atómicas y moleculares de absorción y emisión»).*

FIGURA 13. *Aparato portátil de rayos X fabricado por Laboratorio eléctrico de rayos X Sánchez [MFH LTI-103] (Capítulo 13, «Técnicas de rayos X»).*

FIGURA 14. *Cámara fotográfica para radiografías Photos [MFH 3531] (Capítulo 14, «Instrumental fotográfico»).*

FIGURA 15. *Contador de radiactividad [MFH 2774] (Capítulo 15, «Métodos radiométricos y fenómenos nucleares»).*

FIGURA 16. *Veinticuatro mecheros de Bunsen [MFH 3818] (Capítulo 16, «Instrumentos de calentamiento y de termostatización; determinación de magnitudes térmicas»).*

FIGURA 17. *Vacuómetro de McLeod, según Ubbelohde [MFH 3880] (Capítulo 17, «Instrumentos para modificar y estabilizar la presión»).*

FIGURA 18. *Alambique de Gay-Lussac par ensayos con vinos [MFH 2611] (Capítulo 18, «Operaciones de purificación de sustancias: separación de mezclas homogéneas»).*

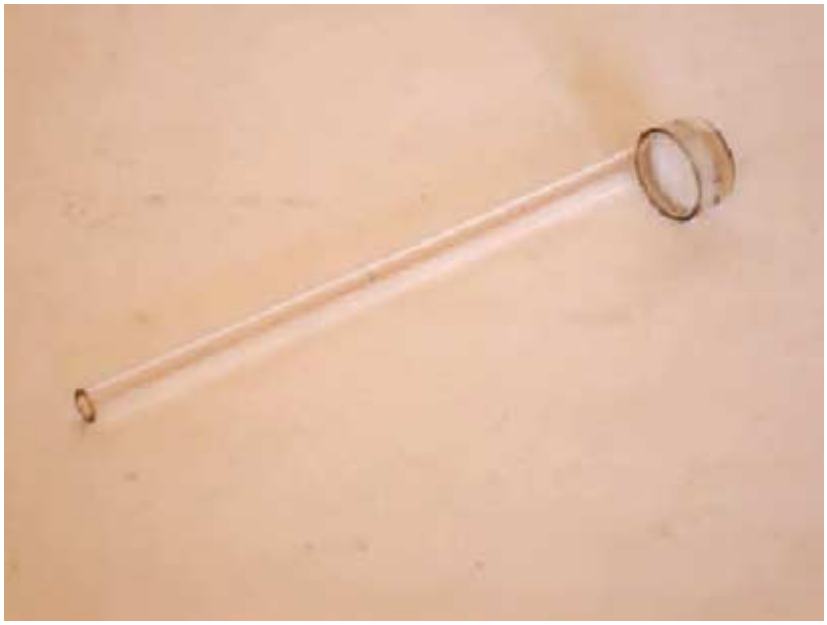


FIGURA 19. *Filtro de sílice [MFH LTI-123] (Capítulo 19, «Operaciones de purificación de sustancias: separación de mezclas heterogéneas»).*

FIGURA 20. *Centrífuga de pie con coraza protectora [MFH 8505] (Capítulo 20, «Operaciones de purificación: otras técnicas de separación de mezclas heterogéneas»).*

FIGURA 21. *Reloj de pulsos [MFH 7576] (Capítulo 21, «Medidas de longitud, superficie, volumen y tiempo»).*

FIGURA 22. *Balanza dosificadora de papelillos [MFH 1140] (Capítulo 22, «Medidas de masas»).*

FIGURA 23. *Cinco alcohómetros Gay-Lussac, fabricados por M. Salleron Du Jardín [MFH 3113] (Capítulo 23, «Determinación de densidades»).*

FIGURA 24. *Calorímetro de Berthelot, fabricado por M. Álvarez [MFH 4163] (Capítulo 24, «Medidas de temperatura»).*

FIGURA 25. *Higrómetro de Daniell [MFH 989] (Capítulo 25, «Medidas de presión, tensión de vapor y grado higrométrico»).*

FIGURA 26. *Tensiómetro de Nouy fabricado por Cemco Central Cientific Co [MFH 4069] (Capítulo 26, «Medidas de tensión superficial y viscosidades»).*

FIGURA 27. *Soporte [MFH 3932] (Capítulo 27, «Instrumentos y accesorios de uso general en el laboratorio»).*

BIBLIOGRAFÍA

(1) MICHELI, G. (1995): Le origini di concetto di machina. Firenze: Leo S. Olschki.

(2) PORTILLO, R. (1963): Introducción a los métodos instrumentales químico-analíticos. Alcalá de Henares: Imprenta T. P. A. (Talleres Penitenciarios de Alcalá de Henares).

(3) PORTILLO, R. (1957): Operaciones y técnicas físicas de laboratorio. Alcalá de Henares: Imprenta T. P. A. (Talleres Penitenciarios de Alcalá de Henares).

(4) DORRONSORO Y CELAYETA, B. (1896): Estudio de los instrumentos y aparatos de física de aplicación en Farmacia. Madrid: Librería de Hernando y Cía.

(5) FORS Y CORNET, R. (1876): Tratado de Farmacia Operatoria. Barcelona: Imprenta de la Renaixensa.

(6) GARAGARZA, F. (1892): Programa de la asignatura de instrumentos y aparatos de Física, de aplicación a la Farmacia. Madrid: Librería de la Viuda de Hernando y Cía.

(7) BUIGNET, H. (1877): Manipulations de Physique. Cours de travaux practiques. París: Librairie J. B. Baillière et Fils.

(8) GONZÁLEZ MARTÍ, I. (1912): Tratado de Física General, 2.ª ed., Madrid: Imprenta de Prudencio Pérez de Velasco.

(9) SKOOG DOUGLAS, A.; WEST DONALD, M.; HOLLER F., J. (1996): Fundamentals of Analytical Chemistry 7th. ed. Fort Worth: Saunders College Publishing.

(10) VALLS J. O.; DEL CASTILLO, B. (1985): Técnicas instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud. Barcelona: Ed. Piros.

(11) DEL CASTILLO, B. (1996): El largo camino de los métodos luminiscentes, discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia, el 9 de mayo de 1996. Madrid: Imprenta Closas Orcoyen.

(12) CONSEJO SOCIAL DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (1993): El Museo de la Farmacia Hispana. Madrid: Gráfica Internacional.

(13) VETRANO, F. (1996): Il Gabinetto di Fisica dell'Università di Urbino: la sua Storia, il suo Museo. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.

(14) LEYBOLD'S NACHFOLGER (1899): Einrichtungen und Apparate für den Physikalischen Unterricht, 5.ª ed. Cöln: Ph. Gehly.

(15) LAUTENSCHLÄGER, F. M. (1907): Fabrik Wissenschaftlicher Apparate, Katalog núm. 100. Berlin: Königlicher Hoflieferant.

(16) VALLE LÓPEZ, ÁNGELA DEL (1990): La Universidad Central y su distrito en el primer decenio de la Restauración Borbónica (1875-1885). Madrid, Consejo de Universidades.

(17) VALLE LÓPEZ, ÁNGELA DEL (1988): Aportación bibliográfica a la historia de la ciencia: Universidad Central 1886-1902. Ed. Narcea, Madrid.

(18) REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES (1987): Curso de Conferencias sobre historia de la Física en el siglo XIX. Madrid: publicación de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

(19) Teyler Museum (Haarlem) (1996): Physical cabinet. The practice of science in the nineteenth century. Haarlem: Teyler Museum.

(20) *La ciencia de la luz* (1995), Barcelona: Prensa Científica, D. L., pág. 42.
(21) Clay Reginald, S. (1932): The History of the Microscope. Londres. Charles Griftin and Company.
(22) Brown, O. (1987): Microscopes. Cambridge: Whipple Museum of the History of Science.

An. R. Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 839-883

Artículo original

Investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña [*]

MAHABIR P. GUPTA
Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la flora panamaeña. Facultad de Farmacia Universidad de Panamá

RESUMEN

Las plantas representan un reservorio extraordinario de moléculas novedosas y hoy en día hay un renovado interés en el reino vegetal como una posible fuente de nuevas moléculas cabezas de serie por su introducción en los programas de cribado. La flora de Panamá es una de las más ricas en el mundo y su potencial económico y medicinal aún no se ha explotado completamente. Los resultados más sobresalientes logrados en los proyectos multinacionales financiados por la Organización de los Estados Americanos, la Unión Europea, la Fundación Internacional para la Ciencia, el Programa CYTED, y el Programa Internacional Colaborativo de Grupos de Biodiversidad (ICBG), indican que la Flora de Panamá es, sin duda alguna, una fuente valiosa de moléculas líderes para la industria farmacéutica.

Se presentan el desarrollo histórico y el estado actual de las investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña realizadas durante los últimos treinta años. Específicamente se discutirán los estudios etnobotánicos sobre Amerindios de las etnias Kuna, Ngöbe Buglé y Teribes o Naso; la evaluación farmacológica de las plantas medicinales usadas en la medicina folklórica y cribado de plantas para actividades *inter alia* anticáncer, antiparasitarias y antifúngicas de centenares de plantas y el aislamiento y caracterización de moléculas bioactivas. Se han aislado más de 390 compuestos químicos de los cuales 111 corresponden a nuevos compuestos no reportados en la literatura mundial.

Palabras clave: Flora.— Panamá.— Etnobotánica.— Fitoquímica.— Cribado.— Compuestos bioactivos.— CYTED.

[*] Discurso de toma de posesión como Académico correspondiente a la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 11 de diciembre de 2003.

ABSTRACT

Pharmacognostic investigations of the Panamanian Flora

Plants represent an extraordinary reservoir of novel molecules and currently there is a renewed interest in plant kingdom as a source of novel lead compounds for screening libraries. The flora of Panama is one of the richest in the world, whose medical and economic potential has not been fully explored. Results from multinational projects financed by the Organization of American States, European Union, International Foundation for Science, CYTED Program, and International Biodiversity Cooperative Groups (ICBG) reveal that the Panamanian flora is undoubtedly a valuable source of lead molecules for the pharmaceutical industry.

Historical development and the current status of pharmacognostic research on Panamanian flora carried out during the last 30 years are presented. Specifically, ethnobotanical inventories of three Amerindians groups Kuna, Ngöbe-Buglé and Teribes (Naso), pharmacological evaluation of plants used in folk medicine and screening of plants for anticancer, antifungal and antiparasitic activities and isolation and characterization of bioactive compounds are described. To date over 390 compounds have been isolated from the Panamanian Flora, of which 111 are new to world literature.

Key words: Flora.— Panama.— Ethnobotany.— Phytochemistry.— Screenning.— Bioactive compounds.— CYTED.

INTRODUCCIÓN

La flora de Panamá es una de las más ricas del área neotropical. Se estima que en Panamá existen entre 9.527 especies de plantas vasculares, de las cuales el 11,9 por 100 son endémicas (28). Hay también una gran cantidad de especies no vasculares, pero no se han investigado completamente. En adición, Panamá tiene alrededor de 939 especies de helechos y aliados, y aproximadamente 1.000 especies de orquídeas, de las cuales el 50 por 100 son endémicas. Las epífitas, enredaderas y lianas son unos de los mayores componentes del bosque tropical panameño. Los musgos abundan en el bosque nublado húmedo, así como en otras partes del país. Con su situación biogeográfica, Panamá juega un papel importante como corredor biológico entre el continente Norte y Sur. De hecho, tres de las cuatro rutas principales de migración de las aves convergen en este territorio (25). Las Tablas 1 y 2 resumen la información general sobre la flora panameña.

TABLA 1. *Información general de la flora panameña* [*]

	Número de especies	%
Monocotiledóneas	2.812	29,5
Dicotiledóneas	5.754	60,0
Gimnospermas	22	0,23
Pteridófitas	939	9,85
Total especies	9.527	100,00
Total de especies endémicas	1.137	
Briófitos	870	
Líquenes	800	
Algas	?	
Hongos	?	

[*] Reproducido con permiso de D'Arcy, W. G. (1987). Flora of Panama, Checklist & Index. Missouri Botanical Garden, St. Louis. MO.; Autoridad Nacional del Ambiente (ANAM), 2000. Estrategia Nacional de Biodiversidad, 71 p.; Correa, M. D., 2001. Com. pers.; Correa, M. D. & I. A. Valdespino, 1998. Flora de Panamá: una de las más ricas y diversas del mundo. Revista ANCON, Vol. 5, Núm. 1: 16-23. Salazar A., N. 2001. Com. pers.

TABLA 2. *Las principales familias de plantas en Panamá con más de 80 especies* [*]

Familia	Especies nativas	Especies endémicas
Monocotiledóneas		
Orchidaceae	1.134	167
Gramineae	413	12
Araceae	350	98
Cyperaceae	186	3
Bromeliaceae	180	19
Palmae	131	18
Subtotal	2.394	317
Dicotiledóneas		
Rubiaceae	483	95
Leguminosae	488	14
Compositae	304	41
Melastomataceae	319	58
Piperaceae	240	51
Subtotal	1.834	259

[*] Reproducido con permiso de D'Arcy, W. G. (1987). Flora of Panama, Checklist and Index. Missouri Botanical Garden, St. Louis. MO.

Los productos naturales son una de nuestras fuentes de medicamentos más promisorias para el futuro (24) (119) (32). Se estima que de un total de 250.000-300.000 especies de plantas identificadas, únicamente 5.000 especies han sido extensamente estudiadas para aplicaciones medicinales (1). El distinguido científico brasileño Otto Gottlieb (36) escribió: «Nada es del todo conocido sobre la composición química del 99,6 por 100 de la flora mundial». Por consiguiente, las plantas representan una fuente valiosa de agentes nuevos, mientras que la fitoterapia y la medicina, basada en plantas, proporcionan un reservorio de conocimientos explotables (103). Hoy en día, el interés en la medicina botánica está aumentando constantemente (125, 138, 94). Se acepta extensamente que en el bosque tropical húmedo están las fuentes más ricas de biomasa sobre la tierra. Actualmente el bosque tropical húmedo cubre un área de 9 millones de kilómetros cuadrados aproximadamente. De éstos, 5,1 millones de kilómetros cuadrados están en América tropical. El valor de la biodiversidad como materia prima para las industrias farmacéuticas y biotecnológicas es solamente una porción de su valor a la sociedad. La biodiversidad es la capital biológica natural de la tierra y presenta oportunidades importantes para todas las naciones (113). El estudio y conservación de la biodiversidad tienen un buen sentido económico (137). El número de especies de plantas vasculares que se ha estimado en los trópicos es 155.000 (95), de las cuales alrededor de 120.000 se encuentran solamente en el bosque tropical húmedo (88, 89). De éstas, el 60 por 100 aproximadamente se encuentran en América tropical. Esta riqueza biótica se debe a la gran diversidad biológica de este ecosistema tropical. Muchos países latinoamericanos son considerados como países megadiversos. Por ejemplo: Brasil, Costa Rica, Colombia y Panamá tienen más especies de plantas por kilómetro cuadrado que los Estados Unidos, Gran Bretaña y Nueva Zelanda juntos (33). El valor de los productos farmacéuticos sin descubrir en el bosque tropical ha sido estimado en US $ 147 millardos (82).

Panamá es un puente terrestre único de gran importancia biológica. En el istmo existe una amalgama de biotas del Norte y del Sur. Como consecuencia de esta mezcla existe una amplia vegetación y diversidad animal. Esta diversidad es apoyada por una colección única de factores ambientales, los cuales influyen y permiten la

coexistencia de muchas especies (26). Por consiguiente, su integridad como puente biológico es necesaria para la existencia continua y la evolución de las especies de esta región importante del planeta.

Panamá es uno de los 25 países más ricos del planeta en biodiversidad. La riqueza de las plantas con flores y la biodiversidad de Panamá se encuentran en el cuarto lugar de América del Norte y Central (139). Según la Conservación Internacional, Panamá es uno de los puntos de mayor interés en el mundo debido al alto número de especies y alto peligro de extinción (Anónimo, 1997). Por lo tanto, es una necesidad urgente intensificar nuestros esfuerzos al estudio de la flora panameña así como la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas.

Estudios sistemáticos de la flora panameña fueron iniciados por Gupta y colaboradores en 1972. El primer proyecto de investigación se realizó sobre la ipecacuana panameña, *Cephaelis ipecacuanha*. A partir de 1976, el Centro de Investigaciones de la Flora Panameña, CIFLORPAN, recibió un fuerte apoyo de la Organización de los Estados Americanos, lo que marcó un hito en el inicio de estudios sistemáticos para explotar el potencial medicinal y económico de la flora panameña. Además, se buscaron alianzas estratégicas con científicos nacionales e internacionales, entre los cuales se destacan Ceferino Sánchez y Mireya Correa de la Universidad de Panamá; Kurt Hostettmann de la Universidad de Lausanne; David Phillipson de la Universidad de Londres; H. Wagner de la Universidad de Munich; Antonio González González (q.e.p.d.); Norman Farnsworth de la Universidad de Illinois, y Finn Sandberg de la Universidad de Uppsala. Estas colaboraciones fueron posibles a través de proyectos de investigaciones bilaterales con financiamiento propio.

Otro hito trascendental en las investigaciones químicas y farmacológicas, no sólo en Panamá sino en los países iberoamericanos, ha sido el Subprograma X de Química Fina Farmacéutica del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) en 1989. Este Programa, a través de sus redes temáticas, proyectos de investigación precompetitivos y proyectos Iberoeka entre empresas, ha permitido involucrar a más de 1.500 científicos. La colaboración con España ha sido muy significativa, ya que la producción científica conjunta se aumentó en un 700 por 100 entre 1991 y 1998.

El CIFLORPAN colabora con casi todas las facultades de Farmacia de España a través de este Programa.

INVESTIGACIÓN SOBRE PLANTAS MEDICINALES DE PANAMÁ

La selección de plantas, objeto de investigación a lo largo de los treinta años, se basó en usos etnofarmacológicos por grupos amerindios de Panamá, quimiotaxonomía, ecología, observaciones del campo, estudios de parcelas marcadas en reservas nacionales, y recolección aleatoria y cribado biológico.

Inventarios etnofarmacológicos de plantas medicinales utilizadas por tres grupos amerindios nativos

Con el fin de seleccionar las plantas para los estudios fitoquímicos y farmacológicos se han preparado los inventarios etnofarmacológicos de plantas medicinales usadas por dos grupos amerindios importantes, el Kuna, el Guaymí o Ngöbe Buglé y el Teribe (Naso).

Indios Kuna

Los indios Kuna ocupan los territorios de la Comarca Kuna Yala y la Reservación Mandungandi (en la Provincia de Panamá), La Wala, Morti, Nurra y la Reservación Orwila (en Alto de Chucunaque) y los pueblos de Paya, Payita y Púcurro en Alto de Tuira en la Provincia de Darién. Su población es de 61.707 habitantes. Los indios Kuna están concentrados en aldeas, viviendo en *bohios* grandes (chozas con techo de paja). Ellos practican la horticultura, la pesca, la caza y la colecta de frutas, hojas silvestres y plantas medicinales. Entre los grupos indígenas de América Latina, la sociedad Kuna ha subsistido manteniendo su autonomía cultural y política intactas entre los grupos indígenas de América Latina. Los indios Kuna son un grupo social altamente organizado. A pesar que el gobierno panameño apoya a los Kunas con hospitales, centros de salud con cuidado maternal y de niños, y puestos de salud para la población Kuna. Aun

así, los Kunas todavía tienen fé en el uso de las plantas medicinales para el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo ceremonias rituales. Los problemas de salud más comunes en este grupo étnico son: malnutrición, tuberculosis, neumonía, tumores malignos (debido a la gran incidencia de albinismo) y problemas intestinales.

Se realizaron estudios sobre el inventario de plantas medicinales de los indios Kuna en Ailigandí, en donde uno de los miembros de nuestro equipo era descendiente Kuna y tenía contacto con los *"shamanes"* y *"curanderos"* (llamados *"Nelé"* o *"Inadulet"*, respectivamente). Un antropólogo también estuvo involucrado. Se utilizó la metodología basada especialmente en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, para registrar las entrevistas de campo, las cuales fueron grabadas en el lenguaje original (Kuna) y luego traducidas al español. Fueron entrevistados dos "Inadulets" de Ailagandí, llamados Efraín Tejada y Jimmy Johnston. Las plantas mencionadas por ellos fueron recolectadas, prensadas e identificadas taxonómicamente. Los especímenes voucher están depositados en el Herbario de la Universidad de Panamá (PMA).

De las 90 especies reportadas en este estudio, 49 especies (54,4 por 100) son utilizadas tópicamente, 24 especies (26,7 por 100) internamente y 17 especies (18,9 por 100) son administradas a través de ambas vías. Las enfermedades comunes para las cuales se utilizan las plantas medicinales incluyen dolor en articulaciones y músculos, fiebre, infecciones de la piel y ojos, asma, curación de heridas, mordedura de serpientes, alumbramiento, acné, resfriado y debilidad general.

Gupta y colaboradores (1993b) publicaron un artículo sobre el inventario de las plantas medicinales de Kuna Yala que indica las plantas medicinales no estudiadas que resultan interesantes.

Indios Guaymí

Los indios Guaymí o también conocidos como Ngöbé Buglé representan uno de los más numerosos grupos amerindios en Panamá. La mayoría de la población Guaymí vive en pequeños grupos de

familias extensas, dispersados en las montañas occidentales de la División Continental. Los Guaymí llevan una vida marginal en esta región. Ellos viven en las Provincias de Bocas del Toro, Chiriquí y Veraguas.

Joly y colaboradores (1987, 1990) prepararon un inventario utilizando los datos recolectados en seis localidades de dos regiones diferentes: en los valles del Riscó y río Changuinola de Bocas del Toro en el lado del Caribe, en Quebrada Carrizo, Cerro Cenizo, Palma Gira y El Castillo en el distrito de Tolé en la Provincia de Chiriquí en el lado Pacífico. El trabajo de campo fue llevado a cabo con la colaboración de cuatro *"curanderos":* Genaro Guerra y Martín Bonilla de la provincia de Bocas del Toro, y Emilio Jiménez y Pedro Jiménez de la provincia de Chiriquí. Estos *curanderos* eran parientes de los estudiantes Guaymí de la Universidad de Panamá que participaron en este trabajo como parte de su tesis doctoral. Los *curanderos* diariamente guiaron en los viajes de colecta. Las entrevistas fueron realizadas en el idioma Guaymí y luego traducidas al español por los estudiantes Guaymí. De los 286 especímenes recolectados, 265 ó 95 por 100 tienen usos medicinales. Este inventario muestra las especies de plantas promisorias en este inventario, ya que la búsqueda de NAPRALERT no ha podido revelar ninguna información química ni farmacológica sobre estas especies.

Los Teribes (Naso)

Los Teribes, también llamados "Naso", representan el tercer grupo más importante. Su población es de 3.805 habitantes, que representa 1,2 por 100 de la población total de amerindios (Dirección Estadística y Censo, 2001). La organización social de este grupo se basa en una monarquía. Los Teribes viven en nueve comunidades: Santa Rosa, Bonyick, Solon, Sieyick, Sieykin, Kuilken, Druyick, San San y La Tigra. El uso de plantas medicinales es muy común en este grupo. Los *Nodurom Nega* o abuelos son los que tienen conocimiento sobre plantas medicinales. Seis abuelos Gilberto Sánchez, Julio Torres, Evangelina Rodríguez y Lorenzo Nersis fueron entrevistados siguiendo la misma metodología en los estudios reportados anteriormente. Los usos más comunes encontrados fueron resfriado, dolor

de cabeza, dolor de cuerpo, vértigo, calambres, diarrea, furunculosis, leishmaniasis y mordedura de serpientes.

En este estudio, Gupta y colaboradores (44) identificaron un total de 108 plantas pertenecientes a 49 familias y 87 géneros que tienen usos etnomédicos. La familia Gesneriaceae fue la más representativa en las colecciones (17 especies) seguida de Acanthaceae (7 especies) y Rubiaceae (6 especies). La evaluación de la literatura en NAPRALERT indicó evidencia corroborativa de eficacia de 21 especies. En la Tabla número 3 se representan algunas especies utilizadas por los Teribes y que pueden ser interesantes para estudios fitoquímicos. Algunas plantas usadas por los Teribes son también usadas por otros amerindios panameños: *Psidium guajava* (diarrea) y *Momordica charantia* (hipertensión) usadas por Kunas, y *Drymonia serrulata* (fiebre) usada por Guaymíes.

En la Tabla número 4 se aprecia una buena correlación entre los usos tradicionales de algunas plantas panameñas y la actividad farmacológica observada mediante estudios científicos lo que evidencia que estos usos etnofarmacológicos pueden tener cierta validez científica.

TABLA 3. *Algunas especies de plantas medicinales promisorias del inventario etnobotánico de los Indios Teribes de Panamá*

Nombre científico	**Uso etnomédico Teribe**
Acanthaceae	
Blechum panamense Lindau	vértigo
Amaranthaceae	
Pleuropetalum sprucei (Hook.f.) Standl.	hemorragia nasal
Aristolochiaceae	
Aristolochia tonduzii O.C. Schmidt	dolor e inflamación
Asteraceae	
Sphagneticola trilobata (L.) Pruski	resfriados
Begoniaceae	
Begonia multinerva Liebm	fiebre
Bignonaceae	
Stizophyllum riparium (Kunth) Sandwith	infecciones urinarias

TABLA 3. *Algunas especies de plantas medicinales promisorias del inventario etnobotánico de los Indios Teribes de Panamá* (cont.)

Nombre científico	**Uso etnomédico Teribe**
Boraginaceae	
Tournefortia cuspidata Kunth	fiebre
Campanulaceae	
Centropogon coccineus (Hook.) Regel ex B.D. Jacks	artritis
Caryophyllaceae	
Drymaria cordata (L.) Willd. Ex Schult	dolores de cabeza y estómago
Commelinaceae	
Dichorisandra hexandra (Aubl.) Standl.	dolor de cuerpo
Convolvulaceae	
Ipomoea alba L.	expulsar la placenta de las vacas
Cucurbitaceae	
Gurania makoyana (Lem.) Gogn.	leishmaniasis, inflamación
Dilleniaceae	
Tetracera volúbilis	dolor de cuerpo
Gesneriaceae	
Besleria laxiflora Benth.	fiebre

TABLA 4. *Correlación entre los usos tradicionales de algunas plantas medicinales panameñas y la actividad farmacológica observada*

Planta (Familia)	**Usos tradicionales**	**Actividad farmacológica**
Annona purpurea L. (Annonaceae)	Infecciones de la piel	Las acetogeninas aisladas muestran una fuerte actividad antimicrobiana y antifúngica (22)
	Diabetes	El extracto acuoso de las hojas mostró en ratón un efecto hipoglicémico (Espósito-Avella *et al.*, 1986)
	Diabetes	El extracto acuoso de las hojas mostró en ratón un efecto hipoglicémico (Espósito-Avella *et al.*, 1991)

TABLA 4. *Correlación entre los usos tradicionales de algunas plantas medicinales panameñas y la actividad farmacológica observada* (cont.)

Planta (Familia)	Usos tradicionales	Actividad farmacológica
Annona purpurea L. (Annonaceae)	Usada por los indios Guaymi para dolores de cabeza	El extracto analgésico y anti-inflamatorio (Espósito-Avella *et al.*, de cabeza 1992)
	Diabetes	El extracto acuoso de las hojas y corteza causó en ratón una disminución significativa de los niveles de azúcar en sangre (Espósito-Avella *et al.*, 1990)
	Enfermedades respiratorias y tos	El principio dulce presente puede aliviar la tos (69)
	Diabetes	El extracto etanólico de las hojas mostró un efecto hipoglicémico en ratones normales e hiperglicémicos (Gupta *et al.*, 1984)
	Antimalárico	La presencia de cuatro cuassinoides antimaláricos pueden explicar este uso tradicional (92)
	Antihelmíntico y cardiotónico; las semillas son utilizadas por los indios Kuna para ejecutar criminales	La isoquinolina presente puede tener actividad antihelmíntica (Wagner 1986); las evaluaciones farmacológicas mostraron en gato y rata anestaciados un efecto cardiotónico (Wagner *et al* 1993)

Ensayos biológicos de plantas medicinales panameñas

Para seleccionar las plantas para investigaciones fitoquímicas, los extractos de plantas panameñas han sido sujeto a los ensayos biológicos para probar su toxicidad en *Artemia salina* (83); (McLaughlin *et al.*, 1991), inhibición del crecimiento tumoral en disco de papa (McLaughlin *et al.*, 1991), actividad antimicrobiana (84), pre-ensayo antitumoral de intercalación del ADN (93), actividad antifúngica (97) (141), actividad moluscicida (WHO 1965; 91), actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas (85); (111), inhibición de proteasa y transcriptasa reversa (50), antimalárica (27), anti-inflamatoria (112), antihiperglicemica (53), anti-HSV1 (50), *Aedes aegypti* (23), inhibidores de receptores de AT1 y endotelina ETA (19).

La Tabla número 5 resume los resultados cumulativos de cribado biológico de plantas panameñas hasta la fecha.

AISLAMIENTO DE COMPUESTOS DE PLANTAS PANAMEÑAS

Las investigaciones fitoquímicas de plantas promisorias elegidas después de un cribado biológico y químico han resultado en el aislamiento de 390 compuestos (provenientes de 86 plantas) de los cuales 113 tienen actividades biológicas valiosas y 111 son nuevos a la literatura. La Tabla número 6 resume los compuestos químicos aislados de la flora panameña.

TABLA 5. *Resumen de bioensayos*

BIOENSAYO	ABV	N.º EXT.	N.º ESP.	N.º EXT. ACTIVO	N.º ESP. ACTIVA
RECEPTORES	RCT	199 (1,8%)	19	23	12
CRIB. HIPOCRÁTICO	HPT	33 (0,3%)	32	33	32
ANTIMICROBIANO	AMC	3.891 (35,1%)	289	151	55
CITOTOXICIDAD	CTX	55 (0,5%)	29	55	29
ANTIMALÁRICO	AML	19 (0,2%)	15	9	6
INTERCAL. DNA	DNA	176 (1,6%)	115	90	62
ARTEMIA SALINA	BST	562 (5,1%)	196	106	49
AEDES AEGYPTI	AAT	582 (5,2%)	185	22	9
DISCO DE PAPA	PBT	68 (0,6%)	68	44	21
HIPOGLICÉMICA	HGL	4 (0,04%)	4	4	4
ANALGESIA	ANL	2 (0,01%)	1	2	1
ANTINFLAMAT.	INF	4 (0,04%)	2	4	2
HIPOTENSOR	TEN	1 (0,09%)	1	1	1
ANTI-HIV	HIV	183 (1,6%)	43	84	31
ANTI-HSV-1	HSV	85 (0,7%)	47	28	20
MOLUSCICIDA	MOL	55 (0,5%)	29	15	8
X. OXIDASA	XOT	34 (0,3%)	9	11	5
ANTICÁNCER	ACA	4.010 (36,1%)	1.284	321	127
ANTICOMPLEMT.	ACO	1 (9,0%)	1	1	1
ANTIFÚNGICO	FUN	1.129 (10,2%)	316	68	39
TOTAL		11.095 (100%)	1.779	988	514

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña*

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Adenaria floribunda Kunth. Lythraceae	Derivados de naftopirano	Adenoflorinas A, B, C, D	Derivados de naftopirano	4	Actividad citotóxica 0.24 (MCF-7), 0.16 (H-460), 0.13 (SF-268)	Hussein *et al*. (2003)
Andira inermis (W. Wright) H.B.K. Fabaceae	Flavonoides		Formononetina Calicosina Prunetina Biocanina Genisteina Pratenseina	6	Actividad antiplasmódica Calicosina (IC_{50} 4.2 µg/ml poW, 9.8 µg/ml Dd2) Genisteina (IC_{50} 2 µg/ml poW, 4.1 µg/ml Dd2)	Kraft *et al*. (2000)
Annona purpurea Moc. & Sessé ex Dunal Annonaceae	Acetogeninas	Purpureacina 1, purpureacina 2	Rolliniastatina 1, Bullatacina, Cherimolina, Silvaticina	6	Actividad antifúngica contra *Candida albicans* (excepto Rolliniastatina 1), actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis* (solamente Purpureacina 1)	Cepleanu *et al*. (1993)
Apeiba tibourbou Aubl. Tiliaceae	Ácidos fenólicos derivados de ácidos cinámicos		Ácido rosmarínico	1	Inhibición del sistema del complemento en la ruta clásica (IC_{50} 29 ± 1 µg/ml)	Lasure *et al* . (1994)
Austroepatorium inulaeufolium (Kunth) K. & R. Compositae = Asteraceae	Terpenoides		Ácido kauránico Kaurenol	2	Actividad antimicrobiana (*Mycobacterium smegmatis*)	Rodríguez (2003)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Baccharis pedunculata (Mill.) Cabr. Asteraceae	Lactonas Flavonoides Cumarina		Lactona de lachnofillum Ulopterol 3-metileter flavona Cumarina prenilada	4	Tóxico contra keratinocitos humanos (LD_{50} 2 µg/ml) Actividad antifúngica contra *C. cucumerinun* y *C. albicans*	Rahalison *et al.* (1995)
Bixa orellana L. Bixaceae	Esteroles		Estigmasteroles y Estigmasta-5-en-3-ol	2	Inactivos contra Leishmania	Quintero (2001)
Boconia frutescens L. Papaveraceae	Alcaloides		Sanguinarina Chelirubina Chelerithrina Macarpina Chelidonina Berberina Allocriptopina Protopina (-)-isocoripalmina Coptisina Escoulerina (-)-*cis*-N-metil-canadinio	12	Alta afinidad por angiotensina II-AT_1 y endotelina 1 ET_A receptores. IC_{50}: 1.90 µM (Sang), IC_{50}:9.93 µM (Chel)	Caballero-George *et al.* (2002)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Calystegia sepium (L.) R.Br. *Convolvulus arvensis* L. *Maripa panamensis* Hemsl *Bonamia semidigyna* (Roxb.) Hallier f. *Erycibe malaccensis* *Erycibe pallidifolia* Merr. & Chun ex Tanaka & Odashima. *Evolvulus argyreus* Choisy *Ipomoea eremnobrocha* D.F. Austin Convolvulaceae	Alcaloides		Calisteginas A_3, A_5, B_1, B_2, B_3, B_4, B_5, C_1	8		Schimming *et al*. (1998)
Cassia grandis L.f. Leguminosae	Alcaloides	Fabiolina	Kokusaginina	2		Valencia *et al*. (1995)
Cephaelis axilaris Sw. = Psychotria aubletiana Steyerm. Rubiaceae	Alcaloides	(*E*/*Z*) Vallesiacotamina	6'-trans-feruloillyalosida	2	Hipotensión en ratas normotensivas e hipertensivas (SHR) e inhibición del aumento presión sanguínea inducida por la administración i.v. de noradrenalina	Martín *et al.* (1994)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Cephaelis dichroa (Standl.) Standl. = *Psychotria dichroa* (Standl.) C.M. Taylor Rubiaceae	Alcaloides		Estrictosidina, estrictosidina lactama valesiachotamina	3	Activo contra *L. donovani* (amastigotes) IC_{50} 39.30 ± 1.04 µM	Solís *et al.* (1993)
Chamaesyce hyssopifolia (L.) Small Euphorbiaceae	Flavonoides Taninos		Corilagina quercetina 3-o-β-D-glucopiranósido, 1,3,4,6-tetra-O-galloyl- β-D-glucopiranosa	3	Inhibición de transcriptasa reversa HIV-1 IC_{50} 20 µM, IC_{50} 50 µM, IC_{50} 86 µM	Lim *et al.* (1997) Matsue *et al.* (1999)
Cordia alliodora Oken Boraginaceae	Derivados de fenilpropanoide Quinonas	1-(3'-metoxipropanoil)-2,4,5-trimetoxibenzeno,		2	Actividades antifúngica contra *Cladosporium cucumerinum* y larvicida contra *Aedes aegypti*.	Ioset *et al.* (2000)
		2-(2Z)-(3-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-1,4'benzenodiol			Actividad antifúngica contra *Cladosporium cucumerinum*	
Cordia linnaei Stearn Boraginaceae	Quinonas Terpenoides	Cordiaquinona E, Cordiaquinona F, Cordiaquinona G, Cordiaquinona H,	Cordiaquinona B, Naftoxireno	6	Cordiaquinona B, Cordiaquinona E, Cordiaquinona F, Cordiaquinona G, Cordiaquinona H, Actividad antifúngica contra *C. cucumerinum, C. albicans*	Ioset *et al.* (1998)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Cordia spinescens L. Boraginaceae	Ácidos fenólicos derivados de ácidos cinámicos		Litospermato Magnesio, rosmarinato de calcio, rosmarinato de magnesio	3	Efecto inhibitorio de transcriptasa reversa HIV (IC_{50} 0.8, 5.8, 3.1 µM, respectivamente)	Lim *et al.* (1997) Hattori *et al.* (1999)
Cornutia grandifolia var. intermedia Verbenaceae	Diterpenos	Cornutinas C-L		10	Actividad antiplasmódica marginal *in vitro*	Jenett-Siems *et al.* (2003)
Coutoubea spicata Aubl. Gentianaceae	Flavonoles Iridoides	3-O-rhamnosil-(1→6)-(4''-trans-p-cumaroyl) galactósido7-O-rhamnósido de quercetina (4''-trans-p-cumaroilclovina)	Clovina Gentiopicrina, Swertiamarina	4		Shaufelberger *et al.* (1987)
Crossopetalum tonduzii (Loes) Lund Celastraceae	Terpenoides	1R,2S,4S,5S,6R, 7R,8S,9S,10S)-8-Acetoxi-9-benzoiloxi-15(2)-metilbutiroiloxi-2-nicotinoiloxi-1,4,6-trihidroxi-dihidro- β-agarofurano; 1α,2α,6β,8β-tetraacetoxi-9α-benzoiloxi-15(2)-metil-		5		Jiménez-Victoria *et al.* (1999)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
		butiroiloxi-4β-hidroxi-dihidro-β-agarofurano; 1α,2α,8β-tetraacetoxi-9α-benzoiloxi-15(2)-metilbutiroiloxi-4β,6β dihidroxi-dihidro-β-agarofurano; 1α,2α,6β-triacetoxi-9 β-benzoiloxi-15(2)-metilbutiroiloxi-4β-hidroxi-8α-nicotinoiloxi-dihidro-β-agarofurano; 1α,6β-diacetoxi-9 β-benzoiloxi-15(2)-metilbutiroiloxi-8α-nicotinoiloxi-4β-hidroxi-dihidro-β-agarofurano				
Cuphea carthagenensis (Jacq.) Macbr. Lythraceae	Terpenoides	Cartagenol		1		González *et al.* (1994)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Dichapetalum axillare Woods Dichapetalaceae	Terpenoides		3-oxo-friedooleanano, 3-β-hidroxi-oleanano	2		Myrie, I. (2000)
Dorstenia contrajerva L. Moraceae	Cumarinas		Bergapteno 4-[[3-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-4-oxo-2-furanil)-butil]oxi]-7-*H*-furo[3,2-*g*][1]benzopiran-7-ona, 5-EDOP, 5-[3,4-epoxi-2,7-dimetil-6,7-octenoil]psolareno	3		Terreaux *et al*. (1995)
Duguetia panamensis Standley Annonaceae	Estirenos		2,4,5-trimetoxi-estireno	1	Débil citotoxicidad contra 9KD ED_{50} 42 µg/ml, 9PS ED_{50} 27 µg/ml.	Wang *et al*. (1988)
Erythrina bertoroana Urb. Leguminosae	Flavonoides	5,7-dihidro-3-[5-hidroxi-4-metoxi-3-(3-metil-2-butenil)fenil]-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ona Sigmoidina B		2	Actividad antifúngica contra *C. cucumerinum*	Maillard *et al*. (1989) Maillard *et al*. (1987)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Erythroxylum lucidum H.B.K. Erythroxylaceae	Alcaloides		Higrina, tropinona, tropina, 3α-acetoxitropano, pseudopeletierina, nicotina, 2,1'-dehidrohigrina, 5-(2-Oxopropyl) higrina, 5-(2-hidroxipropil)-higrina, N-metilpirrolidinil-higrina A, N-metilpirrolidinil-higrina B, cuscohigrina, littorina	13		Brachet *et al.* (1997)
Eugenia acapulcencis Steud Myrthaceae	Aceites esenciales		α-cadinol, espatulenol, δ-cadineno, 6-*Z*-nerolidol, trans-pinocarveol	5		Vila *et al.* (2001)
Guazuma ulmifolia Lam. Sterculiaceae	Antocianidinas		Procianidina B2, procianidina C1	7	Desplaza [3H]-angiotensina II que se une a l receptor de angiotensina II AT_1 humana. **En forma dosis dependiente.** <100 µM, >77%	Caballero-George *et at.* (2002)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Henriettella fascicularis (Sw.) C. Wright Melastomataceae	Flavonoides Terpenoides Xantonas Lignanos Ácido grasos Esteroles	4',5,7-trihidroxi-6,8-dimetilisoflavona, ácido (2E, 6S)-6-[(1R,5Z,3aS,9R, 10Z,12aR)-1,2,3, 3a,4,7,8,9,12,12a-decahidro-9-hidroxi-3a,6,10-trimetilciclo-pentanociclo-undecen-1-yl]-2-metilhept-2-enoico	Lichexanthona (-) Pinoresinol Ácido betulínico Ácido palmítico β-sitosterol	7	Afinidad por el receptor Erβ (IC_{50} 0.88 µM), actividad estrogénica moderada IC_{50} 10 µM (isoflavona)	Calderón *et al*. (2002)
Hiraea reclinata Jacq. Malpighaceae	Flavonoides		3-*O*-(6´´-galloil)-β-D-galactopiranósido de kanferol, 6´´-galato de hiperina, ácido 1,3,4,5-tetragaloilquínico, 2´´-rhamnósido de vitexina, 2´´-rhamnósido de isovitexina, 2´´-rhamnósido de orientina, 2´´-rhamnósido de isoorientina		Protección celular en el ensayo anti-HIV (73.96 %) y IC_{50} 0.103 µg/mL.	Hussein *et al*. (2003)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Ipomoea hederifolia L. Convolvulaceae	Alcaloides	Ipangulina B_2, Ipangulina D_{10} Ipangulina D_{11}	Ipangulina A, Ipangulina B, Ipangulina C, Ipangulina D	7		Jennett-Siems *et al*. (1998)
Lippia dulcis Trevir. Verbenaceae	Terpenoides	(+)-4-β-hydroxy-hernandulcina	(+)-hernandulcina, (-)-epihernandulcina, 6-metil-5-hepten-2-ona, verbascósido	5		Kaneda *et al*. (1992)
Lisianthius jefensis A. Robyns & T.S. Elias Gentianaceae	Iridoides	Lisiantósido	Eswerósido	2		Hamburger *et al*. (1990)
Lisianthius seemannii (GRISEB) O. KUNTZE Gentianaceae	Iridoides	Seemanósido A, seemanósido B, (4Z,4aR*,12Z, 12aR*)-4,12-Dietilidene-4,4^a,5,6,12,12^a, 13,14-octahidro-3H, 8H, 11H, 16H-dipirano[3,4-c:3',4'-i] [1,7]dioxaciclodecin-3,8,11,16-tetrona	Lisiantiósido	4	Actividad selectiva contra *Cladosporium cucumericum*	Rodríguez *et al*. (1998)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Lonchocarpus chiricanus Pittier Leguminosae	Estilbenos	Chiricaninas A-E	Longistilinas C y D, 3,5-dimetoxies-tilbeno	8	Chiricanina A, actividad antifúngica contra *C. cucumerinun* (MIC 30 µg/ml), dimetoxiestilbeno, actividad larvicida contra *Aedes aegypti* (MIC 3 µg/ml)	Ioset *et al*. (2001)
Marila maxiflora Rusby Guttiferae	Xantonas Flavonoides Terpenoides		5-hidroxi-1-metoxi-xantona, 1,5-dihidroxi-xantona, 1,6-dihidroxi-5-metoxi-xantona, rhamnetina, ácido betulínico, 2-(3,3-dimetilalil)-1,3,5,6-tetrahi-droxi-xantona, 3,4-dihidroxi-ácido benzóico	8	Actividad antifúngica contra *C. cucumerinum*	Ioset *et al*. (1998)
Maytenus blepharodes Lundell Celastraceae	Terpenoides		Blepharodol, 7- α-hidroxi-blepharodol	2		González *et al*. (1995)
Maytenus canariensis Celastraceae	Terpenoides		Canarol, 7- α-hydroxi-canarol, 7-hydroxi-6-oxo-iguesterol, canaridial;	6		González *et al*. (1995)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
	Quinonas		Iguesteroquinona, 7- α-hydroxy-7,8-dihidro-iguesterina			
Mimosa somnians Humb. & Bonpl. Ex Willd Leguminosae	Alcaloides		Triptamina, N-metiltriptamina	2		Gupta *et al.* (1979)
Monnina sylvatica Schltdl. & Cham. Polygalaceae	Bifenilos	3'-hidroxi-4',5-dimetoxi-3,4-metileno-dioxibifenilo, 3', 4', 5-trimetoxi-3,4-metilenodioxibifenilo	1,5-dihydroxy-2,3-dimethoxy-xanthone	9	Actividad antifúngica contra *C. cucumerinum*	Bashir *et al.* (1992)
		3'-Hidroxi-5-metoxi-3,4-metilenodioxibifenilo, 3'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-3,4-metilenodioxibifenilo			Actividad antifúngica contra *C. cucumerinum* a 1 y 5 μg	Bashir *et al.* (1991)
	Flavonoides	Kanferol 3-O-β-D-glucopiranosil(1→2)-O-[α-L-rhamnopiranosil(1→6)]- β-D-galactopiranósido	Kanferol 3-O-α-L-rhamnopiranosil(1→6)- β-D-galactopiranósido Kanferol 3-O-β-D-apio-D-furanosil(1→2) -β-D-			

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
			galactopiranósido Kanferol 3-O-[O-β-D-apio-D-furanosil(1→2)-O-[α-L-rhamnopiranosil(1→6)-β-D-galactopiranósido			
Monoclea gottschei subsp. *Neotropica* Hepaticaceae	Bisbibenzilos Terpenoides		Marchantina C, neomarchantina A, perrottetina E Estigmasterol Phitilfitenato	5		Spörle *et al.* (1991)
Neurolaena lobata (L.)R.Br. Compositae = Asteraceae	Lactonas	Lobatina A, Lobatina B	Neurolenina B	3		Borges del Castillo *et al.* (1982)
Pancreatum litttorale Jacq. (Amaryllidaceae)	Flavonoides		7, 4'-dihidroxi-8-metil flavana	1	Actividad captadora de radicales libres (80%, conc 320 µM)	Ioset, *et al.* (2000)
Paradrymonia macrophylla Wiehler Gesneriaceae	Terpenoides	Ácido 24-epi-pinfaénsico, 24-epi-pinfaensina, paradri-monósido	Diacetate de ácido 24-epi-pinfaénsico, ácido 24-hidroxi-torméntico, diacetato torméntico, glicósido de ácido 24-hidroxi-torméntico,	9		Terreaux *et al.* (1996)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
			Paradrimonina, Sericósido			
Parathesis amplifolia Lundell Rubiaceae	Lactonas	Paratesilactona, 2-metil-5-heptadecenil resorcinol, 2-metil-5-nonadecenil resorcinol, 5-heptadecil resorcinol, 5-nanodecil resorcinol, 2-metil-5-heptadecenil resorcinol	Paratesilactona, 5-pentadecenil resorcinol, 5-heptadecenil resorcinol, bauerenol, amirina, rapanona, 2-metil-5-heptadecenil resorcinol, 2-metil-5-nonadecenil resorcinol, 5-(cis-8'-pentadecenil)resorcinol, 5-heptadecenil-resorcinol, 5-heptadecil resorcinol, 5-nanodecil resorcinol	12	Actividad anti-HIV	Solís (1998)
Perrotetia multiflora Lundell Celastraceae	Compuesto tipo carotenoide	4,5-dihidroblumenol	Blumenol	2		González *et al*. (1994)
Picramnia antidesma Sw. Rubiaceae	Quinonas	Picramniósido A, B, C		3		Solís *et al*. (1995)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Piper aduncum L. Piperaceae	Aceites esenciales		Dillapiol	1		Gupta *et al.* (1983)
Piper arboreum Aublet Piperaceae	Aceites esenciales	δ-cadineno, α-copaeno, β-pineno		3		Mundina *et al.* (1998)
Piper auritum H.B.K. Piperaceae	Aceites esenciales		α-tujeno, α-pineno, canfeno, sabineno, β-pineno, mirceno, α-felandreno, Δ^3-careno, α-terpineno, limoneno, 1,8-cineol, γ-terpineno, β-fellandreno, hidrato *cis*-sabineno, nonanona-2	15		Gupta *et al.* (1985)
Piper darienensis C.DC *Piperaceae*	Amidas		Pipercallosina	1	Actividad anestética comparable a Lidocaína	Rodríguez (2000)
Piper dilatatum L..C. Rich Piperaceae	Derivados de ácido benzoicos, chalconas	Ácido tabogánico, metiltaboganato	2,2-dimetil-6-carboxicroman-ona metil ester,	9	Actividad antifúngica: Ácido tabogánico, metiltaboganato	Terreaux *et al.* (1998)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
			2,2-dimetil-3-hidroxi-6-carboxicromano, metil 3-(2'-hidroxi-3'-metil-3'-butenil)-4-hydroxi-benzoato, 2,2-dimetil-6-carboxichromeno metil ester (flavokawina), 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-chalcona, 2',4'-dihidroxi-6'-metoxi-chalcona (alpinetina chalcona), 2'-hidroxi-3',4',6'-trimetoxi-chalcona			
Piper fimbriulatum C.DC. (Piperaceae)	Lignano Aceites esenciales	7'-epi-fimbriulatina	Diayangambina 7'-episesartemina β-cariofilleno, linalol, acetato de linalool	3	Actividades inmunosupresiva (IC_{50} value: 1.5 μM) y anti-inflamatoria (IC_{50} value: 10 μM)	De León *et al.* (2002) Solis (1998) Mundina *et al.* (1998)
Piper friedrichsthalii C.DC Piperaceae	Aceites esenciales Terpenoides	α- selineno germacreno D, β- selineno,		8		Vila *et al.* (2001)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
		11-selinen-4-α-ol, espatulenol, óxido de cariofileno, 10-epi-γ-eudesmol, 6-*E*-nerolidol				
Piper multiplinervium C.DC Piperaceae	Derivados de ácido benzóico	Ácido 3-farnesil-2-hidroxi-benzóico		1	Actividad antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*	Rüegg (2002)
Piper obliquum Ruiz & Pav. Piperaceae	Aceites esenciales	β-cariofileno, espatulenol, óxido de cariofileno, 1,5-epoxysalvial-4(14)-eno		4		Mundina *et al*. (1998)
Piper pseudolindenii C.DC Piperaceae	Aceites esenciales Terpenoides	β- elemeno, β-cariofileno, β-, δ-, γ-, elemenos, germacreno D, 6-*E*-nerolidol, α-cadinol, espatulenol, óxido de cariofilleno		10		Vila *et al*. (2001)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Plagiochila moritziana Lindbg & Gott. Hepaticaceae	Terpenoides	Plagioespirólidos A, B, C, D	Biciclogermacreno, anastrepteno, α-gurjuneno, β-chamigreno, α-bazaneno, fusicoccadieno, maaliol, espatulenol, plagiochilina C, 3 α-acetoxibiciclogermacreno, diplofileno, diplofilólido, diplofilina, (-)-frulanólido	18		Spörle *et al.* (1991) Spörle *et al.* (1989)
Pogonopus speciosus (Jacq.) K. Schum. Rubiaceae	Alcaloides	1', 2', 3', 4'-tetradehidrotubulosina	Tubulosina, psicotrina	3	Tubulosina, actividad citotóxica Lu1 (cáncer de pulmón ED_{50} <0.001 µg/ml 1', 2', 3', 4'-tetradehidrotubulosina, psicotrina, citotoxicidad débil	Aiko *et al.* (1999)
Polygala paniculata L. Polygalaceae	Cumarinas	7-metoxi-8-(1,4-dihidroxi-3-metil-2-butenil) cumarina	Aurapteno, febalosina, murrangatina	4		Hamburguer *et al.* (1985)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Prioria copaifera Griseb Fabaceae	Terpenoides		Ácido elliotinóico, ácido 12-oxolambertiánico, ácido hardwickiico		Actividad anticáncer (GI_{50}, MCF-7 = 4.8 µg/mL, H-460 = 3.4 µg/mL, SF-268 = 5.6 µg/mL)	Bonetto *et al.* (2003)
Psychotria camponutants (Dwyer & Hayden Hammel) Rubiaceae	Quinonas	Benzo[g]isoquinoline-5,10-diona, 1-Acetilbenzoisocromanquinona 1-hydroxybenzoiso cromanquinona		3	Inactivo Activo contra *L. donovani* (amastigotas) 1.98 ± 0.04 µM Activo contra *L. donovani* (amastigotas) 14.09 ± 0.12 µM	Solís *et al.* (1995)
Psychotria correae (Dwyer & Hayden) C.M. Taylor Rubiaceae	Alcaloides	Correantósido, 10-hidroxicorreantósido, correantinas A-C, 20-epicorreantina B	Isodolichantósido	6		Achenbach *et al.* (1995)
Psychotria glomerulata Rubiaceace	Alcaloides	Glomerulatinas A, B, C		3		Solís *et al.* (1997)
Randia formosa Schum. Rubiaceae	Terpenoides	Randiasaponinas I, II, III, IV, V, VI, VII	3-O rutinósido de kanferol, rutina	9		Sahpaz *et al.* (2000)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Sloanea zuliaensis Pittier Elaeocarpaceae	Terpenoides	2-deoxicucurbitacina-D	cucurbitacina D, 25-acetilcucurbitacina F	3	Actividad citotóxica (µg/ml) 0.041 (MCF-7), 0.032 (H-460), 0.210 (SF-268) 0.020 (MCF-7), 0.013 (H-460), 0.021 (SF-268) 0.110 (MCF-7), 0.065 (H-460), 0.087 (SF-268)	Nelson *et al*. (2003)
Securidaca diversifolia (L.) S.F. Blake Polygalaceae	Flavonoides	3-O-2''-O-β-D-apiofuranosil-β-D-galacto-piranósido de quercetina; 3-O-2''-O-β-D-apiofuranosil-β-D-gluco-piranósido de quercetina; 3-O-2''-O-β-D-apiofuranosil-β-D-gluco-piranósido de Kamferol; 3-O-2''-O-β-D-apiofuranosil-α-L-arabino-piranósido de quercetina;	3-sophorósido de quercetina, Hiperósido, Isoquercetina, Reynoutrina, Quercitrina, Guaijaverina, 3-α-L-arabi-nopiranósido de Kanferol	12		Hamburguer *et al*. (1985)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
		3-O-(2"-O-β-D-apiofuranosil-α-L-xilopiranósido de quercetina)				
Selaginella willdenowii (Desv. Ex Poir) Baker Selaginellaceae	Flavonoides	2",3"-dihidroisocriptomerina	4',7"-di-*O*-metilamentoflavona, isocriptomerina, 7"-O-metilrobustaflavona, amentoflavona, bilobetina, robustaflavona	7	Actividad citotóxica contra el panel de líneas celulares cancerosas humanas (BC1, HT-1080, Lu1, Col2, KB, KB-V+, KB-V-, LNCaP, ZR-75-1, U373)	Silva *et al*. (1995)
Shultesia lisianthoides (Griseb) Benth & Hook Gentianaceae	Xantonas		5-hidroxi-1,2,3-metoxixantona, 1,5,6-trihidroxi-3-metoxi-xantona, 1,5-dihidroxi-2,3-dimetoxixantone, 1,3,8-trihidroxi-7-metoxixantona, 1,3,8-trihidroxi-5-metoxixantona, 1-hidroxi-3,7,8-trimetoxixantona, 1,8-dihidroxi-3,7-dimetoxixantona, isobellidifolina	8		Terreaux *et al*. (1995)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Simarouba amara Aubl. Simaroubaceae	Cuasinoides		Ailantinona 2-Acetil-glaucarubinona Holacantona Glaucarubinona	4	Activas contra *P. falciparum* IC_{50} 9 ng/ml IC_{50} 8 ng/ml IC_{50} 7 ng/ml IC_{50} 4 ng/ml	Oneil *et al.* (1988)
Siparuna andina (Tul.) A.DC. Monimiaceae	Butenólido Flavonoides	Sipandinólido	(-)-cis-3-acetoxi-4',5,7-trihidroxi-flavanona	2	Actividad antiplasmódica moderada *in vitro* IC_{50} 24.3 mg/ml	Siems *et al.* (2000)
Siparuna pauciflora (Beurl.) A.DC. Monimiaceae	Terpenoides	Sipaucina A Sipaucina B Sipaucina C		7		
	Alcaloides		Nor-boldina, Boldina, Laurotetanina, N-metillaurotetanina		Actividad antiplasmódica moderada *in vitro* *P. falciparum* (PoW) IC_{50} 3.1 µg/ml *P. falciparum* (Dd2) IC_{50} 5.4 µg/ml	Jenett-Siems *et al.* (2003)
Stemmadenia minima A. Gentry Apocynaceae	Lignanos	(-)-lioniresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido, (+)-5'-metoxi-isolariciresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido, (-)-5'-metoxi-isolariciresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido,	(+)-lioniresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido, (+)-isolariciresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido	6		Achenbach *et al.* (1992)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
		(-)-isolariciresinol 3α-*O*-*β*-D-glucopiranósido				
	Alcaloides		Coronaridina, voacangina, ibogamina, hidroxi-indolenina-ibogamina, hidroxi-indolenina-coronaridina, hidroxi-indolenine-voacangina, heyneanina, voacristina,	10	Actividad Antibacteriana Voacangina, citotóxica (Arteria salina LC_{50} 6 ppm)	Gupta *et al*. (1991)
		16-epi-panarina	19-oxocorona-ridina, 13-hidroxicorona-ridina	1		Achenbach *et al*. (1991)
Stemmadenia obovata (Hook. & Arm.) K. Schum. Apocynaceae	Alcaloides	Cloruro de N^1-metil-11,17-diacetil-macusina A	Cloruro de N^1-metil-11-hidroxi-macusina A	2		Madinaveitia *et al*. (1995)
Swartia simplex Desv. Leguminosae	Saponinas	β-D-gluco-piranosil[β-D-glucuronopirano-sil (1→3)]-3- β-	Ácido [α-L-rhamnopiranosil-(1→3)- β-D-glucopiranosil-	7	Saponinas mono-desmosídica; actividad antifúngica	Borel *et al*. (1987)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
		hidroxiolean-12-en-23-al-28-oato; β-D-glucopiranosil[β-D-xilopyranosil-(1→2) (α-L-rhamnopiranosil (1→3)- β-D-glucuropiranosil (1→3)]- 3β-hidroxiolean-12-en-28-oato; β-D-glucopiranosil[β-D-glucuronopiranosil (1→4)]- [β-D-glucopiranosil-(1→3)]-3-β-hidroxiolean-12-en-28-oato.	(1→3)]- 3β-hidroxiolean-12-en-28-oico; β-D-glucopiranosil[β-D-glucuronopiranosil (1→3)]-3- β-hidroxiolean-12-en-28-oato; β-D-glucopiranosil [α-L-rhamnopiranosil (1→3)- β-D-glucuropiranosil (1→3)]- 3β-hidroxiolean-12-en-28-oato; β-D-glucopiranosil[β-D-glucopiranosil (1→3)] 3β-hidroxiolean-12-en-23-oic-28-oato.			
Symphyogyna brongniartii Mont. Hepaticaceae	Terpenoides		(-)-geosmina, bicicloger-macreno, β-barbateno, β-selineno, espatulenol	5		Spörle *et al.* (1991)

TABLA 6. *Compuestos bioactivos de la flora panameña* (cont.)

Nombre científico	Tipo de compuesto	Compuestos novedosos	Compuestos conocidos	Total	Actividad biológica	Referencias
Trichospermum galeottii (Turcz) Kostern Tiliaceae	Quinonas		1,8 dihidroxi-3 hidroximetil-7 metoxi-antraquinona. 1,2,8 trihidroxi (6, hidroximetil) antraquinona	2		Ramos (2001)
Vismia baccifera (L.) Tr. & Pl. *Vismia jefensis* N. Robson *Vismia macrophylla* Kunth Clusiaceae	Dihidroantracenos prenilados	Ferruginina C	Ferrugininas A y B, vismina, harunganina, vismiona B, deacetilvismiona A y H, bivismiaquinona, vismiaquinona	10	Actividad citotóxica (µg/ml) Vismiona B 1.6 (MCF-7), 2.8 (H-460), 2.5 (SF-268) deacetilvismiona A 0.4 (MCF-7), 0.6 (H-460), 0.6 (SF-268) deacetilvismiona H 1.8 (MCF-7), 1.9 (H-460), 2.2 (SF-268)	Hussein *et al.* (2003)

CONCLUSIONES

Hasta la fecha se han aislado 390 compuestos de 86 plantas. De ellos, 111 son nuevos a la literatura. Los compuestos aislados comprenden una gran variedad de clases químicas: acetogeninas, alcaloides, bifenilos, flavonoides, lignanos, xantonas, terpenoides, saponinas, cumarinas, iridoides, taninos, quinonas, lactonas, amidas, antocianidinas y ácidos grasos. Esto demuestra enorme riqueza de la diversidad química de la flora panameña.

El cribado extenso de muchas plantas panameñas y los inventarios etnobotánicos de los grupos amerindios nativos (Kunas, Guaymí y Teribes) de Panamá han provisto una lista de muchas promisorias, que pueden ser fuentes de muchas moléculas bioactivas nuevas o compuestos cabeza de serie. Sólo las 357 (3,5 por 100) de 10.000 plantas panameñas han sido estudiadas, lo que indica que aún falta mucho por estudiar.

La riqueza de la biodiversidad y el alto porcentaje de las especies endémicas de la flora panameña ofrece un desafío y una oportunidad a los fitoquímicos y farmacólogos alrededor del mundo en especial iberoamericanos para unirse en el descubrimiento de nuevas drogas para el beneficio de la humanidad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por los siguientes organismos: Programa Regional del Desarrollo Científico y Tecnológico de la Organización de los Estados Americanos, la Comisión de la Unión Europea —CI* 1.0505 ES(JR)—, la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI), el Programa Iberoamericano para la Ciencia y el Desarrollo (CYTED), la Fundación de Ciencias Naturales de Suiza, la Fundación Natura, Proyecto de Investigación UNIPAN-BID N.º VIP 3/11.1.2.10.94 y ICBG Grant N.º UO1 TW01021 (NHI, NSF y USDA).

Agradezco también a los siguientes científicos *inter alia* quienes colaboraron en este trabajo: los profesores Kurt Hostettmann de la Universidad de Lausanne, Antonio González González de la Univer-

sidad de la Laguna, David Phillipson de la Universidad de Londres, H. Wagner de la Universidad de Munich, H. Achenbach de la Universidad de Erlangen, Luis San Román y Arturo San Feliciano de la Universidad de Salamanca, Hans Becker de la Universidad de Saarbrücken, Masao Hattori de la Universidad Toyama de Japón, Jerry McLaughlin de la Universidad Purdue, Douglas Kinghorn de la Universidad de Illinois y Ecker Eich de la Universidad Libre de Berlín.

Especial agradecimiento a mis colegas en Panamá: Ceferino Sánchez, Mario Espósito-Avella, Mireya Correa, Pablo Solís, Ángela Calderón, Ahmed Hussein, Berena Bozzi, Catherine Caballero, Ana Isabel Santana, Alex Espinosa, Libardo Martínez, José de Gracia, Carlos Guerra, Yelkaira Vásquez, Nelson Rodríguez, Rosaura Jiménez y decenas de estudiantes de la Facultad de Farmacia quienes intervinieron en esta investigación. Un especial agradecimiento a la doctora Ángela Calderón por la edición de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

(1) ABELSON, P. H. (1990) *Science*, 247, 513.
(2) ACHENBACH, H.; LOTTES, M.; WAIBEL, R.; KARIKAS, G. A.; CORREA, M. D., GUPTA, M. P. (1995) *Phytochemistry* 38:1537-1545.
(3) ACHENBACH, H.; LOWEL, M.; REINER, W.; SOLIS, P., GUPTA, M. P. (1991) *J. Nat. Prod.* 54:473-476.
(4) ACHENBACH, H.; LOWEL, M.; WAIBEL, R.; GUPTA, M. P., SOLIS, P. N. (1992) *Planta Med.* 58:270-272.
(5) AIKO, I.; LEE, Y-H.; CHAI, H. B.; GUPTA, M. P.; FARNSWORTH, N. R.; CORDELL, G. A.; PEZZUTO, J. M., KINGHORN, A. D. (1999) *J. Nat. Prod.* 62:1346-1348.
(6) ALEXANDER, D., QUINTERO, G. (2001) Estudio fitoquímico y biológico de *Bixa orellana L.* Tesis.
(7) ANONYMOUS (1997) *Diversity*, 13, 27-29.
(8) BASHIR, A.; HAMBURGER, M.; GUPTA, M. P.; SOLIS, P. AND HOSTETTMANN, K. (1992) *Phytochemistry*, 31, 3203-3205.
(9) BASHIR, A.; HAMBURGER, M.; GUPTA, M. P.; SOLIS, P. N. AND HOSTETTMANN, K. (1991b) *Phytochemistry*, 30, 3781-3784.
(10) BASHIR, A.; HAMBURGER, M.; RAHALISON, L.; MONOD, M.; GUPTA, M. P.; SOLÍS, P. AND HOSTETTMANN, K. (1991a) *Planta Med.*, 57, 192-193.
(11) BENNETT, G. J. AND LEE, H. H. (1989) *Phytochemistry*, 28, 967-998.
(12) BIEBER, L. W.; KREBS, H. C., SCHÄFER, W. (1994) *Phytochemistry*, 35, 1027-1028.
(13) BONETTO, G.; HUSSEIN, A. A.; BARBERENA, I. M.; CAPSON, T. L., KURSAR, T. A.; COLEY, P. D.; SOLÍS, P. N., GUPTA, M. P. (2003) *Fitoterapia.*, in press.

(14) BOREL, C.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1987) *Phytochemistry,* 26, 2685-2689.
(15) BORGES DEL CASTILLO, J.; MANRESA-FERRERO, M. T.; RODRÍGUEZ-LUIS, F.; GUPTA, M. P., JOSEPH-NATHAN, P. (1982) *J. Nat. Prod.* 45:762-765.
(16) BRACHET, A.; MUÑOZ, O.; GUPTA, M. P.; VEUTHEY, J. L., CHRISTEN, P. (1997) *Phytochemistry* 46:1439-1442.
(17) CABALLERO-GEORGE, C.; VANDERHEYDEN, P. M. L.; APERS, S.; VAN DEN HEUDEL, H.; SOLIS, P. N.; GUPTA, M. P.; CLAEYS, M.; PIETERS, L.; VAUQUELIN, G., VLIETINCK, A. J. (2002) *Planta Med.* 68:770-775.
(18) CABALLERO-GEORGE, C.; VANDERHEYDEN, P. M. L.; DE BRUYNE, T.; SHAHAT, A. A.; VAN DEN HEUVEL, H.; SOLIS, P. N.; GUPTA, M. P.; CLAEYS, M.; PIETERS, L.; VAUQUELIN, G., VLIETINCK, A. J. (2002) *Planta Med.*, 68 (12): 1066-1067.
(19) CABALLERO-GEORGE, C.; VANDERHEYDEN, P. M. L.; SOLIS, P. N.; PIETERS, L.; SHAHAT, A. A.; GUPTA, M. P.; VAUQUELIN, G. AND VLIETINCK, A. J. (2001) *Phytomedicine* 8 (1): 59-70.
(20) CALDERÓN, A. I.; TERREAUX, C.; CHENK, K.; PATTISON, P.; BURDETTE, J. E.; PEZZUTO, J. M.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (2002) *J. Nat. Prod.* 65:1749-1753.
(21) CEPLEANU, F.; HAMBURGER, M. O.; SORDAT, B.; MSONTHI, J. D.; GUPTA, M. P.; SAADOU, M., HOSTETTMANN, K. (1994) *Int. J. Pharmacog.*, 32, 294-307.
(22) CEPLEANU, F.; OHTANI, K.; HAMBURGER, M.; GUPTA, M. P.; SOLIS, P.; HOSTETTMANN, K. (1993) *Helv. Chim. Acta*, 76, 1379-1388.
(23) CEPLEANU, F. (1993) Validation and applications of three bench-top Bioassays for Screening of crude plant extracts and subsequent activity- guided Isolation. These Doctorat. Presenté a al Faculté des Science de Université de Lausanne.
(24) CLARK, A. M. (1986) *Pharm. Res.*, 13, 1133-1141.
(25) COBOS-MORAN, J. A. (1992) *Los Recursos Naturales de Panama*. Instituto Nacional de Recursos Naturales Renovables, Ministerio de Desarrollo Agropecuario, Panama, p.25.
(26) COBOS-MORAN, J. A. (1993) *Informe Nacional de la Situacion Forestal*. Instituto Nacional de Recursos Naturales Renovables, Ministerio de Desarrollo Agropecuario, Panama, p. 28.
(27) CORBETT, Y.; HERRERA, L.; CAPSON, T.; COLEY, P. D.; KURSAR, T.; ROMERO, L. I., ORTEGA-BARRIA, E. (2002) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 67: 209-210.
(28) CORREA, M. D. y VALDESPINO, I. A. (1998) *Revista Ancon* 5(1):16-23.
(29) D'ARCY, W. G. (1987) *Flora of Panama. Checklist and Index.* Missouri Botanical Garden, St. Louis, MO, USA.
(30) DE LEÓN, E. J.; OLMEDO, D. A.; SOLÍS, P.; GUPTA, M. P., TERENCIO, M. C. *Planta Med*. 2002. 68:1125-1128.
(31) Dirección de Estadísticas y Censo (2001) *Panamá en Cifras.* Años 1996-2000. Contraloría General de República de Panamá, Panamá.
(32) FARNSWORTH, N. R.; AKERELE, D.; BINGEL, D. S.; SOEJARTO, D. D., GUO, Z. (1985) *Bull. W.H.O.* 63, 965-981.
(33) GENTRY, A. H. (1986) Endemism in tropical versus temperate plant communities. In M.E. Soulé (ed.), *Conservation Biology*, Sinauer, Sunderland, Mass.

(34) GONZÁLEZ, A. G.; GUILLERMO, J. A.; RAVELO, A.; JIMÉNEZ, I. A., GUPTA, M. P. (1994) *J. Nat. Prod.* 57:400-402.
(35) GONZÁLEZ, A. G.; VALENCIA, E.; SIVERIO ESPÓSITO, T.; BERMEJO BARRERA, J., GUPTA, M. P. (1994) *Planta Med*. 60:592-593.
(36) GOTTLIEB, O. (1981) *Interciencia* 6, 22-29.
(37) GUPTA, M. P. (1995) Panamanian flora: source of bioactive compounds. In K. Hostettmann, A. Marston, M. Maillard and M. Hamburger (eds.), *Phytochemistry of Plants Used in Traditional Medicine*, Clarendon Press, Oxford, pp. 359-398.
(38) GUPTA, M. P.; CORREA, M. D.; SOLÍS, P. N.; JONES, A.; GALDAMES, C., GUIONNEAU-SINCLAIR, F. (1993) *J. Ethnopharmacol.* 40:77-109.
(39) GUPTA, M. P., ÁLVAREZ, D.; SOLÍS, P. N.; LOWEL, M., ACHENBACH, H. (1991) *Planta Med*. 57:502-503.
(40) GUPTA, M. P.; ARIAS, T. D.; ETHEART, J., HATFIELD, G. M. (1979) *J. Nat. Prod.* 42:234-236.
(41) GUPTA, M. P.; ARIAS, T. D., SMITH, R. M. (1983) *Revista Latinoamericana de Quimica* 14:35-36.
(42) GUPTA, M. P.; SOLÍS, P. N.; SOTO, A.; CEDEÑO, J. E., CORREA, M. D. A. (1986) *Scientia* (Panamá) 1:43-57.
(43) GUPTA, M. P.; ARIAS, T. D.; WILLIAMS, N. H.; BOS, R., TATTJE, D. H. E. (1985) *J. Nat. Prod.* 48:330-343.
(44) GUPTA, M. P.; SOLÍS, P. N.; CALDERÓN, A. I.; GUINNEAU, F.; CORREA, M.; GALDAMES, C.; GUERRA, C.; ESPINOSA, A.; ALVENDA, G. I.; ROBLES, G., OCAMPO, R. (2005) *J. Ethnoparmacol.* 96: 389-401.
(45) HAMBURGER, M.; GUPTA, M. AND HOSTETTMANN, K. (1985a) *Phytochemistry*, 24, 2689-2692.
(46) HAMBURGER, M.; GUPTA, M. AND HOSTETTMANN, K. (1985b) *Planta Med*., 51, 215-217.
(47) HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, M.; STOECKLI-EVANS, H.; SOLÍS, P. N.; GUPTA, M. P. AND HOSTETTMANN, K. (1990) *Helv. Chim. Acta*, 73, 1845-1852.
(48) HAMBURGUER, M.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1985) *Phytochemistry* 24:2689-2692.
(49) HAMBURGUER, M.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1985) *Planta Med.* 52: 215-217.
(50) HATTORI, M.; CORREA, M., GUPTA, M. P. (1999) *J. Ethnopharmacol.* 64:15-22.
(51) HOSTETTMANN, K.; MARSTON, A., WOLFENDER, J. L. (1995) Strategy in the search for new biologically active plant constituents. In K. Hostettmann, A. Marston, M. Maillard and M. Hamburger (eds.), *Phytochemistry of Plants Used in Traditional Medicine*, Clarendon Press, Oxford, pp. 17-45.
(52) HOSTETTMANN, K.; WOLFENDER, J.-L., RODRÍGUEZ, S. (1997) *Planta Med*., 63, 2-10.
(53) HUSNI, A. A. (1988) *J Ethnopharmacol* 24:123-126.
(54) HUSSEIN, A. A.; BARBERENA, I.; CAPSON, T. L.; KURSAR, T. A.; COLEY, P. D.; SOLÍS, P. N., GUPTA, M. P. (2003) *J. Nat. Prod.,* 67(3): 451-453.
(55) HUSSEIN, A. A.; BOZZI, B.; CORREA, M.; CAPSON, T. L.; KURSAR, T. A.; COLEY, P. D.; SOLÍS, P. N., GUPTA, M. P. (2003) *J. Nat. Prod.* 66:858-860.

(56) Hussein, A. A.; Gómez, B.; Capson, T. L.; Kursar, T. M.; Coley, P. D.; Solís, P. N., Gupta, M. P. (2003) *Revista Latinoamericana de Química*, 31(2): 74-77.
(57) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1998) *Phytochemistry* 47:729-734.
(58) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1998) *Pharmaceutical biology* 36:103-106.
(59) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1998) *Phytochemistry* 47:729-734.
(60) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (2000) *J. Nat. Prod*. 63:424-426.
(61) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (2000) *Fitoterapia* 72:35-39.
(62) IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (2001) *J. Nat. Prod.* 64:710-715.
(63) JENETT-SIEMS, K.; KÖHLER, I.; KRAFT, C.; SIEMS, K.; SOLÍS, P. N.; GUPTA, M. P., BIENZLE, U. (2003) *Phytochemistry* 64:797-804.
(64) JENETT-SIEMS, K.; KRAFT, C.; SIEMS, K.; JAKUPOVIC, J.; SOLÍS, P. N.; GUPTA, M. P., BIENZLE, U. (2003) *Phytochemistry* 63:377-381.
(65) JENNETT-SIEMS, K.; SCHIMMING, T.; KALOGA, M.; EICH, E.; SIEMS, K.; GUPTA, M. P.; WITTE, L., HARTMANN, T. (1998) *Phytochemistry* 47:1551-1560.
(66) JIMÉNEZ-VICTORIA, J. M.; TINCUSI, B. M.; JIMÉNEZ, I. A.; BAZZOCHI, I. L.; GUPTA, M. P.; CASTANYS, S.; GAMARRO, F., RAVELO, A. G. (1999) *J. Med. Chem.* 42: 4388-4393.
(67) JOLY, J. G.; SÉPTIMO, R.; SOLÍS, P. N.; CORREA, M.; GUPTA, M. P.; LEVY, S.; GUERRA, S.; SANDBERG, F., PEREA P. (1990) *J. Ethnopharmacol.* 28, 191-206.
(68) JOLY, J. G.; GUERRA, S.; SÉPTIMO, R.; SOLÍS, P. N.; CORREA, M.; GUPTA, M. P.; LEVY, S., SANDBERG, F. (1987) *J. Ethnopharmacol.* 20, 145-171.
(69) KANEDA, N.; LEE, I. S.; GUPTA, M. P.; SOEJARTO, D. D., KINGHORN, A. D. (1992) *J. Nat. Prod*. 55:1136-1141.
(70) KHARE, A.; MOSS, G. P.; WEEDON, B. C. L. (1973) *Tetrahedron Letters*. 391-394.
(71) KRAFT, C.; JENETT-SIEMS, K.; SIEMS, K.; GUPTA, M. P.; BIENZLE, U., EICH, E. (2000) *J. Ethnopharmacol.* 73: 131-135.
(72) LASURE, A.; VAN POEL, B.; PIETERS, L.; CLAEYS, M.; GUPTA, M. P.; VANDEN BERGHE, D., VLIETINCK, A. J. (1994) *Planta Med*. 60:276-277.
(73) LIM, Y. A.; KOJIMA, S.; NAKAMURA, N.; MIYASHIRO, H.; FUSHIMI, H.; KOMATSU, K.; HATTORI, M.; SHIMOTOHMO, K.; GUPTA, M. P., CORREA, M. (1997) *Phytotherapy Research* 11:490-495.
(74) LIM, Y. A.; MEI, M. C.; KUSUMOTO, I. T.; MIYASHIRO, H.; HATTORI, M.; GUPTA, M. P., CORREA, M. (1997) *Phytotherapy Research* 11:22-27.
(75) MADINAVEITIA, A.; VALENCIA, E.; BERMEJO, J.; GONZÁLEZ, A. G., GUPTA, M. P. (1995) *J. Nat. Prod*. 58:250-253.
(76) MAILLARD, M.; GUPTA, M. P. AND HOSTETTMANN, K. (1987) *Planta Med.*, 53, 563-564.
(77) MAILLARD, M.; HAMBURGER, M.; GUPTA, M. P. AND HOSTETTMANN, K. (1989) *Planta Med.*, 55, 281-282.

(78) MARSTON, A.; DUDAN, G.; GUPTA, M. P.; SOLÍS, P. N.; CORREA, M. D., HOSTETTMANN, K. (1996) *Int. J. Pharmacog.*, 34, 15-18.
(79) MARTIN, M. L.; GUPTA, M. P.; ORTIZ DE URBINA, A. V.; KARIKAS, G. A.; GORDALIZA, M.; MIGUEL DEL CORRAL, J. M.; SAN ROMÁN, L.; SÁNCHEZ, CEFERINO, SAN FELICIANO, A. (1994) *Planta Med*. 60:561-565.
(80) MATSUE, I. T.; LIM, Y.; HATTORI, M.; CORREA, M., GUPTA, M. P. (1999) *J. Ethnopharmacol.* 64:15-22.
(81) MCLAUGHLIN, J. L. (1988) Brine shrimp and crown gall tumors: simple bioassays for the discovery of plant antitumor agents, Proceedings, NIH Workshop, Bioassay for the discovery of antitumor and antiviral agents from natural sources, Bethesda, p. 22, oct. 18-19.
(82) MENDELSSON, R., BALICK, M. J. (1995). *Econ. Bot.*, 49, 223-228.
(83) MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLSON, R. E., y MCLAUGHLIN, J. L. (1982) *Planta Med.*, 45:31-34.
(84) MITSCHER, L. A.; LEU, R. P.; BATHALA, M. S.; WU, W. N., BEAL, J. L. (1972) *Lloydia*, 35 (2): 157-166.
(85) MONKS, A.; SCUDEIRO, D.; SKEHAN, P.; SHOEMAKER, R.; PAULI, K.; VISTICA, D.; HOSSE, C.; LANGLEY, J.; CRONISE, P.; VAIFGRO-WOLFF, A.; GRAY-GOODRICH, M.; CAMPBELL, H.; MAYO, J. y BOYD, M. (1991) *Journal of the National Cancer Institute* 83, (11) pp. 757-765.
(86) MORTON, J. F. (1981) *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*, C. C. Thomas, Springfield, Illinois.
(87) MUNDINA, M.; VILA, R.; TOMI, F.; GUPTA, M. P.; ADZET, T.; CASANOVA, J., CAÑIGUERAL, S. (1998) *Phytochemistry* 47:1277-1282.
(88) MYERS, N. (1984) *The Primary Source*, Norton, New York.
(89) MYERS, N. (1986) Tropical deforestation and a mega-extinction spasm. In Soulé, M. E. (ed.), *Conservation Biology*, Sinauer, Sunderland, Mass.
(90) MYRIE, I. (2000) Estudio Fitoquímico y biológico de *Dichapetalum axillare* Woodson. Tesis. Universidad de Panamá.
(91) NAKANISHI, K., KUBO, I. (1977) *Israel Journal of Chemistry* 16:28-31.
(92) ONEIL, M.; BRAY, D. H.; BOARDMAN, P.; WRIGHT, C. W.; PHILLIPSON, J. D.; WARHURST, D. C.; GUPTA, M. P.; CORREA, M., SOLÍS, P. N. (1988) *J. Ethno-pharmacol*. 22: 183-190.
(93) PEZZUTO, J. M. *et al.* (1991) *J. Nat. Prod.* 54 (6) 1522-1530.
(94) PLOTKIN, M. J. (1988) *Pharmacotherapy*, 8, 257-262.
(95) PRANCE, G. T. (1977) *Ann. Missouri Bot. Garden*, 64, 659-684.
(96) RAHALISON, L.; BENATHAN, M.; MONOD, M.; FRENK, E.; GUPTA, M. P.; SOLÍS, P. N.; FUZZATI, N.; HOSTETTMANN, K. (1995) *Planta Med.*, 61, 360-362.
(97) RAHALISON, L.; HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K.; MONOD, M.; FRENK, E.; GUPTA, M. P.; SANTANA, A. I.; CORREA, M. D., GONZÁLEZ, A. G. (1993) *Int. J. Pharmacog.*, 31, 68-76.
(98) RAMOS GONZÁLEZ, VIODELDA, A. (2001) Estudio fitoquímico y biológico de *Trichospermum galeottii* (Turcz) Kostern. Universidad de Panamá.
(99) RODRÍGUEZ, A. (2003) Estudio fitoquímico y biológico de *Austroeupatorium inulaeufolium*. Tesis. Universidad de Panamá.

(100) RODRÍGUEZ, N. (2000) Estudio fitoquímico y biológico de *Piper darienense C.DC*. Universidad de Panamá.
(101) RODRÍGUEZ, N.; HUSSEIN, A.; CAPSON, T. L.; KURSAR, T.; COLEY, P. D.; SOLÍS, P. N., GUPTA, M. P. (2003). En prensa.
(102) RODRÍGUEZ, S.; WOLFENDER, J. L.; HOSTETTMANN, K.; STOECKLI-EVANS, H., GUPTA, M. P. (1998) *Helvetica Chimica Acta* 81:1393-1403.
(103) ROUHI, A. M. (1997) *Chem. Eng. News*, April 7, pp. 14-29.
(104) SAHPAZ, S.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (2000) *Phytochemistry* 54:77-84.
(105) SCHAUFELBERGER, D.; GUPTA, M. P. AND HOSTETTMANN, K. (1987) *Phytochemistry*, 26, 2377-2379.
(106) SCHIMMING, T.; TOFERN, B.; MANN, P.; RICHTER, A.; JENNET-SIEMS, K.; DRAGER, B.; ASANO, N.; GUPTA, M. P.; CORREA, M. D., EICH, E. (1998) *Phytochemistry* 49:1989-1995.
(107) SENGUPTA, S. AND RAY, A. B. (1987) *Fitoterapia,* 58, 147-166.
(108) SHAUFELBERGER, D.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1987) *Phytochemistry* 26: 2377-2379.
(109) SILVA, G. L.; CHAI, H.; GUPTA, M. P.; FARNSWORTH, N.; CORDELL, G. A.; PEZZUTO, J. M.; BEECHER, C. W. W., KINGHORN, A. D. (1995) *Phytochemistry* 40:129-134.
(110) SIEMS, J. K.; SIEMS, K.; JAKUPOVIC, J.; SOLÍS, P. N.; GUPTA, M. P.; MOCKENHAUPT, F. P.; BIENZLE, U., EICH, E. (2000) *Tropical Medicine and International Health* 66:384-385.
(111) SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDEIRO, D.; MONKS, A.; MCMAHON, J.; VISTICA, D.; WARREN, J.; BOKESCH, H.; KENNEY, S. y BOYD, M. (1990) *Journal Cancer Institute*. 82, (13) pp. 1107-1112.
(112) SMITH, W. L. (1989) *Biochem. J.,* 25:315-324.
(113) SOEJARTO, D. D., FARNSWORTH, N. R. (1989) *Perspectives in Biology and Medicine*, 32, 244-256.
(114) SOLÍS, P. N. (1998) Search for anti-HIV activity in the tropical biodiversity of Panama. Postdoctoral work in Japan.
(115) SOLÍS, P. N.; LANG, C.; GUPTA, M. P.; KIRBY, G. C.; WARHUST, D. C., PHILLIPSON, J. D. (1995) *Planta Med*. 61:62-65.
(116) SOLÍS, P. N.; RAVELO, A. G.; GONZÁLEZ, A. G.; GUPTA, M. P. AND PHILLIPSON, J. D. (1995) *Phytochemistry*. 38 (2): 477-480.
(117) SOLÍS, P. N.; RAVELO, A. G.; PALENZUELA, A.; GUPTA, M. P.; GONZÁLEZ, A., PHILLIPSON, J. D. (1997). *Phytochemistry* 44:963-969.
(118) SOLÍS, P. N.; WRIGHT, C. W.; ANDERSON, M. M.; GUPTA, M. P., PHILLIPSON, J. D. (1993) *Phytochemistry*. 33 (5) 1117-1119.
(119) SPEEDIE, M. K. (1992) *Am. J. Pharm. Educ.*, 56, 414-417.
(120) SPENCER, C. F.; KONIUSZY, F. R.; ROGERS, E. F.; SHAVEL, J.; EASTON, N. R.; KACZKA, F. A.; KUCHL, F. A.; PHILLIPS, R. R.; WALTI, A.; FOLKUS, K.; MALAUGA, C., SEELER, A. O. (1947) *Lloydia* 10:145-174.
(121) SPÖRLE, J.; BECKER, H.; GUPTA, M. P.; M. VEITH, HUCH, V. (1989) *Tetrahedron* 45:5003-5014.
(122) SPÖRLE, J.; BECKER, H.; SALAZAR ALLEN, N., GUPTA, M. P. (1991) *Phytochemistry* 30:3043-3047.

(123) SPÖRLE, J.; BECKER, H.; SALAZAR, N. A., GUPTA, M. P. (1991) *Zeitschrift fur naturforschung* 46 C: 183-188.
(124) SPÖRLE, J.; BECKER, H.; SALAZAR, N. A., GUPTA, M. P. (1991) *Journ. Hattori Bot. Lab* 70:151-155.
(125) SRIVASTAVA, J.; LAMBERT, J., VIETMEYER, N. (1996) *Medicinal Plants: An Expanding Role in Development*. World Bank Technical Paper No. 320, The World Bank, Washington D.C., p. 22.
(126) SUTER, R.; TANNER, M.; BOREL, C.; HOSTETTMANN, K. AND FREYVOGEL, T. A. (1986) *Acta Tropica*, 43, 69-83.
(127) TERREAUX, C.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1998) *Phytochemistry* 49: 461-464.
(128) TERREAUX, C.; MAILLARD, M.; GUPTA, M. P. AND HOSTETTMANN, K. (1995b) *Phytochemistry*, 40, 1791-1795.
(129) TERREAUX, C.; MAILLARD, M.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1995) *Phytochemistry* 40:1791-1795.
(130) TERREAUX, C.; MAILLARD, M.; STOECKLI-EVANS, H.; GUPTA, M. P.; DOWNUM, K. R.; QUIRKE, J. M. E. AND HOSTETTMANN, K. (1995a) *Phytochemistry,* 39, 645-647.
(131) TERREAUX, C.; MAILLARD, M. P.; GUPTA, M. P., HOSTETTMANN, K. (1996) *Phytochemistry* 42:495-499.
(132) RÜEGG, T. (2002) Antimicrobial Activity of Panamanian Traditional Medicine Plants and Isolation of a novel Prenylated Benzoic Acid from *Piper multiplinervium*. Diploma Thesis. Basel University, Switzerland.
(133) VALENCIA, E.; MANDINAVEITIA, A.; BERMEJO, J.; GONZÁLEZ, A. G., GUPTA, M. P. (1995) *Fitoterapia* 66:476-477.
(134) VILA, R.; MUNDINA, M.; TOMI, F.; CICCIO, J. F.; GUPTA, M. P.; IGLESIAS, J.; CASANOVA, J., CAÑIGUERAL, S. (2001) *Journal of Essential Oil Research*. En prensa.
(135) VILA, R.; SANTANA, A. I.; IGLESIAS, J.; SOLÍS, N. P.; CAÑIGUERAL, S.; CAÑIGUERAL, S., GUPTA, M. P. (2001) *Journal of Essential Oil Research*. En prensa.
(136) WANG, Z. W.; MA, W. W.; MCLAUGHLIN, J. L., GUPTA, M. P. (1988) *Journal of Natural Products* 51:382-384.
(137) WATSON, R. T. (1995) *Global Biodiversity Assessment. Summary for Policy Makers*. Cambridge University Press, Cambridge, p. 46.
(138) WEIL, A. (1989) *Whole Earth Review*, no. 64, pp. 3-8.
(139) World Conservation Monitoring Center (1992) *Global Biodiversity - Status of the Earth's Living Resources*. Chapman and Hall, London, pp. 84-86.
(140) World Health Organization (1965) *Bulletin of the World Health Organization* 33:567-581.
(141) ZACCHINO, S.; SANTECCHIA, C.; LÓPEZ, S.; GATTUSO, S.; MUÑOZ, J. DE D.; CRUAÑES, A.; VIVOT, E.; CRUAÑES, M. DEL C.; SALINAS, A.; RUIZ, R. E., RUIZ, S. (1998) *Phytomedicine* 5, 389-395, 1998.

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 885-904

Revisión

Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo

MIGUEL FERNÁNDEZ BRAÑA, LORETO AÑORBE, BERTA LÓPEZ SÁEZ, YOLANDA MARTÍN-CANTALEJO, PILAR DE MIGUEL Y MARINA MORÁN
Dpto. de Ciencias Químicas, Sección de Q. Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud
Universidad San Pablo CEU

RESUMEN

Desde que a principios de los años 60 la talidomida fuera retirada del mercado debido a su acción teratogénica, este fármaco ha sido ampliamente estudiado, encontrándose en él propiedades terapéuticas que han despertado nuevamente el interés por esta molécula. Recientemente, la FDA ha aprobado su empleo en el tratamiento de ENL (Erythema Nodosum Leprosum), una manifestación aguda de la lepra. Además, actualmente se encuentra en ensayos clínicos (fase II/III) en mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, riñón y pulmón, mostrando buenos resultados. En este artículo se ofrece una visión general de las propiedades de la talidomida, haciendo especial hincapié en su acción inhibitoria de la angiogénesis, que podría ser responsable, al menos en parte, de su actividad antineoplásica y teratogénica.

Palabras clave: Talidomida.— TNF-α.— Angiogénesis.— Cáncer.

ABSTRACT

Thalidomide: a new view of an old toxic

Since the early 60s, when thalidomide was withdrawn from markets, this drug has been widely studied due to its teratogenic activity. The finding of new thera-

peutic properties has raised a new interest in this molecule, and recently the FDA has approved its use in the treatment of ENL (Erythema Nodosum Leprosum), an acute manifestationof leprae. Besides, thalidomide is nowadays going through clinical assays (PhaseII/III) in multiple myeloma, breast, prostate, kidney and lung tumours, showing good results. This article offers an overview of thalidomide properties focusing on its inhibition of angiogenesis, which would be responsible, at least partially, of its antineoplastic and teratogenic activity.

KeyWorks: Thalidomide.— TNF-α.— Angiogenesis.— Cancer.

EXTENSIVE ABSTRACT

Since the early 1960's when Thalidomide's use was banned due to its theratogenic activity, this drug has been widely studied finding therapeutic properties, which have aroused a new interest for the molecule. Recently, FDA has approved its use in the treatment of ENL (*Erythema Nodosum Leprosum*), an acute leprosies secondary effect. Besides, nowadays clinical trials (Phase II/III) are conducted in breast, prostate, lung, kidney and multiple myeloma cancers showing promising results. This paper offers a review of some therapeutic properties of Thalidomide, describing its evolution since the moment of this marketing and withdrawal.

During a program directed to the preparation of semi synthetic antibiotics, german firm Grünenthal obtained a side product with higher sedative properties than barbiturics used to date. In the middle 1950's this drug named Thalidomide was marketed to treat some disorders during pregnancy. A few years later of its use. Recently, the chance discovery of new therapeutic effects such as great activity against nodular Erythema causes by antileprosy chemotherapy has led the U. S. Food and Drug Administration (FDA) to the *bidirectional* regulatory action on the expression of TFN-a, wich has opened the possibility of prescribing this drug in cases of rheumatoid arthritis, AIDS cachexia and transplant rejection.

Growing interest has aroused towards Thalidomide after the discovery of its antiangiogenic activity because it could be applied in the treatment of malignant tumours. In fact, nowadays clinical trial (Phase II/III) are conducted in breast, prostate, lung, kidney and multiple myeloma cancers showing promising results.

Despite the efforts directed to find an explanation for its mechanism of action (there are more that 30 theories published) theratogenic and therapeutic properties are not fully understood. A possible approach could be to admit the intercalation with DNA thought multiple box GGGcGG. Thalidomide or a derivate would bind specifically to a promoting site GC, of these genes and affecting therefore the synthesis of the corresponding angiogenic proteins severe birth defects, along with stopping blood vessels growth and tumours supply of nutrients. Nevertheless, Thalidomide hasn't shown mutagenic activity in laboratory tests. It has been pointed out the possibility of a metabolic activation even if no active metabolite has been detected to date.

Also interesting is the fact that Thalidomide has always been used in the racemic form. When separated tests were performed which each enanthiomer, a phy-

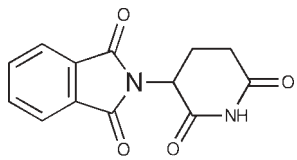
siological racemization of both them was observed. The resolution for therapeutic uses is not justified, therefore.

Thalidomide's therapeutic profile has launched the synthesis of numerous homologues with many structural variations, like the introduction of carbonyl groups etc, obtaining compounds with increased activity. This work has reviewed, mainly from a didactic point of view, the structures described in literature as examples of the efforts done to improve the prototype.

The design of a drug with the same or improved therapeutic properties but without collateral toxic effects, mainly theratogenic activity, remains a fascination challenge in Medicinal Chemistry.

INTRODUCCIÓN

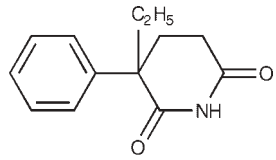
La talidomida es un fármaco conocido principalmente por su trágico pasado, ya que fue la causante del nacimiento, hace más de cuarenta años, de niños con graves malformaciones congénitas, como la focomelia. Esto provocó una gran alarma social y su inmediata retirada del mercado.



TALIDOMIDA

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial, un industrial alemán dedicado hasta ese momento a la cosmética decidió crear la firma Chemie Grünenthal para diversificar su negocio, entrando en el mercado farmacéutico. El objetivo inicial marcado fue la manufacturación de antibióticos, un mercado creciente en aquellos momentos y con graves problemas de abastecimiento desde los EE.UU. En 1953, durante el desarrollo de un proyecto dirigido por Kunz, responsable del área de química de Grünenthal, hacia la síntesis de minipéptidos intermediarios para la fabricación de algunos de ellos, se obtuvo un subproducto identificado como un análogo de la glutetimida **1**. Obviamente, se ensayó por Keller en las pruebas far-

macológicas del sistema nervioso central, por su posible interés como hipnótico, llegando a la conclusión de que el nuevo producto, denominado talidomida, era un gran sedante, una vez comparado con otros fármacos afines. Sorprendentemente, la nueva sustancia no presentaba actividad en el righting test del ratón. Adicionalmente, tampoco mostró una toxicidad apreciable en las diversas especies de animales de experimentación, por lo que Grünenthal concluyó que disponía de un producto muy activo y dotado de una gran seguridad (1).



GLUTETIMIDA

1

Curiosamente, la talidomida había sido sintetizada un año antes por químicos de CIBA, siendo rechazada, pues los farmacólogos de dicha empresa no encontraron una actividad farmacológica interesante.

En el año 1956, la talidomida fue lanzada al mercado alemán, convirtiéndose en la panacea para dormir, ya que era una excelente alternativa a los barbitúricos cuya sobredosis podía conducir a la muerte. Además, su empleo se extendió a las mujeres embarazadas, ya que se observó que eliminaba eficazmente los mareos matinales y como único efecto secundario indeseable se registraron solamente algunos casos de neuropatía periférica de carácter reversible.

Pronto siguió la comercialización internacional de este fármaco en más de 40 países (Inglaterra, Canadá, Escandinavia, Australia, etc.) y se buscó una compañía que la distribuyera en EE.UU. En 1959, Merrel Co. se interesó por la talidomida e inició los trámites para que fuera admitida por la FDA americana, basándose únicamente en los datos experimentales ofrecidos por Grünenthal, sin realizar los test necesarios que estipula este organismo. Por este motivo, la solicitud quedó en espera de datos para ser aceptada. Gracias a este período de tiempo (poco más de un año), la talidomi-

da nunca llegó a EE.UU., al menos de forma legal, ya que durante el mismo aparecieron las primeras publicaciones sobre neuropatías periféricas y más tarde sobre las malformaciones en los fetos, por lo que Merrel retiró la solicitud (2). En Europa, en cambio, nacieron unos 8.000 niños con focomelia.

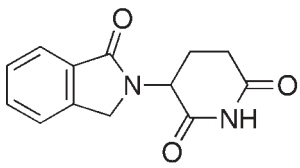
RESURGIR DE LA TALIDOMIDA: UTILIZACIÓN EN E.N.L. Y EN CÁNCER

Tras la retirada de este fármaco del mercado, en el año 1965 Sheskin (3), un médico israelí, decidió administrarla a un paciente con Erythema Nodosum Leprosum (ENL), que llevaba más de un mes sin poder dormir, a pesar de los tratamientos farmacológicos normales, consiguiendo que le desaparecieran los dolores. El ENL es una manifestación aguda, consecuencia del tratamiento de la lepra, en la que se forman unos nódulos muy dolorosos en la cara, los brazos y los muslos, que merman considerablemente la calidad de vida del enfermo. Para sorpresa de Sheskin, los nódulos desaparecieron en pocos días; desde entonces, la talidomida ha sido empleada en el tratamiento de esta enfermedad, aunque no fue aprobada oficialmente por la FDA hasta julio de 1998 (Celgene Corporation).

Esta acción inmunomoduladora de la talidomida parece debida a su acción reguladora de la producción de una citoquina: el TNF-α (factor de necrosis tumoral). El primer trabajo al respecto fue el publicado en 1991 por Kaplan y col. (4), que observó que la talidomida disminuía la producción de TNF-α estimulada por LPS (lipopolisacáridos) en PBMC (monocitos humanos de sangre periférica). Posteriormente se ha visto que la acción de la talidomida *in vitro* sobre el TNF-α puede ser bidireccional (estimular o inhibir la producción), dependiendo del tipo de estímulo y del cultivo celular empleados (5, 6, 7). El mecanismo sigue sin conocerse, aunque se cree que degrada el mARN del TNF-α (8).

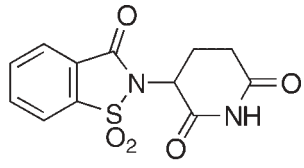
Estas propiedades como antiinflamatorio e inmunomodulador hacen de la talidomida un fármaco apropiado en el tratamiento de ENL, así como en la caquexia presente en enfermos de SIDA, artritis reumatoide y GVHD (enfermedad de injerto contra huésped), entre otras patologías.

Pero el resurgir de la talidomida se debe también a su aplicación en el tratamiento del cáncer, ya que se había observado cierta efectividad en algunos tumores, aunque en cultivos celulares no presenta citotoxicidad. El interés se acrecentó desde que, en 1994, D'Amato y Folkman observaran que la talidomida inhibe la angiogénesis *in vivo* estimulada por bFGF en córnea de conejo (9). Estos autores pensaron que las malformaciones fetales pudieron deberse a la inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos durante cierto período del desarrollo embrionario. Para confirmar esta hipótesis, eligieron dos conocidos derivados de talidomida, el EM-12 (potente teratógeno) **2** y la supidimida (no teratógena) **3**, para ensayarlos junto con el modelo. El primero mostró una importante actividad antiangiogénica, mientras que el segundo carecía de ella, conservando ambos las propiedades sedantes de la talidomida. Por lo tanto, la primera conclusión de este trabajo fue una posible correlación entre la teratogénesis y la antiangiogénesis, con independencia de la acción sedante.



EM-12

2



SUPIDIMIDA

3

Como conclusión de lo anterior, se puede considerar a la talidomida como un fármaco cuyo perfil negativo supone, en primer lugar, una acción teratogénica potente, y en segundo lugar, una neuropatía periférica en algunos pacientes, pero, a cambio, con un balance positivo en cuanto a sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías, como son su acción sedante y antiemética, reguladora de la expresión del TNF-a, y la antiangiogénica. Estas características tan beneficiosas son suficientes para apostar por la aplicación clínica de la talidomida, ya que la teratogénesis no es un riesgo general en el adulto, y la neuropatía periférica es controlable mediante una adecuada monitorización del paciente. Como se ha mencionado anteriormente, la comercialización de la talidomida está aprobada por la FDA desde 1998, aunque su administración está

muy controlada: existe un registro de los pacientes y de los médicos y farmacéuticos autorizados para prescribirla y venderla, respectivamente. Además, las mujeres que van a recibir el tratamiento deben adquirir el compromiso de no iniciar una gestación durante el mismo. En el caso de su aplicación en la terapia anticancerosa, se encuentra actualmente en ensayos clínicos (fase II/III) en cáncer de mama, próstata, riñón, pulmón y mieloma múltiple, mostrando resultados muy prometedores (10).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la talidomida, tanto en cuanto a toxicidad como en cuanto a beneficios y a pesar de que han pasado casi cuarenta años desde su comercialización inicial, continúa siendo una incógnita. De hecho se han descrito más de una treintena de mecanismos diferentes para explicar la acción. Obviamente aquí se considerarán algunos de los más relevantes. Así, la talidomida se une al ADN por interacción con la guanina (11, 12), mediante un mecanismo de intercalación como el indicado en la Figura 1, donde se ha señalado una transferencia electrónica por parte del N en 7 de la base púrica y un posible enlace de hidrógeno entre el H de la glutarimida y el O del azúcar.

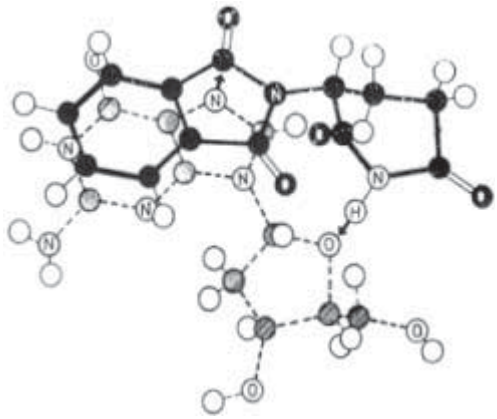


FIGURA 1. *Complejo L-talidomida-desoxiguanosina* (12).

En el año 1994 el grupo de Folkman establece que una posible explicación de la actividad teratógena podría ser la inhibición de la angiogénesis (9).

Neubert et al. han propuesto como mecanismo de acción, complementario del anterior, una disminución de la producción de algunas integrinas (13). Estos autores han encontrado que la talidomida disminuye la expresión de varios receptores de adhesión de la serie blanca. El efecto sobre la subunidad de integrina β_2, la CD18, fue particularmente intenso y permanente, mientras que la reducción de β_1, la CD29, fue mucho menor. De las cadenas de integrinas α, fue la α_4 (la CD49d, un componente de la integrina VLA α_4) la más afectada por la caída de la expresión. Aún más, la expresión de la ICAM-1 o CD54, uno de los elementos clave de la familia de las inmunoglobulinas, se incrementó en los granulocitos, aboliéndose en los monocitos. En los linfocitos era variable.

Conviene recordar aquí que las integrinas están formadas por heterodímeros transmembranales, constituidos por dos subunidades, la α y la β. Gracias a ellas las células son capaces de unirse a las células vecinas y a la matriz extracelular, conjugándose a las proteínas de membrana complementarias. Las β_2 son especialmente interesantes, ya que son las que se responsabilizan de la unión célula-célula, siendo críticas para que los leucocitos se puedan adherir con firmeza al endotelio vascular (14), deslizándose a través de los intersticios interendoteliales, un fenómeno conocido como diapédesis, y así llegar a la matriz extracelular. Cuando la talidomida disminuye la expresión de la β_2, los leucocitos no son capaces de concentrarse en el centro de la inflamación, por lo que aparecerá el efecto antiinflamatorio. Como la inflamación potencia el proceso angiogénico, su inhibición se convierte en un fenómeno coadyuvante.

Las integrinas β_1 y β_2 también son las encargadas de la unión a la matriz extracelular, por lo que la emigración celular dependerá de la unión con carácter reversible, de las primeras a las proteínas de la segunda. Obviamente, como la capacidad de emigración es concomitante con la angiogénesis, cualquier modificación de estas macromoléculas influirá rotundamente en el proceso.

En conclusión, la hipótesis de Neubert parece justificar la acción antiangiogénica de la talidomida, al evitar la emigración celular por

inhibición de la expresión de las integrinas. Así, en ausencia de fármacos, la célula endotelial rompería la membrana basal y emigraría hacia el estímulo angiogénico, empleando para ello las integrinas β_1 y β_2. Entre las proteínas de la matriz, solamente la laminina sería incapaz de unirse a la integrina $\alpha_v\beta_3$, denominada a veces el receptor de fibronectina, y esta integrina sólo se expresa bajo el estímulo angiogénico, vía la activación de una proteína quinasa C (15). Al bloquear la interacción citada, se produce la apoptosis en las células de los capilares neoformados, fracasando el proceso angiogénico y produciéndose la regresión tumoral (16).

Recientemente (17) se ha publicado un trabajo en el que se propone un mecanismo para la acción teratogénica de la talidomida, que unifica las observaciones realizadas hasta el momento. Los autores proponen la intervención de la talidomida en la cascada de señales iniciada por los factores de crecimiento IGF-I y bFGF, que mediante la unión a sus respectivos receptores inducen la trascripción de los genes de las subunidades α_v y β_3 que forman parte del dímero $\alpha_v\beta_3$. Esta integrina es crucial en la angiogénesis que tiene lugar en el desarrollo de los miembros, permitiendo su crecimiento, Figura 2.

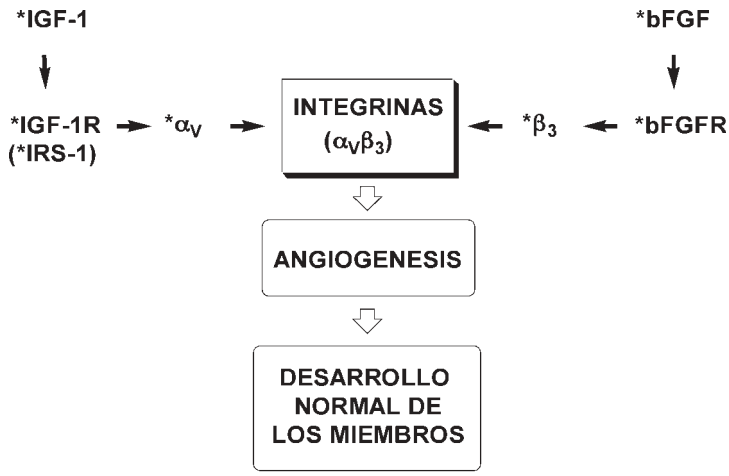


FIGURA 2 (18).

Los autores han encontrado un nexo común entre los factores implicados: los promotores de los genes de los factores de crecimiento y de sus receptores, así como los de α_v y β_3, carecen de los típicos box TATA y CCAAT, presentes en el 90 por 100 de los genes, y contienen, en su lugar, múltiples box GC (GGGCGG).

La talidomida, o un producto derivado de la misma, se uniría (intercalación) específicamente al sitio promotor GC y bloquearía la unión con el factor de trascripción Sp1, disminuyendo la eficiencia de la transcripción de estos genes y afectando, por tanto, a la síntesis de las correspondientes proteínas angiogénicas y otros factores implicados. Esto interferiría en el proceso normal angiogénico, lo que truncaría el desarrollo de los miembros produciendo las correspondientes malformaciones fetales. Ya que la talidomida es principalmente teratógena en los ojos, las orejas y las extremidades, tendrá un gran impacto en las regiones promotoras de los genes que son críticos en el desarrollo de los mismos.

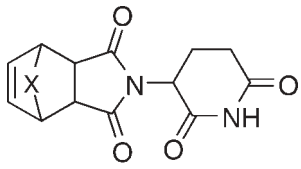
Finalmente, resulta interesante señalar que la talidomida no es mutagénica en los ensayos habituales (18). Por otra parte, se ha señalado que la talidomida necesita una activación metabólica(19) para dar lugar a la actividad. Esta conclusión proviene de la falta de actividad antiangiogénica de la talidomida en el ensayo CAM (membrana corioalantoica del huevo de gallina). No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados, no ha podido aislarse hasta ahora el metabolito responsable de la misma.

Por otra parte, la talidomida siempre ha sido empleada en la clínica como la mezcla racémica, aún a pesar de que al enantiómero **S** se le han atribuido las propiedades teratógenas y al **R** las propiedades sedantes, lo que hubiera justificado la resolución previa para su comercialización (20). Sin embargo, esta aseveración es bastante dudosa, ya que Erikson y col. habían publicado (21) anteriormente que ambos isómeros sufren una racemización rápida *in vivo* y, por lo tanto las consecuencias teratogénicas deberían ser las mismas tanto para el racémico como para ambos isómeros.

DERIVADOS DE TALIDOMIDA

La toxicidad embrionaria que manifiesta la talidomida ha sido el origen de la búsqueda de fármacos nuevos que eviten este problema.

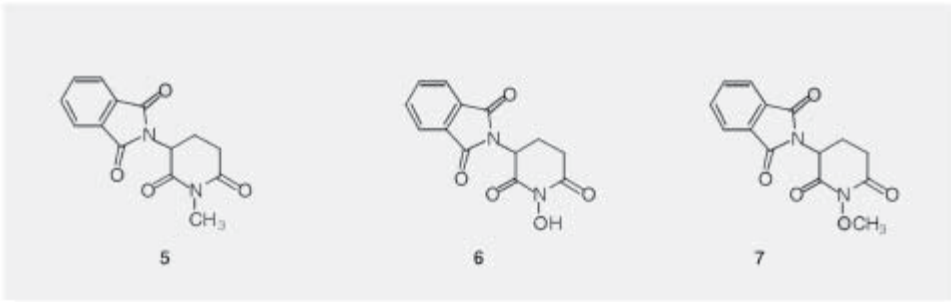
En el año 1966, Koch y Kotland (22) sintetizaron una serie de homólogos de talidomida, en los que el sistema de ftalimida se modificó por eliminación de la aromaticidad, en un intento de soslayar la toxicidad del fármaco. Las estructuras preparadas responden a la fórmula general **4**, así como los metil, percloro y dihidroderivados.

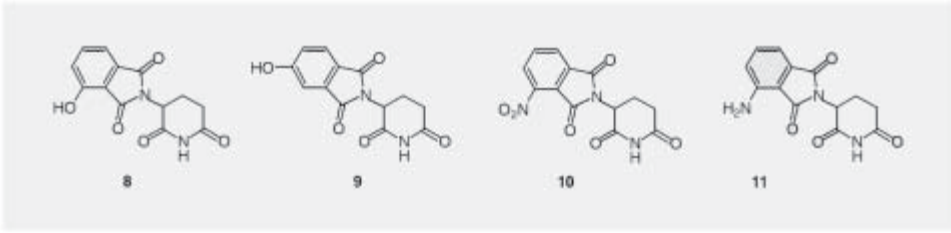


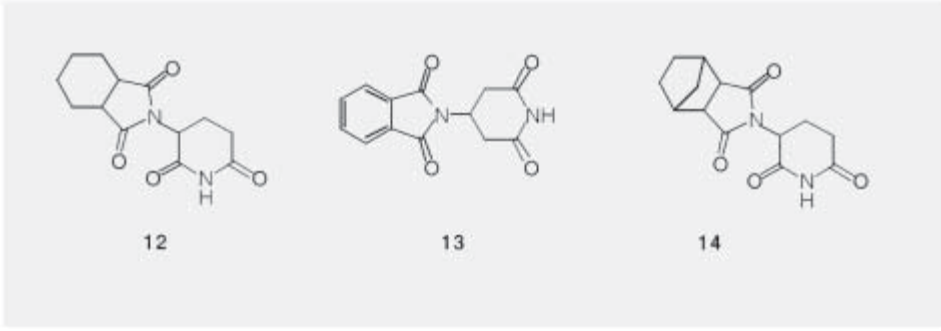
X = CH_2, C_2H_4, O

4

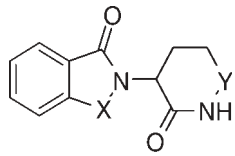
Intentando dilucidar qué aspectos estructurales podrían justificar la teratogenia, N.A. Jönsson sintetizó en el año 1972 (23) la serie de homólogos **5-14**. Este autor postuló que la acción teratogénica se debía a una cierta capacidad de intercalación de la talidomida por su analogía estructural con las bases, produciendo una pérdida de purinas y actuando así como un radiomimético (24). A la luz de los conocimientos actuales no parece excesivamente probable la hipótesis de Jönsson.







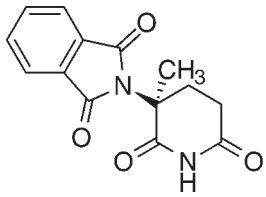
El grupo de Grünenthal, dirigido por Frankus, publicó un trabajo en 1981 (25), en el que se reinvestiga de nuevo la actividad teratogénica. Así, prepararon unos cuantos homólogos de fórmula **15** sin encontrar correlación entre la acción sedante y la tóxica.



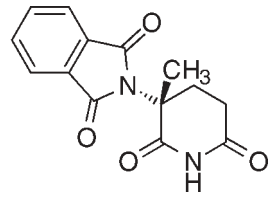
X = CH_2, C=O, SO_2
Y = CH_2, C=O

15

Las α-metiltalidomidas han sido descritas como modificadores también de la expresión de TNF-α, habiéndose encontrado que la forma (S)-**16** incrementa la producción del mismo, mientras que la forma (R)-**17** la inhibe (26). Esta estéreo-dependencia de la actividad presenta un interés especial en estos compuestos en los que no hay posibilidad de racemización espontánea.



16



17

En el año 1990 Eger et al. realizaron un estudio comparativo de la actividad teratógena entre la talidomida y su homólogo superior respecto al inferior, encontrando que al incrementar el tamaño del anillo de imida, **18** a **20**, disminuía la acción teratógena (27) (Figura 3).

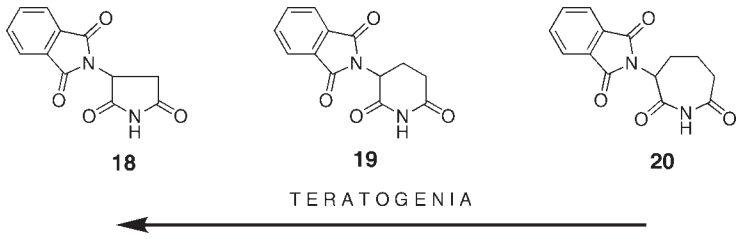
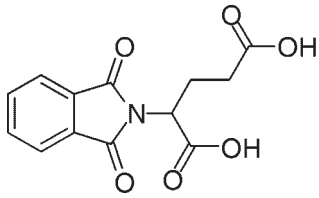
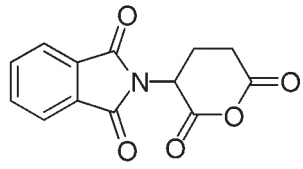


FIGURA 3. *Variación de la teratogenia con el tamaño del anillo.*

El grupo de D'Amato ensayó (9) la actividad antiangiogénica de la talidomida en córnea de conejo, induciendo la angiogénesis con el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Estos autores, como ya se ha indicado más arriba, estudiaron además del EM-12 **2** y de la Supidimida **3,** un metabolito de la talidomida, el ácido ftaloilglutámico **21** y el precursor sintético, el anhídrido ftaloilglutámico **22**, encontrando que eran mucho menos activos.

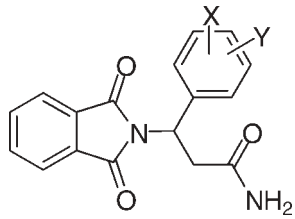


21



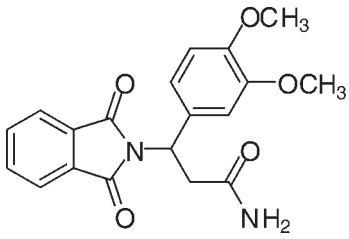
22

Conviene destacar que en el organismo, la hidrólisis de la talidomida ocurre tanto en el anillo de ftalimida como en el de glutarimida. Por lo tanto, y debido fundamentalmente al desconocimiento del mecanismo de acción de este fármaco, se ha llegado a postular que la talidomida podría actuar como un profármaco del agente causal de la actividad, por ejemplo, uno de sus productos de hidrólisis o metabolitos. G. W. Mulleret et al. prepararon una serie de homólogos, tomando como modelo los productos de hidrólisis del anillo de glutarimida (13). Así sintetizaron las ftalimidoalquilamidas **23** con un arilo en la posición 3:

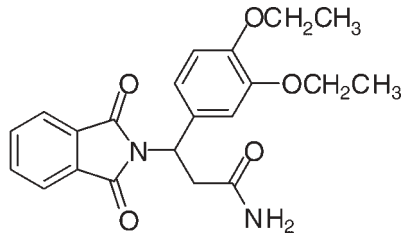


23

Dentro de la serie de β-(N-ftalimido)-β-arilamidas 23, las más activas fueron **24** y **25:**



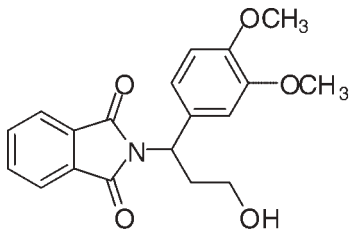
24



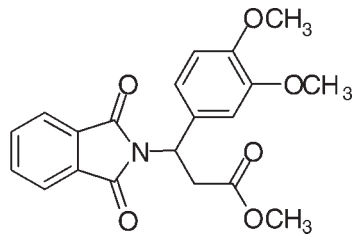
25

El compuesto **24** resultó ser unas quince veces más activo que la talidomida y, sustituyendo los grupos metóxilo por etóxilo **25**, consiguieron doblar la potencia del primero.

Cogiendo como modelo la amida **24** y sustituyendo el grupo amida por otras funciones, como ácido, amidas secundarias, alcohol y éster, encontraron un incremento de actividad en el caso del alcohol **26** y del éster **27** (unas cinco veces más para este último):

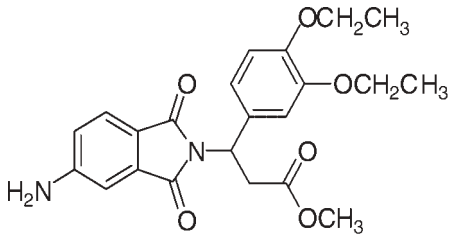


26

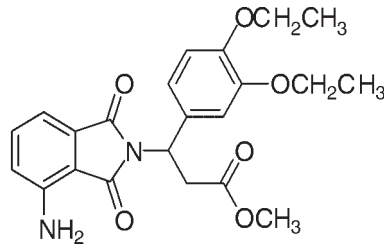


27

Tomando el éster **27** como modelo y funcionalizando el anillo de ftalimida con diversos grupos (nitro, amino, cloro, terc-butilo), encontraron un aumento de actividad (más de un orden de magnitud) para los compuestos con un grupo amino **28** y **29**; así llegaron a obtener valores de IC_{50} del orden submicromolar.



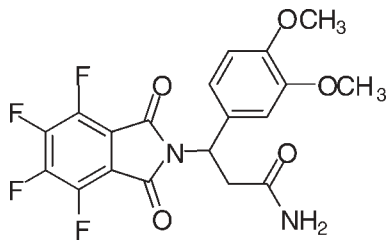
28



29

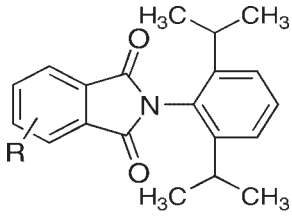
Todos los compuestos se probaron como mezclas racémicas, pero al no poseer el H lábil de la talidomida, se esperaría que fueran quiralmente estables y que *in vivo* la diferencia de teratogenicidad fuera notable. La toxicología de estos compuestos no ha sido publicada.

Respecto a la acción inmunomoduladora, en los últimos años se han sintetizado derivados de talidomida buscando aumentar la actividad inhibitoria de TNF-α. Liu et al. (28) sintetizaron un derivado tetrafluorosustituido de la amida **26,** dando lugar al compuesto **30**, cien veces más activo que el modelo. Aunque los derivados tetrafluorados tienen mayor citotoxicidad que la talidomida, la inhibición de TNF-α aparece a dosis mucho más bajas que las citotóxicas.



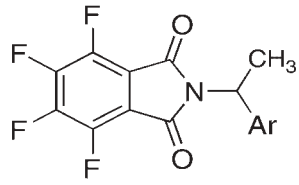
30

En el año 2002, Hashimoto publica una revisión (29) donde se describen algunas estructuras nuevas relacionadas **31** y **32**, todas ellas con el sistema de ftalimida, reivindicando una mejor actividad inhibitoria del TNF-α que la de la talidomida.



R = H, NO_2, NH_2, OH

31

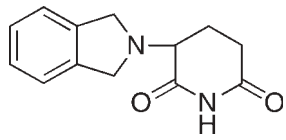


Ar = FENILO, 2-NAFTILO, CICLOHEXILO, 1-INDANILO

32

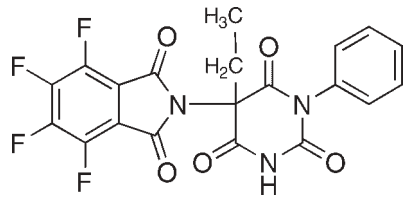
En la serie 32, las configuraciones R son inhibidoras del TNF-α en el test del OA, mientras que las S son estimulantes del mismo en el del TPA, lo que supone un resultado de gran interés en relación al diseño de nuevos homólogos.

Luzzio et al. han publicado recientemente la actividad antiangiogénica del homólogo de talidomida **33**, indicando que la actividad es relativamente débil, por lo que debe sufrir una bioactivación metabólica (30).



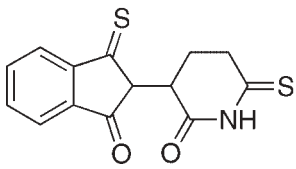
33

El ácido barbitúrico como homólogo del sistema de glutarimida, se ha utilizado con buenos resultados (31). Así, el compuesto **34**, con cuatro átomos de fluor en el grupo ftalimido, tiene una actividad superior a la de la talidomida como inhibidor del TNF-α, suprimiendo adicionalmente la expresión de interleucinas 6 y 10 en monocitos aislados, sin inducir proliferación de los mismos ni incremento en los niveles de cAMP por inhibición de la fosfodiesterasa-4.

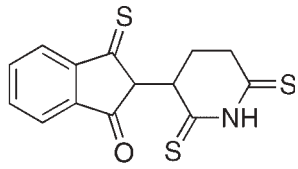


34

Recientemente se ha publicado (32) la estructura de algunos tioderivados de la talidomida, como **35** y **36**. Estos compuestos son también mejores inhibidores de la expresión de TNF-á.



35



36

CONCLUSIÓN

En este trabajo, que no pretende ser exhaustivo, pues se ha hecho una revisión desde el punto de vista didáctico, se ha intentado señalar la importancia de la talidomida, fármaco con aplicaciones terapéuticas de un gran interés en el terreno de la inmunomodulación y de la angiogénesis. Los resultados obtenidos en la clínica para el tratamiento de enfermedades como la lepra o el SIDA, hasta algunas formas de neoplasia, parecen iluminar un nuevo futuro para este compuesto que, si bien ha sido un maldito en la historia de la farmacia humana, es en la actualidad un «fármaco para perplejos» (33), del cual o de algunos de sus derivados se oirán nuevas aportaciones en el próximo futuro. El diseño de un medicamento con las mismas propiedades terapéuticas, pero sin efectos colaterales tóxicos, fundamentalmente la acción teratógena, es un desafío fascinante para la química farmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora E. Villacorta del CID de la Universidad San Pablo-CEU por su ayuda en la elaboración de la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

(1) KUNZ, W.; KELLER, H. y MUCKTER, H. (1956) Arzneimittel-Forsch 6, 426.
(2) KUNZ, W.; SNEADER, W. (1996) Drug Prototypes And Their Exploitation. J. WILEY, Chichester, Inglaterra.
(3) SHESKIN, J. (1965) *Clinical Pharmacol. Ther.* 6, 303.
(4) SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A. y KAPLAN, G. (1991) *J. Exp. Med.* 173, 699.
(5) NISHIMURA, K.; HASHIMOTO, Y. y IWASAKI, S. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 199-455.
(6) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 224, 426.
(7) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 226, 439.
(8) MOREIRA D'AMATO, R. J.; LOUGHNAN, M. S.; FLYNN, E. y FOLKMAN, J. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91,4082.
(9) D'AMATO, R. J.; LOUGHNAN, M. S.; FLYNN, E. y FOLKMAN, J. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91,4082.
(10) Thalomid®. Monografía número 1. Véase en www.celgene.com.
(11) JÖNSSON, N. A. (1972) *Acta Pharm. Suecica* 9, 543.
(12) KOCH, H. P. y CZEJKA, M. J. (1986) *Z. Naturforsch.* 41c, 1057.
(13) NEUBERT, R.; HINZ, N.; THIEL, R. y NEUBERT, D. (1996) *Life Sci.* 58, 295.
(14) MCCARTY, M. F. (1997) *Med. Hypoth.* 49, 123.
(15) SWERLICK, R. A.; BROWN, E. J.; YU, Y.; LEE, K. H.; MANOS, S. y LAWLEY J. T. (1992) *J. Invest. Dermatol.* 99, 715.
(16) BROOKS, P. C.; MONTGOMERY, A. M.; ROSENFELD, M.; REISFELD, R. A.; HU, T.; KLIER, G. y CHERESH, D. A. (1994) *Cell* 79, 1157.
(17) STEPHENS, T. D.; BUNDE, C. J. W. y FILLMORE, B. J. (2000) *Biochem. Pharmacol.* 59,1489.
(18) ASHBY, J. (1997) *Nature* 389, 118.
(19) BAUER, K. S.; DIXON, S. C. y FIGG, W. D. (1998) *Biochem. Pharmacol.* 55, 1827.
(20) MULLER, G. W.; CORRAL, L. G.; SHIRE, M. G.; WANG, H.; MOREIRA, A.; KAPLAND, G. y STIRLING D. I. (1996) *J. Med. Chem.* 39, 3238.
(21) ERIKSON, T.; BJORKMAN, S. ROTH, B.; FYGE, A. y HOGLUND, P. (1995) Chirality 7, 44.
(22) KOCH, H. y KOTLAND, J. *Monasts. Chem.* 9, 1649 (1966).
(23) JÖNSSON, N. A. *Acta Pharm Suecica* 8, 425 (1972). *ibid*, 8, 543 (1972).
(24) HELM, F.-CH.; FRANKUS, E.; FRIDERICHS, E.; GRAUDUMS, I. y FLOHÉ, L. (1981) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31, 941.

(25) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 226, 439.
(26) EGER, K.; JALALIAN, M.; VERSPOHL E. J. y LÜPKE N.-P. (1990) *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* 40, 1073 y referencias citadas en el mismo.
(27) NIWAYAMA, S.; TURK, B. E. y LIU, J. O. (1996). *Med.* 39, 3044.
(28) HASHIMOTO, Y. (2002) *Biorg. Med. Chem.* 10, 461.
(29) LUZZIO, F. A.; MAYOROV, A. V.; NG, S. S.; KRUGER, E. A. y FIG., W. D. (2003) *J. Med. Chem.* 46, 3793.
(30) THIELE, A., BANG, R., GUTSCHOW, M., ROSSOL, M., LOOS, S., EGER, K., TIEGS, G. y HAUSCHILDT (2002) *Eur. J. Pharmacol.* 453, 325.
(31) XIAOXIANG, Z.; GIORDANO, G.; YU, Q.-S.; HOLLOWAY, H. W.; PERRY, T. A.; LAHIRI, D. K.; BROSSI, A. y GREIG, N. H. (2003) *J. Med. Chem.* DOI: 10.1021/jm03-0152f.
(32) MONGE, A. Comunicación personal.

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 905-931

Revisión

Eje cerebro-intestinal: orexinas [*]

ANA MARÍA PASCUAL-LEONE PASCUAL
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

El control de la conducta de comer o, lo que es lo mismo, el cierre o apertura del apetito, se realiza a nivel cerebral, y parece producirse por dos vías. Una de ellas permite la estabilidad del tejido graso periférico a largo plazo, ya que establece un equilibrio entre calorías ingeridas y energía gastada. En este proceso la hormona leptina, secretada por los adipocitos del tejido graso, o la insulina del páncreas, las cuales llegan al cerebro desde la periferia, tienen un papel fundamental. La otra vía regula la apertura del apetito a corto plazo en la iniciación y terminación de la ingesta, y el recientemente establecido eje peptinérgico cerebro-intestinal tiene un papel central.

Las orexinas, descubiertas en 1998 y secretadas en el hipotálamo lateral, así como en neuronas y células secretoras del intestino, estómago y páncreas, parecen tener un papel integrador de ambas vías, ya que están implicadas en el transporte al cerebro de las respuestas intestinales.

Palabras clave: Balance energético.— Eje cerebro-intestinal.— Orexinas.

ABSTRACT

Brain-intestines axis: orexins

The control of feeding behaviour or, in other words, onset and ending of appetite, takes place at brain level in two different pathways. One of the pathways ensures a long term stability of the peripheric adipose tissue throughout a balance between caloric intake and energy expenditure. There are two hormones that may

[*] Conferencia impartida el 13 de mayo de 2004.

access brain tissue from blood and play a crucial role in this process, leptin, secreted by adipocytes from the white adipose tissue, and insulin, secreted by the endocrine pancreas. The other pathway regulates the short term onset of appetite and end of food intake and, on this pathway, the recently reported peptinergic brain-intestines axis plays a central role.

Orexins, first reported in 1998 and secreted by the lateral hypothalamus, neurons and secretory cells from intestines, stomach and pancreas, seem to play a role in the integration of both pathway since they are involved in transferring the intestinal responses to the brain.

Keys words: Energy balance.— Brain-intestines axis.— Orexins.

EXTENSIVE ABSTRACT

The control of feeding behaviour or, in other words, onset and ending of appetite, takes place at brain level in two different pathways. One of the pathways ensures a long term stability of the peripheric adipose tissue throughout a balance between caloric intake and energy expenditure. There are two hormones that may access brain tissue from blood and play a crucial role in this process, leptin, secreted by adipocytes from the white adipose tissue, and insulin, secreted by the endocrine pancreas. The other pathway regulates the short term onset of appetite and end of food intake and, on this pathway, the recently reported peptinergic brain-intestines axis plays a central role.

Orexins, first reported in 1998 and secreted by the lateral hypothalamus, neurons and secretory cells from intestines, stomach and páncreas, seem to play a role in the integration of both pathways since they are involved in transferring the intestinal responses to the brain. These responses, both hormonal and mechanical, are generated by the enteric nervous system to face changes in pH, peristaltism and composition of the digestive mass. Furthermore, brain orexins seem to regulate important homeostatic processes such as the sleep/awake rhythm and energy homeostasis. Orexins may exert these actions because, although they are secreted in restricted brain areas (perifornical, lateral and dorsal hypothalamus) the proyections of the nervous axons are very extended to very different parts of the neuroaxis, such as olfatory bulbs, cerebral cortex, anterior and posterior hypothalamus, brainstem and all levels of the spinal cord. Short term control of appetite seems to be the most primitive system conserved through evolution; orexin structure is similar in amphibian than in mammals. However, its high degree of conservation seems the result of their fundamental role in the integration of important homeostatic processes for the organic balance.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la regulación en los mamíferos del balance energético ha conducido en los últimos años al establecimiento, a nivel cerebral, de un sistema adispostático, a largo plazo, el cual permite conservar estable, durante largos períodos de tiempo, la materia grasa periférica y el peso corporal. El estudio de la regulación de la homeostasis energética, que ha estado siempre unido al estudio de la obesidad patológica, llevó a descubrir la existencia de los núcleos hipotalámicos implicados en la apertura y cierre del apetito, así como al descubrimiento de redes neuronales secretoras de sustancias *orexigénicas* que abren el apetito de forma dosis-respuesta una vez inyectadas, o sustancias *anorexigénicas*, que cierran el apetito. Estas sustancias son, fundamentalmente, secretadas en el núcleo arcuato hipotalámico. Y, finalmente, estos estudios condujeron, en 1994, al descubrimiento de una hormona, la leptina, que es el producto del gen *ob* de los adipocitos del tejido graso. Sus receptores específicos, así como los de la insulina, están ampliamente distribuidos en el núcleo arcuato hipotalámico al cual llega la leptina, o la insulina, desde la periferia, por transcitosis o por líquido cefalorraquídeo.

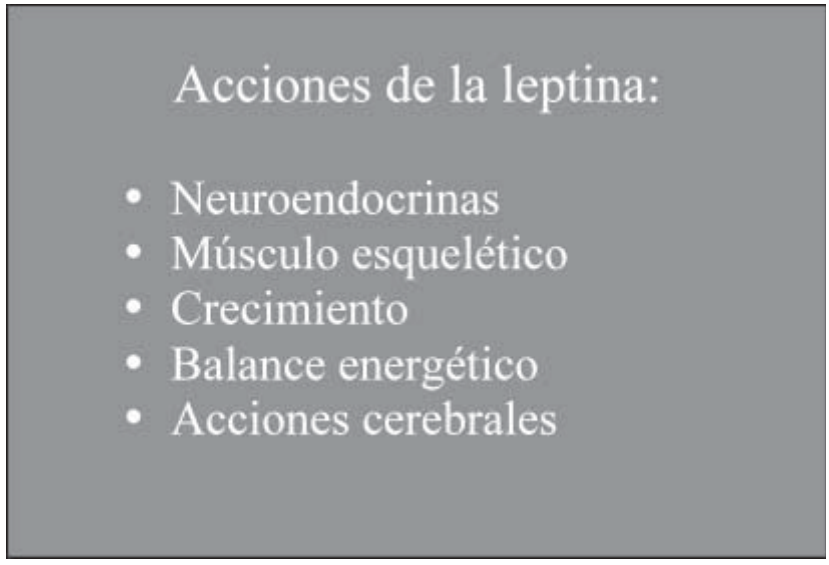
La leptina y la insulina tienen una gran correlación positiva, y ambas ocupan un lugar central en las regulaciones cerebrales del balance energético a largo plazo. La leptina guarda, a su vez, una alta correlación positiva con la materia grasa periférica, así que su llegada en cantidad alta al cerebro le comunica un estado de saciedad, anorexigénico, estimulando mecanismos y rutas cerebrales que cierran el apetito. De todo ello hablamos el año pasado (1). También expusimos que, en principio, se pensó que la leptina era la hormona antiobesidad, pero actualmente es conocido que no puede ser utilizada como tal por sus muchas acciones, las cuales han sido descubiertas los últimos años. Dichas acciones están sintetizadas en la Tabla 1. Además, también es conocido el hecho de que los obesos que tienen mucha leptina circulante, porque tienen mucha materia grasa, presentan resistencia a ella.

Sin embargo, el descubrimiento de la leptina ha venido a aclarar cómo llega el cerebro a tener conocimiento de la situación periférica, y según ello abre o cierra el apetito en colaboración con sustancias orexigénicas o anorexigénicas secretadas en el hipotálamo (1).

Pero en dicha exposición anterior obviamos hablar de todos los neuropéptidos intestinales que también se habían descubierto, segregados en el intestino y regulados por la ingesta. Dicho más sintéticamente, no nos referimos al que ha sido bautizado en los últimos años (1999-2000), como el *eje peptinérgico cerebro-intestinal*. Movidos por razones de no alargar la exposición y, en parte, por querer esperar a las últimas publicaciones producidas en su mayor parte a partir del año 2000.

2. EJE CEREBRO-INTESTINAL

TABLA 1. *Resumen de las acciones de la leptina sobre hipotálamo hipofisotropo (neuroendocrinas), músculo esquelético, crecimiento en etapas inmaduras, balance energético y acciones en el desarrollo regulando proteínas cerebrales*



Por espacio de cuarenta años hemos venido encontrando neuropéptidos que se encuentran en el hipotálamo, y que también son secretados por el intestino, como la galanina, la colecistoquinina, el péptido Y (NPY), las β-endorfinas o, incluso, algunos neurotransmisores cerebrales, como el glutamato. Se comenzó a saber que muchos de ellos parecían implicados en la regulación del balance energético.

Estos descubrimientos, junto a los estudios realizados por la necesidad clínica de poseer tratamientos eficaces para tratar la obesidad patológica, han llevado al establecimiento del eje peptinérgico cerebro-intestinal.

La obesidad patológica es un factor de riesgo para la diabetes, alteraciones cardiovasculares o incluso neoplasias, pero los tratamientos específicos son, muchas veces, bastante ineficaces. Descubiertos los neuropéptidos orexigénicos, que abren el apetito, se pensó en que su bloqueo podría utilizarse como terapéutica eficaz para la obesidad, pero pronto se vio que no era posible. Los péptidos orexigénicos son muchos y trabajan colaborativamente; bloqueado uno siempre hay otra secreción orexigénica para suplirle abriendo el apetito porque existe una verdadera protección biológica para que los organismos no dejen de comer y puedan mantener sus reservas grasas. Los ratones que no expresan neuropéptido Y (NPY), el más fisiológico y potente orexigénico (ratones *NPY knockout*), comen menos, pero comen, porque segregan más galanina. Lo contrario sucede con los anorexigénicos cuya abolición, o falta de expresión, conduce irremisiblemente a la apertura descontrolada del apetito y a la obesidad (1).

Así pues, el bloqueo de neuropéptidos orexigénicos no puede ser utilizado para controlar la obesidad. Las dietas estrictas controlan el peso, pero al reducirse la materia grasa se reduce también la leptina circulante, y entonces se abre desmedidamente el apetito; con lo cual estos enfermos recuperan rápidamente el peso perdido. No obstante, la clínica denuncia éxitos de tratamiento con operaciones quirúrgicas en las cuales se reduce el estómago, o se hacen determinadas estrategias para reducir la absorción y toma de alimentos. Estas operaciones, que tienen un elevado riesgo de mortalidad, sí que permiten a los enfermos, cuando sobreviven a ellas, mantener, bajo el peso durante largos períodos de tiempo. Ello hizo pensar que quizá se producía en el intestino operado alguna alteración que propiciaba la hipersecreción de péptidos anorexigénicos. Con esta idea se comenzaron a estudiar atentamente las secreciones intestinales implicadas en el balance energético, de las cuales se conocían muchas ya, como la colecistoquinina, anoréxico, o la ghrelina estomacal, orexigénico. Estos estudios han llevado estos últimos años al estudio de un neuropéptido, el llamado YY3-36 o PYY (2), que es secretado

postprandialmente por células llamadas L que se encuentran en el intestino distal y el colon. Este péptido es un poderoso anorexigénico (3) que, además, aumenta su secreción intestinal en pacientes obesos operados (4) (5).

Recientemente, en 2003, se ha publicado un trabajo realizado en humano, en una población de personas gruesas, y otra de delgadas, en los cuales se infunde durante 90 minutos PYY o salino a la población que actúa de control (6) . Al cabo de 2 o de 24 horas se les da comida en igual calidad y cantidad a todos, y se miden las calorías ingeridas. Y tanto las poblaciones obesas como los delgados reducen su ingesta en un 30 por 100 aproximadamente con respecto a la población control y, además, ello se produce en ambas poblaciones, tanto después de dos horas de infusión como después de 24 horas, lo cual señala, por una parte, la eficacia del PYY como anorexigénico en obesos y delgados, y también que ambas poblaciones no parecen presentar resistencia al péptido, ya que el efecto se mantiene a las 24 horas (Fig. 1). También se vio que los picos de secreción de PYY en los obesos, después de comer, eran siempre más reducidos que los correspondientes a la población delgada, y, además, los obesos tenían reducida la secreción de PYY basal (Fig. 2). Lo cual apunta a que la mala secreción de PYY pueda ser una de las causas de la tendencia a la obesidad, pero, sobre todo, aunque sean experimentos incipientes que habrá que ratificar, parece abrirse una esperanza a un tratamiento conveniente y poco invasivo para la obesidad patológica. Aunque para su utilización habrá también que conocer si, con más tiempo de tratamiento, produce el PYY resistencias.

En el mismo trabajo se estudia la posibilidad de que el PYY produzca sus efectos de cierre del apetito, inhibiendo la secreción de otros péptidos gástricos como la ghrelina, que es conocida como poderoso orexigénico (7) (8). Y encontraron que, en efecto, existe una regulación a la baja de dicho péptido, aunque posteriormente (9) se ha encontrado el PYY en cerebro, y se cree que actúa inhibiendo el neuropéptido Y, es decir, que ejerce su acción cerebral por la misma ruta que la leptina inhibe, en cerebro, el apetito (1) (9).

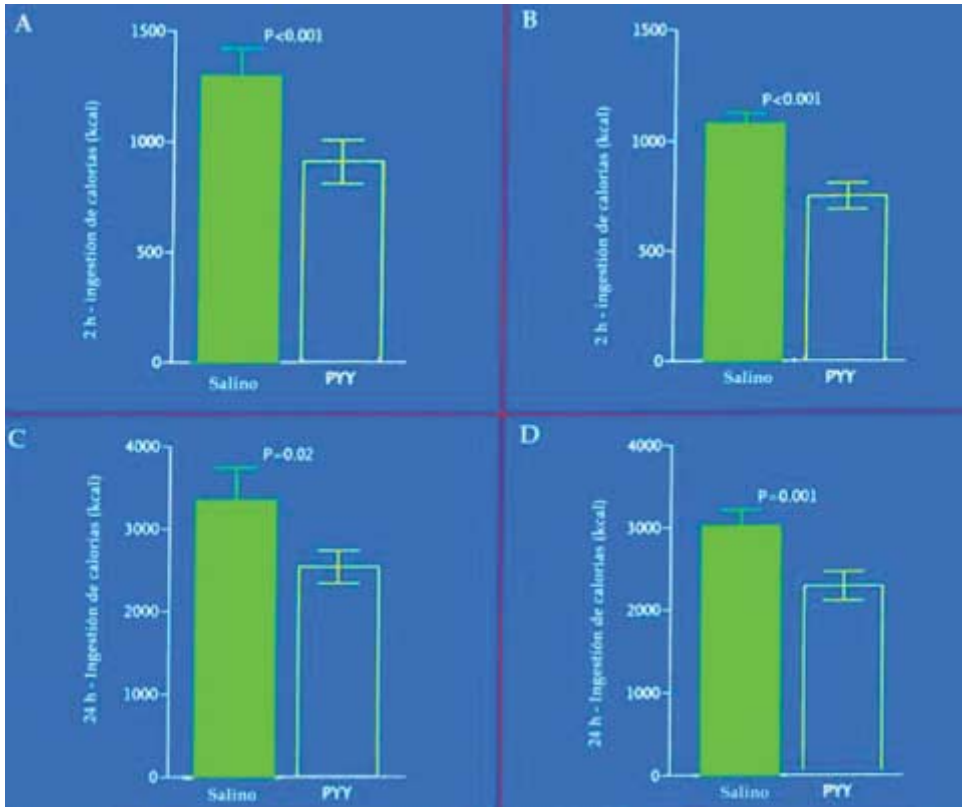


FIGURA 1. *Gráfica extractada del trabajo de Batterham RI et al. (6) A, C, población obesa; B, D, población delgada. Poblaciones humanas infundidas con PYY o con salino «A 2 h. (A, B) y A 24 h. (C, D)». En ordenadas calorías ingeridas (ver texto).*

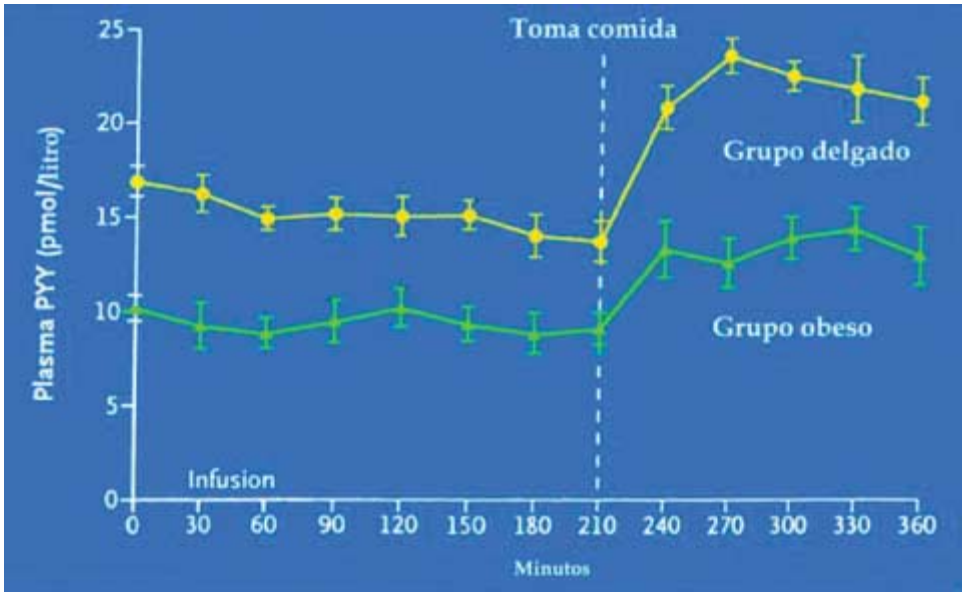


FIGURA 2. *Gráfica extractada del trabajo de Batterham RI et al. (6). Infusión de PYY a poblaciones humanas obesas y delgadas. Los obesos presentan siempre niveles plasmáticos de PYY disminuidos frente a los delgados (ver texto).*

La primera pregunta que surge es ¿cómo llega este péptido PYY a nivel cerebral? (3) Para comprender cómo el intestino «habla» al cerebro, que se han preguntado muchos investigadores, hay que analizar las características especiales del sistema nervioso del tracto gastrointestinal, o, mejor dicho, del sistema nervioso entérico. El sistema nervioso entérico es el único sistema nervioso periférico capaz de elaborar y mediar repuestas y reflejos propios. Estos reflejos intestinales pueden ser secretores o peristálticos. Embebidos en las fibras musculares lisas y glandulares del sistema gastrointestinal existen microcircuitos de neuronas aferentes vagales, interneuronas, o neuronas motoras, capaces de elaborar respuestas humorales o mecánicas, respondiendo a cambios de pH, tonicidad o, también, a la propia composición del bolo alimenticio. Las paredes del intestino están tapizadas de microvilli que «gusta» el bolo alimenticio y analiza la composición de éste en glucosa, aminoácidos o lípidos. Las células secretoras del intestino son glucosensibles y reaccionan a la falta de glucosa ingerida. Y estas fibras aferentes vagales proyectan las sensaciones intestinales al complejo vagal posterior del cerebro (10).

Podemos establecer que existe un control del apetito que, a largo plazo, está estabilizando, en los mamíferos, la masa grasa y el peso corporal, y que es liderado por la insulina y por la hormona lipostática leptina que llegan de la periferia al cerebro (1). Pero a corto plazo, y con mayor rapidez, existe un eje cerebro-intestinal que está respondiendo a necesidades inmediatas, denunciadas en el intestino, y que provocan respuestas cerebrales en el inicio y el fin de la conducta de comer.

En 1998 se descubrieron las orexinas, neuropéptidos que dosis-respuesta abren el apetito (ορεξις apetito) y, que como vamos a exponer, parecen tener un papel integrador muy importante en este eje o axis cerebro-intestinal del cual hemos estado hablando.

3. OREXINAS

3.1. Descubrimiento y estructura

En 1998, Sakurai extractó las orexinas de los picos obtenidos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en extractos cerebrales (11) (12). Obtuvo dos péptidos, la orexina A y la orexina B. La primera tiene 33 aminoácidos y la B 29. Y tienen una similitud entre ellos del 46 por 100. La A tiene 3.562 Da (daltons) y la B 2.937 Da. Ambas presentan residuos N-piroglutamil-C amida, y la orexina A tiene dos intracadenas unidas por puentes disulfuro que no se encuentran en la B. Actualmente se han clonado en un anfibio el *Xenopus Laevis*, y se sabe que su estructura se ha conservado a través de la evolución. En todas las especies existe una gran similitud estructural en sus orexinas. Un solo gen, con dos exones y un intron, codifica la pre-proorexina con 130 ó 131 residuos que luego se degradan a orexina A y B. También en 1998, Lecea (13), partiendo de extractos de hipotálamo, y con otra metodología, llegó a dos péptidos que llamó hipocretina A y B y que actualmente están identificados a las orexinas A y B.

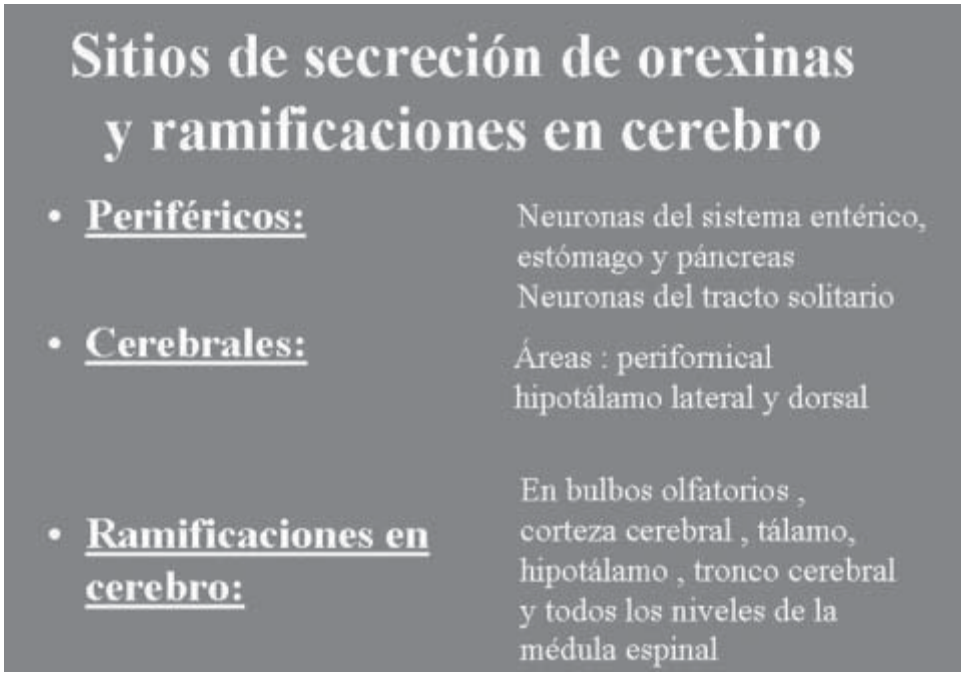
Sakurai identificó también sus receptores específicos que los llamó OX1R y OX2R. Pronto se localizó la secreción de orexinas cerebrales en el hipotálamo lateral, cuya destrucción era conocido que

provocaba anorexia y por ello había sido llamado «centro del hambre». Por ello, Sakurai imaginó que dichos péptidos estarían implicados en el balance energético y los inyectó intracerebralmente a roedores. Viendo que provocaban apertura del apetito, les llamó orexinas (apetito en griego). Lecea pensó que sus hipocretinas solamente eran secretados en el hipotálamo y que su estructura se parecía a la secretina del estómago, por ello les llamo así. El receptor OX1 es selectivo para la orexina A y, como veremos, está implicado en el control del balance energético, en la apertura del apetito, mientras que no parece estarlo el OX2. Este OX2 no parece selectivo para ninguna de las dos orexinas, aunque podría estar implicado en el control sueño/vigilia, puesto que perros con mutación de este receptor son narcolépticos aunque comen normalmente (14).

3.2. Secreción de orexinas

Por métodos de inmunoradiactividad o inmunohistoquímicos utilizando anticuerpos marcados con isótopos radiactivos, se han identificado los lugares cerebrales en donde están ubicadas las neuronas que secretan orexinas, y se ha visto que son áreas cerebrales muy restrictivas y muy pequeñas, fundamentalmente son el hipotálamo lateral y áreas perifornicales y dorsales del hipotálamo. Sin embargo, se ha comprobado que dichas neuronas se proyectan a zonas muy extensas y muy funcionales del cerebro. Sus proyecciones se extienden por prácticamente todo el neuroaxis (Fig. 3) (3): bulbos olfatorios, amigdala, septum, tálamo, hipotálamo anterior y posterior, mesencéfalo y tronco cerebral, así como a cualquier nivel de la médula espinal. Concretamente se proyectan, pues, a núcleos cerebrales muy importantes en la regulación de la nutrición, del control sueño/vigilia, de la homeostasis neuroendocrina o del sistema nervioso autónomo (Fig. 4) (3) (15). Estas proyecciones están favorecidas por la situación del hipotálamo lateral, que es donde más extensamente se encuentran ubicadas las neuronas orexigénicas. Todo ello se ha establecido utilizando marcadores neuronales inmunohistoquímicos de actividad neuronal como el Fos que se expresa en neuronas excitadas, lo cual ha permitido mostrar la expresión del marcador en situaciones en que se están expresando orexinas en dichos núcleos cerebrales.

TABLA 2. *Sitios de secreción de orexinas y ramificaciones en cerebro*



Con estas estrategias, se han encontrado también neuronas orexigénicas en la periferia (10), concretamente en el estómago, en el intestino y en el páncreas (16), si bien en este último lo que se encuentran son proyecciones de neuronas ubicadas en el estómago y en el intestino (Tabla 2). Todo ello ha hecho plantearse el estudio de la función de las orexinas y sus acciones a nivel periférico y cerebral.

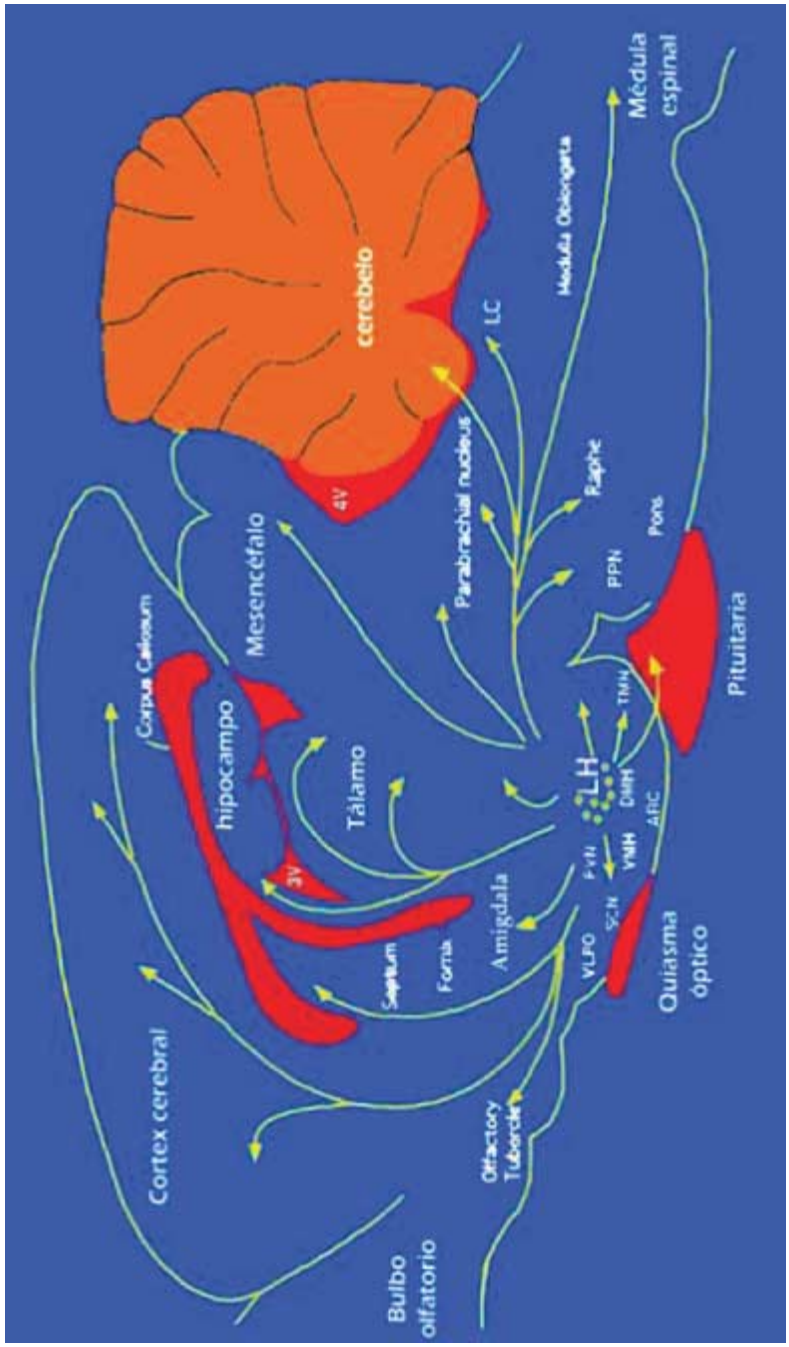


Figura 3. *Gráfica inspirada en el trabajo de Korner J. y Leibel RI (3). Las flechas indican la gran proyección de las fibras nerviosas de las neuronas orexigénicas (puntos en gráfica) desde el hipotálamo lateral LH a prácticamente en todo el neuroaxis.*

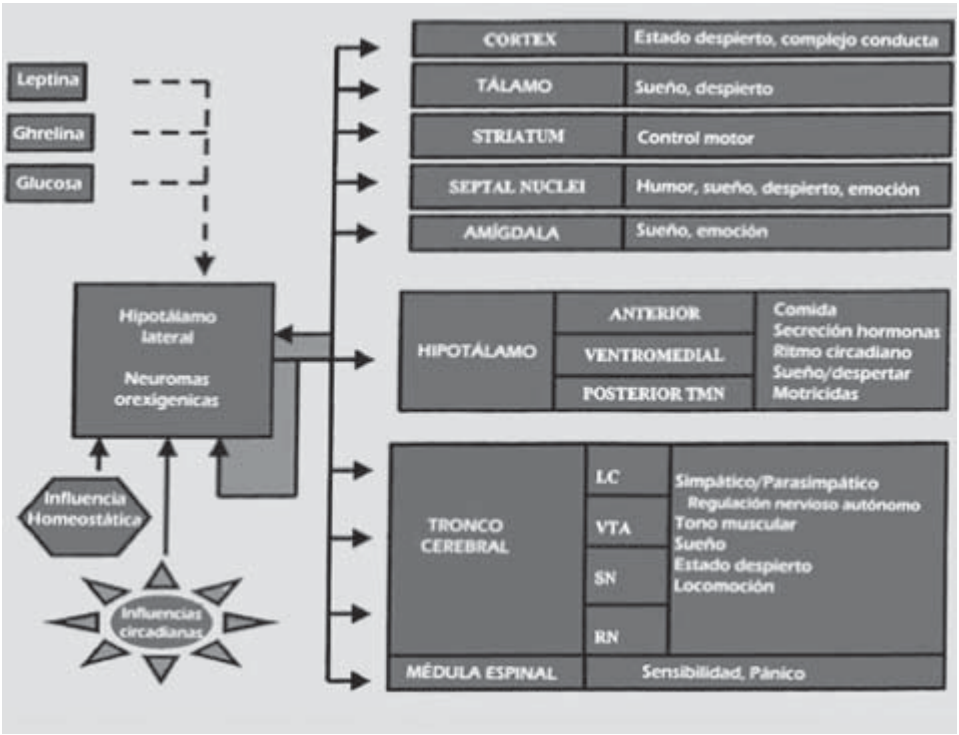


FIGURA 4. *Esquema sintetizado según Taheri S. et al. (15). En la parte derecha de las flechas se indican las proyecciones de las neuronas orexigénicas a la corteza cerebral, hipotálamo, tronco y médula cerebrales; áreas responsables de las funciones que se señalan a su derecha. En la parte izquierda se esquematizan con flechas dirigidas al hipotálamo lateral (LH) las secreciones, metabolitos e influencias que regulan en LH la secreción de orexinas SN = sustancia negra, LC = locus caeruleus, VTA = área ventral tegmental.*

3.3. Acciones de las orexinas

3.3.1. *Acciones periféricas*

Aunque el descubrimiento de neuronas orexigénicas a nivel periférico intestinal se ha producido después de su hallazgo cerebral, vamos a comenzar por relatar lo que se conoce de sus acciones periféricas, puesto que ello aclara cuestiones importantes del eje cerebro-intestinal del que venimos hablando. Las acciones conocidas de las orexinas están resumidas en la Tabla 3.

TABLA 3. *Acciones de las orexinas*

Acciones de las orexinas	
• Periféricas:	A)Transmisión al complejo dorso vagal del cerebro las excitaciones mecánicas y humorales del intestino b) Modulación insulina en páncreas
• Cerebrales: (en situación de hipoglucemia)	a) Activan el estado de vigilia con excitación motora b) Apertura del apetito

Cuando hablábamos del eje cerebro-intestinal, hemos dicho que, debido a sus características, el sistema nervioso entérico elabora respuestas humorales o peristálticas a cambios de pH, tonicidad o por la propia composición del bolo alimenticio (17), y que estas respuestas parecen llegar al cerebro integrándose en las mismas rutas

cerebrales por las cuales la leptina abre o cierra el apetito) (1). Para ello dichas sensaciones son transportadas a través de neuronas aferentes vagales al núcleo dorsal vagal posterior del cerebro (18). Pues bien, las fibras nerviosas de los núcleos del tracto solitario, que nacen en el hipotálamo lateral, juegan un papel importante en dicho transporte (19) y en dichos núcleos del tracto solitario, en esas neuronas, se ha encontrado expresión de orexinas, concretamente inmunoreactividad de orexina A (3) (20).

Con lo cual tenemos unos neuropéptidos, las orexinas, que se secretan en el intestino y en el estómago y además hallamos que las áreas con mayor actividad citoquímica en cerebro para orexina A, B y sus receptores OX1 y 2 son: núcleo arcuato, paraventricular, tálamo, *locus caeruleus,* así como núcleos del tracto solitario, núcleo dorsal motor del vago y supraquiásmico (20) (Figs. 3 y 4), áreas muchas de ellas, como el núcleo arcuato, implicadas en el control del balance energético a largo plazo (1). Pero, además, neuronas aferentes vagales y primarias de la médula espinal, neuronas entéricas y células endocrinas del intestino y páncreas muestran inmunoreactividad para orexinas y sus receptores (10). Y se ha visto que las orexinas excitan a neuronas secretoras en el intestino del cobaya y son capaces de modular la motilidad gastrica y modular en el páncreas la secreción de hormonas, por todo ello se cree que tienen un papel integrador en la regulación del balance energético que efectúa este eje cerebro-intestinal. Las orexinas parecen ser las encargadas de transportar al cerebro las sensaciones intestinales a través de los núcleos del tracto solitario (10).

El hallazgo de las orexinas está siendo muy importante para aclarar el papel jugado por este eje cerebro-intestinal que modula la apertura y cierre del apetito a corto plazo. En dicho axis las orexinas parecen mostrar una función integradora de la regulación del balance energético a nivel cerebral de ambos procesos; a largo plazo, descubierto antes y protagonizado por la leptina, y a corto plazo, efectuado por neuropéptidos intestinales, cuyas rutas cerebrales confluyen y son similares en el hipotálamo (9).

3.1.1.2. Acciones de las orexinas en el páncreas

Hay que destacar entre las acciones periféricas de las orexinas, que se han encontrado orexinas inmunoreactivas en las células β del páncreas (17) y que perfundiendo el páncreas de rata con orexina A y B la primera provoca secreción de insulina (21). También hay experimentos incipientes que indican que se expresan las orexinas en células α del páncreas y que en situación de hipoglucemia parecen secretar glucagon. Estos primeros hallazgos aclaran por qué las orexinas se han encontrado implicadas en trastornos metabólicos.

Si resumimos lo concerniente al eje cerebro-intestinal diremos que neuronas aferentes vagales de la médula espinal, neuronas entéricas y células endocrinas del intestino y páncreas tienen inmunoradiactividad para orexinas y sus receptores. Ello explica su papel integrador de respuestas intestinales, modulando y estimulando corrientes eléctricas en las sinapsis de neuronas secretoras intestinales, y siendo capaces de estimular la motilidad del colon. En el ayuno aumentan las orexinas en el intestino, mostrando una respuesta funcional al estado nutritivo en las células intestinales. En el axis cerebro-intestinal las orexinas parecen actuar de mediadoras dando cuenta al cerebro de la situación alimenticia en el intestino a través de las neuronas aferentes vagales del núcleo solitario (10) (3).

3.3.2. *Acciones cerebrales de las orexinas*

En el cerebro la gran proyección que existe de las neuronas orexigénicas del hipotálamo lateral a tan variadas áreas del neuroaxis (Fig. 3), que ya hemos mencionado, indica que las orexinas pueden modular una gran variedad de sistemas, incluidos, por supuesto, los referentes, en el núcleo arcuato, a la toma de alimentos (1). Pero, además, pronto se vio que las lesiones en el hipotálamo lateral provocaban, además de anorexia, alteraciones graves en la proporción sueño/vigilia de los animales. Las acciones fundamentales de las orexinas a nivel cerebral son, pues, la regulación sueño/vigilia y la apertura del apetito. En el hipotálamo lateral se segregan orexinas en situación de ayuno; sus neuronas responden rápidamente, secretando orexinas, a situaciones de hipoglucemia (10) (3).

Antes de pasar a explicar las acciones de las orexinas a nivel cerebral (Tabla 3) conviene aclarar que ambas acciones, mantenimiento del balance energético y de la proporción sueño/vigilia, son acciones complementaras en los mamíferos. Ambas cuestiones son procesos autónomos, pero los dos están implicados en el mantenimiento global de la homeostasis orgánica y además son interdependientes. El acto de comer requiere vigilia y se realiza siempre en estado de vigilia.

Las orexinas en el cerebro regulan ambos apetito y vigilia, como vamos a ver, y ello ya señala que dichos peptidos pueden tener un papel integrador cerebral de estos dos procesos homeostáticos (3). Se puede decir que la regulación sueño/vigilia es crítico para un eficiente mantenimiento de la homeostasis energética.

3.3.2.1. Regulación de la proporción sueño/vigilia

Los estudios de sueño en mamíferos han caracterizado el estado de vigilia por la no aparición del movimiento rápido de los ojos y de las ondas REM, así como el sueño está caracterizado por la aparición del rápido movimiento de ojos y de las ondas REM en el electroencefalograma.

Los primeros experimentos mostraron que la excitación eléctrica del hipotálamo lateral (LHA) producía vigilia, y la destrucción de sus neuronas, soñoliencia y falta de atención (22) (23) (24). El Fos es un marcador inmunocitoquímico de actividad neuronal, como hemos dicho, por tanto se expresa en neuronas excitadas. Y en estudios de sueño se vio, en las neuronas orexigenicas del hipotálamo lateral (LHA), inmunoreactinidad de Fos en estado de vigilia, y no en estado de sueño. En el primer caso con no aparición de ondas REM, y con aparición de ellas en estado de sueño (25). En estos estudios también se mostró que las neuronas orexigénicas, en cuanto a la regulación de la vigilia, están bajo control circadiano, guardando una relación temporal en el día aun cuando se sitúen los animales en completa oscuridad. Además, la expresión de Fos es también incrementada en el LHA cuando la vigilia se fuerza con drogas como anfetaminas o cuando se produce una reducción de sueño moderado (25) (26). La administración de orexina A en roedores incrementa

la vigilia de forma dosis-dependiente, promoviendo la no aparición de ondas REM en el electroencefalograma (27), lo cual muestra un papel causal de las orexinas en la regulación del sueño/vigilia.

El ratón que no expresa orexinas (*raton knockout orexins*) muestra un fenotipo igual a la narcolepsia humana y también lo presentan perros que tienen una mutación en el receptor OX2 (14).

La narcolepsia es una debilitante enfermedad neurológica que se prolonga durante toda la vida, y que se caracteriza por repentinos y súbitos ataques de sueño durante el período de vigilia. La base fisiologica de la sintomatología es la irrupción de ondas REM en períodos de vigilia (15). En la narcolepsia se producen ataques de cataplegia con debilitamiento muscular total o parcial, con caídas al suelo por debilitamiento del músculo esquelético bilateral, y sin perder la conciencia (28). En humano, la narcolepsia no es familiar, y envuelve factores ambientales incidiendo sobre una base genética susceptible a la enfermedad (29). En esta dolencia existen alteraciones en las señales que emiten los receptores de las orexinas cuando son activados en el cerebro y las orexinas, a veces, no se detectan en el líquido cefalorraquídeo (30). También algunos autores han encontrado una ausencia de orexinas cerebrales en narcolépticos humanos (31).

Los ataques de cataplegia se producen muchas veces en los narcolépticos por emociones como la risa, y ello llevó al conocimiento de que las neuronas orexigénicas están implicadas en las respuestas fisiológicas asociadas a las emociones. En efecto, se han encontrado proyecciones de neuronas orexigénicas en centros como el sistema límbico, área dopaminérgica ventral, y centros colinérgicos del telencéfalo. Todos ellos son áreas implicadas en la respuesta a las emociones, y muchas de ellas están englobadas en el sistema activador cortical ascendente (ACAS), que comprende núcleos histamínicos como el tuberomamilar (TMN), noradrenérgicos como el *locus caeruleus* (LC), o serotoninérgicos y colinérgicos (Fig. 3 y Fig. 4). Por ello, las proyecciones de neuronas orexigénicas a estas áreas (20) facilita la compresión de cómo las orexinas pueden estar implicadas en promover el estado de vigilia y modular las repuestas a las emociones. Pero, además, las conexiones de las neuronas orexigénicas con el área ventrolateral preóptica (VLPQ), que se cree es la responsable en el cerebro de regular la transición de ondas no-REM a REM ratifica la causa por la cual las orexinas provocan el estado de vigilia.

Los roedores que comen por la noche muestran también una gran actividad motora unida a su estado de vigilia y, muchas veces, emiten un gruñido que es síntoma de estress, no de ansiedad. Las inyecciones de orexinas estimulan dicho gruñido, pero si se les ha dado previamente a los animales antagonistas del CRH (hormona hipotalámica del axis corticosuprarenal) no lo estimulan, lo cual muestra la asociación que existe entre las rutas orexigénicas y el hipotálamo neuroendocrino (Fig. 4) y, además, que las orexinas al provocar estrés están actuando de forma clásica, a través del axis corticosuprarrenal. La hiperactividad se suprime en los roedores dando antagonistas dopaminérgicos, que bloquean la secreción de dopamina, la cual, sin duda, se secreta, en caso de hiperactividad provocada por dosis de orexinas, por las conexiones que tienen las neuronas orexigénicas con el centro dopaminérgico ventral, que es clásicamente responsable de la excitación motora (3). Por tanto, todas estas acciones interrrelacionadas con el estrés, con las emociones, o con la regulación de la proporción sueño/vigilia las realizan las orexinas por las proyecciones de sus neuronas a los centros corticales del cerebro encargados de regularlas, y en el caso del estrés a través de sus conexiones con el hipotálamo hipofisótropo (Fig. 4). También se ha encontrado que neuronas que controlan las respuestas cardiovasculares a la emoción se encuentran en el hipotálamo lateral donde se hallan las neuronas orexigénicas cerebrales (3).

3.3.2.2. Regulación por las orexinas de la homeostasis energética

Sakurai, después del descubrimiento de las orexinas, ensayó y demostró que inyecciones intracerebroventriculares de orexina A o B producen aumento de ingesta (32), y que la A es mucho más potente en dicha acción. Esta mayor potencia de acción de la orexina A puede ser debida a varias razones. Quizá a que se une a ambos receptores OX1 y 2, o a que su puente disulfuro la proteja de la proteolisis o también porque la B está menos extendida en núcleo arcuato y paraventricular hipotalámicos que la A. Yamada (33) inyectó anticuerpos antiorexina a ratas ayunadas y vio que no se producía la apertura del apetito, y lo mismo sucedía si inyectaba anticuerpos antireceptor OX1. Estos resultados mostraron que la orexina A y el receptor de OX1 están implicados en la regulación

fisiológica de la comida normal. No ocurre lo mismo con el receptor OX2, ya que perros narcolépticos, los cuales presentan mutación de dicho receptor 2, no tienen alterada la toma de alimentos (14).

La apertura del apetito, que se produce en roedores en período de vigilia, no aumenta, durante la vigilia, si se inyectan dosis supletorias de orexina, ya que cuando la acción de las orexinas en la conducta de comer está ejerciéndose al máximo, como sucede en período de vigilia, el apetito no aumenta más por nuevas dosis. Consecuentemente, la administración crónica de orexinas no provoca obesidad, ya que a partir de un dintel en la acción de las orexinas sobre el apetito, éstas no actúan. Contrariamente a lo que sucede con la administración de neuropéptido Y (NPY), cuya administración crónica conduce a la obesidad. Pero, sin embargo, otros dos orexigénicos: la hormona concentradora de melanina (MCH) secretada también en el hipotálamo lateral, y la galanina, procedente del núcleo arcuato, no producen obesidad inyectados crónicamente. Y ello parece mostrar que estos dos últimos péptidos orexigénicos, como las orexinas, están implicados en el control del apetito a corto plazo, mientras que el NPY, el más poderoso y fisiológico orexigénico cerebral, está implicado en el control de la conducta de comer a largo plazo (1).

Las inyecciones de orexina provocan secreción de ácido gástrico, pero solamente si se dan por vía cerebral, y si el vago de los animales está intacto, debido a que se han hallado proyecciones de las neuronas orexigénicas en los centros vagales. Ello implica un papel de las orexinas en el control de la fase encefálica de la digestión (34).

Una cuestión no clara, en este momento, es la posible interrelación que existe entre la acción de las orexinas provocando vigilia y su acción estimuladora del apetito; las orexinas producen vigilia, pero no sabemos cómo y en qué forma influye dicho estado en la toma de comida. La crónica administración de orexina produce más vigilia permanente, pero no más peso, ni más calorías totales ingeridas.

La destrucción de las neuronas orexigénicas del hipotálamo lateral reduce la comida y la bebida en un 75-80 por 100. Pero no se conoce si el decrecimiento de comida se produce por alterar en cerebro las rutas del apetito, las del estado de vigilia, o ambas (3).

Las lesiones en el LHA producen un estado hipermetabólico y los ratones que no expresan orexina *(knockout),* que son narcolépticos e hipofágicos, no comen, pero tienen igual peso, debido a que presentan hipocatabolismo. Los mutantes obesos *ob* y *db* (1), que no poseen leptina circulante biológicamente activa, tienen aumentados orexigénicos como el neuropéptido. Y por ello son hiperfágicos, sin embargo, tienen inhibidas las oreximas probablemente como consecuencia de sus alteraciones metábolicas (10). Todo ello sugiere una modulación recíproca entre las orexinas y el metabolismo todavía no bien conocida.

La hipoglucemia y la no existencia de alimento en el intestino, estimulan poderosamente la secreción de orexinas en el hipotálamo lateral (LHA) y ello ya sugiere que las orexinas están implicadas en la apertura del apetito a corto plazo (35).

La inyección de leptina bloquea la secreción de orexinas que provoca la hipoglucemia (36), pero no totalmente como ocurre con el NPY (3). Las causas que explican el no bloqueo total de las orexinas por la leptina no se conocen aún bien.

En el hipotálamo lateral existen aproximadamente un 25 por 100 de neuronas glucosensibles que se activan por la falta de glucosa (37). Estas neuronas glucosensibles se excitan por la hipoglucemia que se produce al dar insulina, pero solamente si no se inyecta la insulina paralelamente a la glucosa, mostrando que no es una acción específica de la insulina sino de la hipoglucemia que produce (38). Curiosamente se ha visto que inyecciones de orexinas bloquean la respuesta a la glucosa de las células que responden a ella en el hipotálamo ventromedial. Así que parece que las orexinas se secretan por la hipoglucemia en el LHA y su secreción deprime a su vez a las células que se excitan por la presencia de la glucosa en el núcleo ventromedial, que es clásicamente llamado «centro de la saciedad». Con ello las orexinas, a la vez que abren el apetito, actuando como orexigénicos, están bloqueando señales anorexigénicas de saciedad en el cerebro, lo cual concuerda con el papel sugerido para las orexinas de abrir el apetito a corto y rápido plazo (10).

4. CONCLUSIONES

4.1. Acciones integradoras de las orexinas a nivel periférico y cerebral

TABLA 4. *Resumen de las acciones integradoras de las orexinas tanto a nivel periférico, intestinal, como a nivel cerebral*

Acciones Integradoras de las Orexinas	
• Periféricas:	Acción integradora del eje cerebro-intestinal con el control cerebral del apetito a largo plazo por leptina e insulina
• Cerebrales:	Acción integradora del equilibrio sueño/vigilia y la homeostásis energética

El descubrimiento de las orexinas ha tenido lugar después de haberse establecido la existencia de redes de neuronas hipotálamicas que secretan neuropépticos orexigénicos, que abren el apetito, o anorexigánicos, que cierran el apetito, y los cuales, a largo plazo, liderados por la hormona lipostática leptina y por la insulina periféricas consiguen mantener estable, en los mamíferos, la reserva grasa, y por tanto el peso, durante largos períodos (1). Pero el descubrimiento de las orexinas ha venido a aclarar que también existe una respuesta al ayuno a corto plazo, protagonizada por neuropéptidos que se habían venido descubriendo durante el espacio de cuarenta años,

secretados por el intestino, y que, además, son muchas veces idénticos en estructura a los neuropéptidos cerebrales implicados en la conducta de comer. Pues bien, la orexina secretada en el intestino, en el estómago y también en neuronas hipotalámicas laterales, tiene un papel integrador de estas redes peptinérgicas intestinales, trasmitiendo al cerebro los reflejos intestinales motores o humorales por las fibras aferentes vagales de los núcleos del tracto solitario cuyas neuronas nacen en el hipotálamo lateral. Además, en el cerebro, neuronas orexigénicas del hipotálamo lateral glucosensibles se excitan, en situación de hipoglucemia o cuando llegan reflejos intestinales que muestran la disminución de alimento en el intestino, y, entonces, secretan orexinas que abren el apetito.

En el cerebro las orexinas tienen, sin duda, un papel integrador de esos dos procesos homeostáticos fundamentales para la supervivencia de los mamíferos que son el control de la proporción sueño/vigilia y la apertura del apetito, que es el primer escalón para la regulación del balance energético. Y el estudio de cómo se articula la integración de estos dos procesos y el papel en él de las orexinas es hoy uno de los retos importantes planteado a la investigación.

Pero, además, y como se ha sugerido a lo largo de esta exposición, en el cerebro, las orexinas parecen modular, además de la homeotasis energética y la proporción sueño/vigilia, funciones neuroendocrinas, motoras, emociones, y las dependientes del sistema nervioso autónomo sugiriendo también una acción integradora de ellas. Toda esta variedad de funciones las pueden realizar por la gran proyección de las neuronas orexigénicas desde el hipotálamo lateral a áreas de la corteza cerebral responsables de ellas; fundamentalmente hipotálamo (anterior, ventromedial y posterior), tronco cerebral y médula espinal (Fig. 4).

Se ha encontrado expresión de orexinas en axones terminales de las fibras nerviosas de dichas áreas cerebrales que están modulando la secreción de neurotransmisores, inhibidores o excitadores, como el γ-aminobutírico (GABA) o el glutamato (3).

A su vez, las neuronas orexigénicas cerebrales están moduladas en su secreción por influencias homeostáticas, principalmente energéticas y circadianas (Fig. 4), es decir, alteraciones en la homeostasis energética, por exceso o falta de alimento, o por cambios

importantes en la proporción sueño/vigilia, pueden repercutir en la secreción orexigénica del hipotálamo lateral. También las neuronas orexigénicas cerebrales, de forma aún no bien conocida, están bajo la regulación de la leptina y de la glucosa, inhibiendo ambas el aumento de la secreción de orexinas (Fig. 4). Las grandes lagunas de conocimiento actuales son el conocimiento de cómo se interrelacionan la proporción sueño/vigilia y la apertura del apetito, y también el conocimiento de las causas por las cuales la leptina no bloquea totalmente la apertura del apetito que provocan las orexinas como lo hace con la acción de otros orexigénicos (1).

Podría pensarse que el sistema peptinérgico cerebro-intestinal es un sistema del control del balance energético más primitivo e inmediato que el regido por la leptina (1), y que se ha conservado a través de la evolución, pero no como un residuo evolutivo sino porque es un sistema absolutamente integrador de funciones. Por último, hay que remarcar que las orexinas son otro ejemplo relevante de coordinación celular por neuropéptidos (39).

BIBLIOGRAFÍA

(1) PASCUAL-LEONE, A. M. (2003) Balance enegético: leptina, *Anal. Real Acad. Nac. Farm*. 89(2), 257-87.
(2) BATTERHAM, R. I.; COWLEY, M. A.; SMALL, C. J. et al. (2002) Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake, *Nature* 418: 650-4.
(3) KORNER, J. AND LEIBEL, R. I. (2003) To eat or not to eat, How the gut talks to the brain *N. Engl. J. Med*. 349 (10): 926-28.
(4) ADRIAN, T. E.; SAVAGE, A. F.; FUESSL, H. S. et al. (1987) Release of peptide YY (PYY) after resection of small bowell, colon, or pancreas in man *Surgery* 101: 715-9.
(5) ADRIAN, T. E.; FERRI, G. I.; BACARESE-HAMILTON, A. I. et al. (1985) Human distribution and release of a putative new gut hormone peptide YY. *Gastroenterology* 89: 1070-7.
(6) BATTERHAM, R. L.; MARK, M. B.; COHEN, M. B. et al. (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36 . *N. Engl. J. Med*. 349 (10): 941-48.
(7) CUMMINGS, D. E.; PURNELL, J. G.; FRAYO, R. S. et al. (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal iniciation in humam *Diabetes 50*: 1714-9.
(8) WREN, A. M.; SEAL, I. J.; COHEN, M. A. et al. (2001) Ghrelin enhances appetite and increase food intake in human, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 86: 59-99.

(9) ELLACOTT, K. I. J. AND CONE, R. D. (2004) The Central melanocortin system and the integration of short and long term regulators of energy homeostasis. *Recent Progr. Horm. Res*. 395-408.
(10) KIRCHGESSNER, A. I. Orexin in the brain.gut axis (2002), *Endocrin Rev*. 23 (1): 1-15.
(11) SAKURAI, T.; AMEMIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I. et al. (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G-protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour, *Cell* 92: 573-85.
(12) SAKURAI, T.; ORIGUCHI, T.; FURUYA, K. et al. (1999) Structure and function of human prepro-orexin gene, *J. Biol Chem*. 274: 17771-76.
(13) LECEA, L.; KILDUFF, T. S.; PEYRON, C.; GAO, X-B.; FOYE, P. E. et al. (1998) The hypocretins: Hypothalamus specific peptides with neuroexcitatory activity *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:* 322-2.
(14) LIN, L.; FARACO, J.; LI, R.; KADOTANI, H. et al. (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene, *Cell* 98: 365-76.
(15) TAHERI, S.; ZEITZER, J. M.; MIGNOT, E. (2002) The role of hypocretins (orexins) in the sleep regulation and narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci*. 25: 283-313.
(16) KIRCHGESSNER, A. L. AND LIU, M-T. (1999) Orexin synthesis and response in the gut, *Neuron* 24: 941-51.
(17) GERSHON, M. D.; KIRCHGESSNER, A. L.; WADE, P. R. (1994) Functional anatomy of the enteric nervous system In: *Johnson LR ed Physiology of the gastrointestinal tract* 3 rd, ed. New York Raven Press: 381-422.
(18) BRAY, G. A. (2000) Afferent signals regulating food intake Proc. *Nutr*. 59: 373-84.
(19) SCHWARTZ, G. J. (2000) The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects, *Nutrition* 16: 866-73.
(20) PEYRON, C.; TIGHE, D. K.; VAN DEN POL, A. N. et al. (1998) Neurons containing hypocretin (orexins) project to multiple neuronal systems, *J. Neurosci*. 18: 9996-10015.
(21) NOWAK, K. W.; MACKOWIAK, P.; SWITONSKA, M. M. et al. (2000) Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: *in vivo* and *in vitro* studies, *Life Sci*. 66: 449-54.
(22) BERBARDIS, L. L.; BELLINGER, L. L. (1996) The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior, *Neurosci. Biobehav, Rev*. 20: 189-287.
(23) LEVITT, D. R.; TEITELBAUM, P. (1975) Somnolence akinesia, and sensory activation of motivated behavior in the lateral hypothalamic syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72(7): 2819-23.
(24) DANGUIR, J. AND NICOLAIDIS, S. (1980) Cortical activity and sleep in the rat lateral hypothalamic syndrome *Brain Research* 185: 305-21.
(25) ESTABROOKE, I. K.; MCCARTHY, M. T.; KO, E.; CHOU, T. et al. Orexin neuron activity varies with bahavioral state *J. Neurosci*. En prensa.
(26) CHAMELLI, R. M.; WILLIE, J. T.; SINTON, C. M. et al. (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation, *Cell* 98: 437-51.

(27) HAGAN, J. J.; LESLIE, R. A.; PATEL, S. et al. (1999) Örexin A activates locus caeruleus cell firing and increases arousal in the rat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 10911-16.
(28) HONDA, T. (1988) Clinical features of narcolepsy Japonese experiences In HL. A in *Narcolepsy*, ed. T. Honda, T Juji pp. 24-27 Berlin, Springer-Verlag 208 pp.
(29) MIGNOT, E. (1998) Genetic and familial aspects of narcolepsy, *Neurology* 50: S16-22 (Suppl).
(30) NISHINO, S.; RIPLEY, B.; OVERSEN, S.; MIGNON, E. (2000) Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy, *Lancet* 355: 39-40.
(31) PEYRON, C.; FARACO, J.; ROGER, W.; RIPLEY, B. et al. (2000) A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains, *Nat. Med* 6: 991-97.
(32) SAKURAI, T. (1999) Orexins and orexin receptors: implication in feeding behaviour, *Regul. Pept*. 85 (1): 25-30.
(33) YAMADA, H.; OKUMURA, T.; MOTOMURA, W.; KOBAYASHI, Y. et al. (2000) Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 267: 527-31.
(34) TAKAHASHI, N.; OKUMURA, T.; YAMADA, H.; KOHGO. Y. (1999) Stimulation of gastric acid secretion by centrally administered orexin-A in conscious rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 254: 623-27.
(35) IDA, T.; NAKAHARA, K.; KATAYAMA, T.; MURAKANI, N.; NAKAZATO, M. (1999) Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite –stimulating neuropeptides orexin and neuropeptide Y, on the various behavioral activities of rats, *Brain Research* 821: 526-29.
(36) LÓPEZ, M.; SEOANE, L.; GARCÍA, M. C.; LAGO, F. et al. (2000) Leptin regulation of prepro.- orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 258: 119-122.
(37) OOMURA, Y.; OOYAMA, H.; SUGIMORI, M.; NAKAMURA, T.; YAMADA, Y. (1974) Glucose inhibition of the glucose –sensitive neurons in the rat lateral hypothalamus, *Nature* 247: 284-86.
(38) MORIGUCHI, T.; SAKURAI, T.; NAMBU, T.; YANAGISAWA, M. et al. (1999) Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are actvated by insulin-induced acute hypoglycemia, *Neurosci. Lett*. 264: 101-104 (2000).
(39) PASCUAL-LEONE PASCUAL, A. M. (2001) Visión endocrina actual de las interconexiones celulares: la familia de la insulina. Discurso de entrada a Académica de Número, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia.

ABREVIATURAS

NPY	Neuropéptido Y
PYY	Péptido intestinal secretado en intestino y colon
LHA	Área del hipotálamo lateral
ARC	Núcleo hipotalámico arcuato
VMN	Núcleo ventromedial hipotalámico
CRH	Hormona hipotalámica del axis corticosuprarenal
LC	Locus caeruleus
TMN	Núcleo tuberomamilar
SN	Sustancia negra
RN	Núcleo del Raphe
VTA	Área ventral tegmental
VLPQ	Área ventrolateral preóptica
ACAS	Sistema activador cortical ascendente

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 933-959

Revisión

Ecotoxicología y acción toxicológica del mercurio

ANTONIO L. DOADRIO VILLAREJO
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

Se realiza una revisión de la presencia del mercurio en las cadenas tróficas, a partir de sus fuentes de contaminación, tanto naturales como antropogénicas, su metabolismo en el ser humano, así como de los efectos tóxicos que producen las distintas especies de mercurio, su interés como contaminante y su tratamiento.

Palabras clave: Mercurio.— Toxicidad.— Contaminación.

ABSTRACT

Mercury ecotoxicology and toxic action

This work is a revision of the presence of mercury in the nutritional chains, from its sources of contamination, their metabolism, as well as of the poisonous effects that produce the different mercury species, their interest like polluting agent and its treatment.

Key words*:* Mercury.— Toxicity.— Pollution.

EXTENSIVE ABSTRACT

The mercury is presented in the trofic chains, in two groups: inorganic and organic species, with characteristic toxicological different. The inorganic species inside the trofic chains, they are constituted by Hg metal, mercury oxide HgO and two ionic species, the divalent mercuric Hg^{2+} and the monovalent Hg_2^{2+}; while the organic species are habitually three: the dimethyl mercury $(CH_3)_2Hg$, the methyl mercury CH_3Hg^+ and the phenyl mercury $C_6H_5Hg^+$.

The mercury is in the nature in form of cinnabar mineral that is a mercuric sulphide, or mainly, in big bags of mercury metal. The mercuric sulphide is not attack for the atmospheric agents (CO_2, O_2 and H_2O) and it does not in the water cycle.

The natural source of more important contamination is due to the sublimation of the Hg metal.

The antropogenic sources are several; the use of the mercury like fungicide, herbicide and preservative of seeds in agriculture; the wastebasket, the electrochemical industry, their use in paintings and piles, the industry of the catalysts, the combustion of coal, those poured industrial and for the sewers, they are the most important. It is necessary to highlight, mainly the source of industrial contamination, since supposes 83% of the total contamination of mercury approximately for this source type.

The mercury is biotransform, especially in the rivers and oceans for microorganisms, and incorporates to the trofic chains like methyl mercury, very toxic.

In the atmosphere, Hg^{2+} is the predominant species, formed starting from other species of mercury, as the dimethylmercury, the HgO or the Hg metal, in different chemical processes.

We can establish the following rules of behaviour of the mercury in the water:

All the forms of Hg become Hg^{2+} in the water for reaction with O_2. Hg also exists of its own incorporation through the water cycle.

The rusty species of mercury decrease to Hg^{o}, for the action of bacterial pseudomonas in a anaerobic process.

The Hg^{2+} species are methylated in continental or coast waters, well for aerobic methylation in numerous microorganisms and bacterial.

The Hg metal presents a clinical square of weakness, chills, metallic flavour, nauseate, vomits, diarrheic, cough and thoracic oppression.

The Hg^{2+} precipitates proteins of the mucous and it gives an ashen aspect to the mouth, pharynx and intestine, with intense pain and vomits for the corrosive effect on the mucosa of the stomach that produces shock and death. The recovery takes place alone with a quick treatment.

The organic derivates not usually produce sharp intoxications, and when these take place they are unrecoverable and they produce the death.

Chronic intoxication of the Hg metal produce neurological effects and the call syndrome vegetative astenic whose effects are takes place: goitre, tachycardia, low pulse, gingivitis, irritability, tremors, loss memory and intense salivation. These effects are reversible.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

El mercurio se presenta en las cadenas tróficas en dos grupos de especies químicas, inorgánicas y orgánicas, con características toxicológicas diferentes, como después veremos. Las especies inorgáni-

cas, dentro de las cadenas tróficas, están constituidas por el propio Hg metal, el óxido de mercurio HgO y dos especies iónicas, el catión mercúrico Hg^{2+} y el mercurioso Hg_2^{2+}; mientras que las especies orgánicas son habitualmente tres: el dimetil mercurio $(CH_3)_2Hg$, el metil mercurio CH_3Hg^+ y el fenil mercurio $C_6H_5Hg^+$.

La especie de Hg^{2+}, muy ácida y soluble en agua, está presente en las aguas de bebida. Una vez absorbido, por su característica de ácido blando, forma complejos con ligandos biológicos, preferentemente con átomos dadores de azufre, siendo el aminoácido preferido, la cisteína, con el cual forma un complejo estable para su metabolización. El catión mercurioso Hg_2^{2+} (Hg^+-Hg^+), se oxida con facilidad a mercúrico, Hg^{2+}, y no es fácil que entre dentro de las cadenas tróficas, aunque sí que está presente en algunos procesos industriales. Por su parte, tanto el Hg metal, como el HgO, en forma de partículas, se encuentran en la atmósfera, y son fuentes continuas de contaminación.

De las especies orgánicas, la que más interés tiene es el metil mercurio $(CH_3)Hg^+$, que es acumulado por los animales marinos, y por tanto incorporado a las cadenas tróficas con facilidad. El descubrimiento de esta especie en los peces dio lugar al esclarecimiento del ciclo biológico del mercurio. También son interesantes las propias sales del metilmercurio $(CH_3)Hg$ X(Cl, Fosfatos) y el fenilmercurio y sus sales C_6H_5Hg X(Cl, acetato), usados en el tratamiento de semillas. Estas especies orgánicas son liposolubles y fácilmente absorbibles, acumulándose en glóbulos rojos y producen alteraciones importantes en el sistema nervioso central.

PRINCIPALES COMPUESTOS DE MERCURIO (1, 2)

Óxidos de mercurio HgO

Se conocen dos especies de óxidos de mercurio, la amarilla y la roja. Se han utilizado en terapéutica y a veces con fines criminales por su solubilidad en ácidos orgánicos. No son muy interesantes desde el punto de vista toxicológico.

Cloruros de mercurio Hg_2Cl_2, $HgCl_2$

El cloruro mercurioso Hg_2Cl_2 o calomelano es un sólido blanco, insoluble en agua, alcohol y éter. Se descompone por la luz y el calor en $HgCl_2$ y Hg. Los agentes alcalinos, como el bicarbonato, aumentan su toxicidad al transformarlo en $HgCl_2$.

El cloruro mercúrico $HgCl_2$ es corrosivo, fácilmente soluble en agua (mejor en fría), alcohol, éter y glicerina. El cloruro sódico aumenta su solubilidad en agua. Reductores como el SO_2 o el ácido fosforoso lo reducen a calomelano.

El sublimado de $HgCl_2$ es cáustico e irritante de las mucosas por formación de albuminatos solubles. Los polvos de $HgCl_2$ pueden perforar la córnea por este motivo.

Yoduros de mercurio Hg_2I_2

El yoduro mercurioso Hg_2I_2 es un sólido verdoso, muy poco soluble en agua, alcohol y éter y se descompone fácilmente en Hg y HgI_2.

Por su parte, el yoduro mercúrico HgI_2 es un polvo rojo, casi insoluble en agua fría, pero soluble en medio ácido o débilmente alcalino, o en presencia de otras sales mercúricas. Es soluble en aceite, lo que se ha utilizado como vehículo para aplicaciones terapéuticas de esta especie.

Nitratos de mercurio. $Hg_2(NO_3)_2.2H_2O$, $Hg(NO_3)_2.8H_2O$

El nitrato mercurioso $Hg_2(NO_3)_2.2H_2O$ ha sido utilizado en farmacia con el nombre de turbit nitroso. Presenta poco interés toxicológico.

El nitrato mercúrico $Hg(NO_3)_2.8H_2O$ es empleado en forma de solución nítrica en terapéutica con el nombre de ácido de mercurio para cauterizar ulceraciones. Esta solución es cáustica, de acción tóxica intensa y hay que manejarla con mucha precaución. Este compuesto se emplea también en el curtido de pieles, donde no se elimina por completo, y en el fieltro de los sombreros.

Cianuro de mercurio $Hg(CN)_2$

Es un sólido cristalino que no da las reacciones de cianuros. Las proteínas se ligan al Hg y se libera CN^-.

Oxicianuro de mercurio $Hg\ (CN)_2{}^o$

Se emplea en cirugía, urología y en oftalmología como antiséptico.

Tiocianato de mercurio $Hg(SCN)_2$

Es un polvo blanco de propiedades eméticas.

Fulminato de mercurio $Hg\ (CN)_2O_2$

Muy utilizado en la fabricación de explosivos como detonante. Soluble en agua y alcohol. Es un polvo cristalino que explota fácilmente en seco.

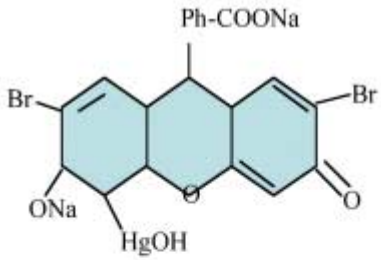
Compuestos orgánicos

Se absorben por vía cutánea. El empleo de jabones antisépticos de organomercuriales es por tanto una fuente de entrada de mercurio.

Algunas especies orgánicas se han empleado como diuréticos o antisépticos. El Novasurol (Mercuriclorofenoxiacetato de sodioveronal) o el Neptal, se utilizan como diuréticos en inyección intramuscular. En ambos casos, el mercurio es fácilmente liberado, pero su acción tóxica está disminuida por su unión a la molécula orgánica.

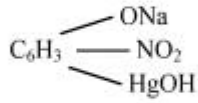
Como antiséptico, el más utilizado es el Mercurocromo, polvo rojo, poco irritante, que puede causar reacciones de hipersensibilización. Contiene un 27 por 100 de mercurio y es soluble en agua. Se utiliza en concentraciones de 0,5-2 por 100 en agua. También se usa

para estos fines, el borato de fenilmercurio, veinte veces más activo y menos tóxico que el anterior. El Mercurofeno, Tiomersol o Mertiolate, Nitromersol o el Nitrato de fenilmercurio, también son de acción antiséptica, y aunque son poco irritantes, producen reacciones de sensibilización.

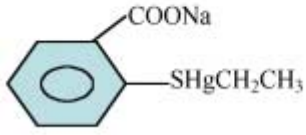


MERCUROCROMO

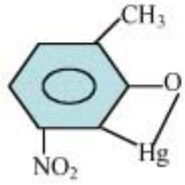
Borato de fenilmercurio



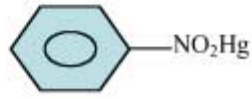
MERCUROFENO



TIOMERSOL



NITROMERSOL



Nitrato de fenilmercurio

Como fungicidas se emplean el cloruro de etilmercurio o Ceresán, el fosfato de etiomercurio o Samesán, el cloruro de metoxietilmercurio, el silicato de metoxietilmercurio y el metilmercurediciandiamida o Panógeno.

PRESENCIA EN LA NATURALEZA: BIODISPONIBILIDAD Y BIOMOVILIZACIÓN

El mercurio está en la naturaleza en forma de mineral cinabrio, que es un sulfuro de mercurio, o principalmente en grandes bolsas de mercurio metal. El sulfuro de mercurio es prácticamente inatacable por los agentes atmosféricos (CO_2, O_2 y H_2O) y no entra en el ciclo del agua, por lo que la incorporación del mercurio a las cadenas tróficas por esta vía es insignificante.

La principal incorporación de mercurio a las cadenas tróficas es a partir del propio Hg metal, ya que es volátil y a temperatura ambiente se está sublimando, con lo que se incorpora a la atmósfera en forma de vapor, sufriendo procesos posteriores de transformación en la especie soluble de Hg^{2+}.

El mercurio no es un metal abundante en la corteza terrestre, su concentración se estima en unas 0,5 ppm, aunque su distribución es muy irregular, y se acumula en grandes bolsas, donde la concentración de mercurio es muy elevada.

Además, hay que destacar, que dentro de las cadenas tróficas, el mercurio sufre procesos de bioconcentración, principalmente en los animales marinos y en los cereales, lo que hay que tener muy en cuenta como fuente de contaminación accidental.

FUENTES DE CONTAMINACIÓN

Las fuentes de contaminación pueden ser naturales o antropogénicas, como es habitual en estos metales tóxicos.

La fuente natural de contaminación más importante es debida a la sublimación del propio Hg metal, como hemos indicado anteriormente, y por tanto se crea un ciclo atmosférico como vía de entrada a las cadenas tróficas.

Las fuentes antropogénicas son varias: la utilización del mercurio como fungicida, herbicida y conservante de semillas en agricultura; las papeleras, la industria electroquímica, su uso en pinturas y pilas, la industria de los catalizadores, la combustión de carbones, los

vertidos industriales y por las alcantarillas son las más importantes (3). Cabe destacar sobre todo la fuente de contaminación industrial, ya que supone aproximadamente el 83 por 100 de la contaminación total de mercurio por este tipo de fuente. En la Figura 1 se muestra un gráfico del uso industrial del mercurio con los porcentajes que corresponden a cada sector.

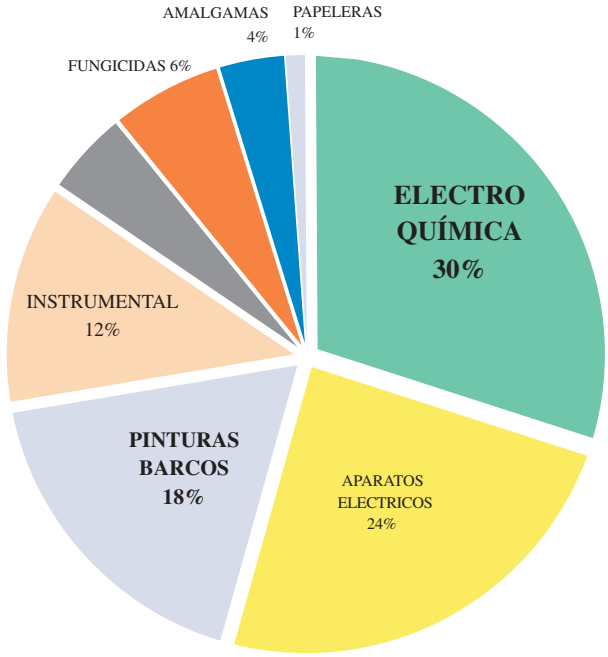


FIGURA 1. *Fuentes de contaminación industrial del mercurio.*

CICLO NATURAL DEL MERCURIO

Un esquema de este ciclo lo podemos ver en la Figura 2. En él se puede apreciar que es un ciclo atmosférico, y que la principal incorporación del mercurio a la atmósfera es debida al vulcanismo y al proceso de desgasificación del mercurio metal por sublimación. A partir de la atmósfera, o bien se inhala directamente, o se incorpora a las cadenas tróficas mediante el ciclo del agua.

CICLO ANTROPOGÉNICO DEL MERCURIO

En la Figura 3 se muestra un esquema de este ciclo, donde se puede ver que la incorporación del mercurio a las cadenas tróficas, por esta vía, es más variada que la anterior. El mercurio puede entrar en un ciclo atmosférico por los vertidos industriales atmosféricos o por la combustión de carbones, desde donde se introduce en las cadenas tróficas por el ciclo del agua, o bien se inhala directamente. También entra directamente en el ciclo del agua mediante el vertido de residuos a las aguas de los ríos y mares y a través de vertidos industriales o domésticos (alcantarillado). Por último, debido al uso agrícola del mercurio, está presente como contaminante del suelo, desde donde se incorpora a las cadenas tróficas.

CICLO DE BIOTRANSFORMACIÓN

El mercurio es biotransformado, en especial en el agua de los ríos por microorganismos, e incorporado a las cadenas tróficas como metilmercurio, muy tóxico. En la Figura 4 se muestra un esquema simple de los procesos de biotransformación del mercurio. En la atmósfera, la especie predominante es la de Hg^{2+}, formada a partir de otras especies de mercurio, como el dimetilmercurio, el HgO o el propio Hg metal, en diferentes procesos químicos; mientras que en el agua, como hemos dicho, se biotransforma a metilmercurio.

FIGURA 2. *Ciclo natural del mercurio.*

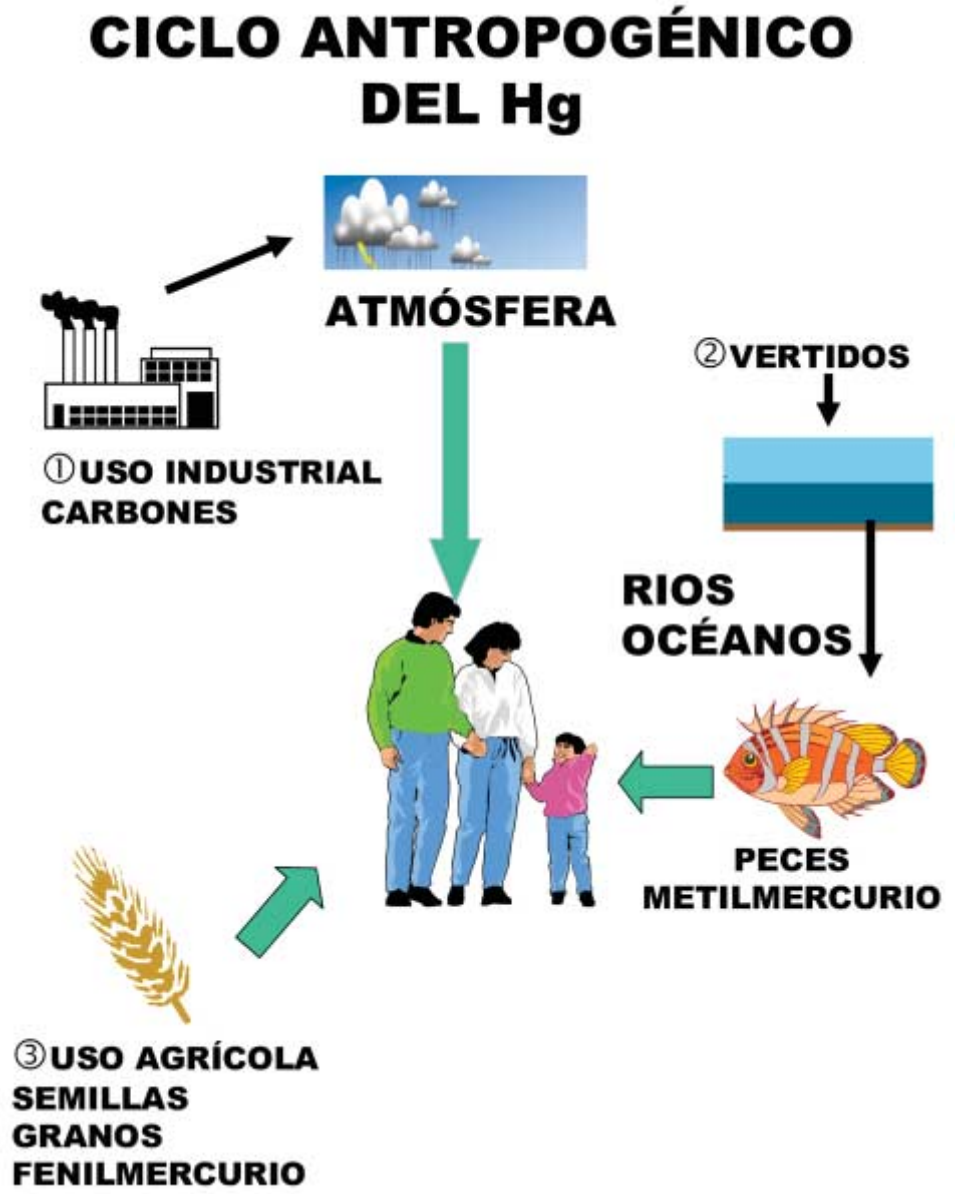


FIGURA 3. *Ciclo antropogénico del mercurio.*

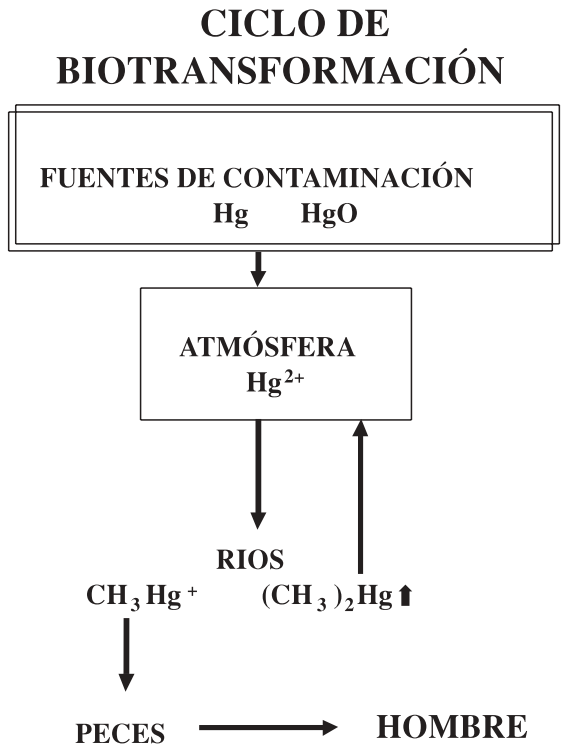


FIGURA 4. *Ciclo de biotransformación del mercurio*.

El ciclo acuático de biotransformación merece un tratamiento más amplio. En el esquema de la Figura 5 podemos apreciar que la especie predominante es la de Hg^{2+}, muy soluble, y que puede ser bioacumulado directamente por los peces, o seguir un proceso de biotransformación, realizado por microorganismos acuáticos, dando lugar a dos especies orgánicas, el dimetilmercurio volátil, que se recicla a la atmósfera y el metilmercurio, que se bioacumula en los peces, y por tanto es incorporado a las cadenas tróficas. A su vez, el metilmercurio formado puede transformarse en Hg_2^{2+}, el cual se oxida a Hg^{2+}, siguiendo su ciclo de biotransformación, o en Hg metal, que se deposita en forma de sedimentos.

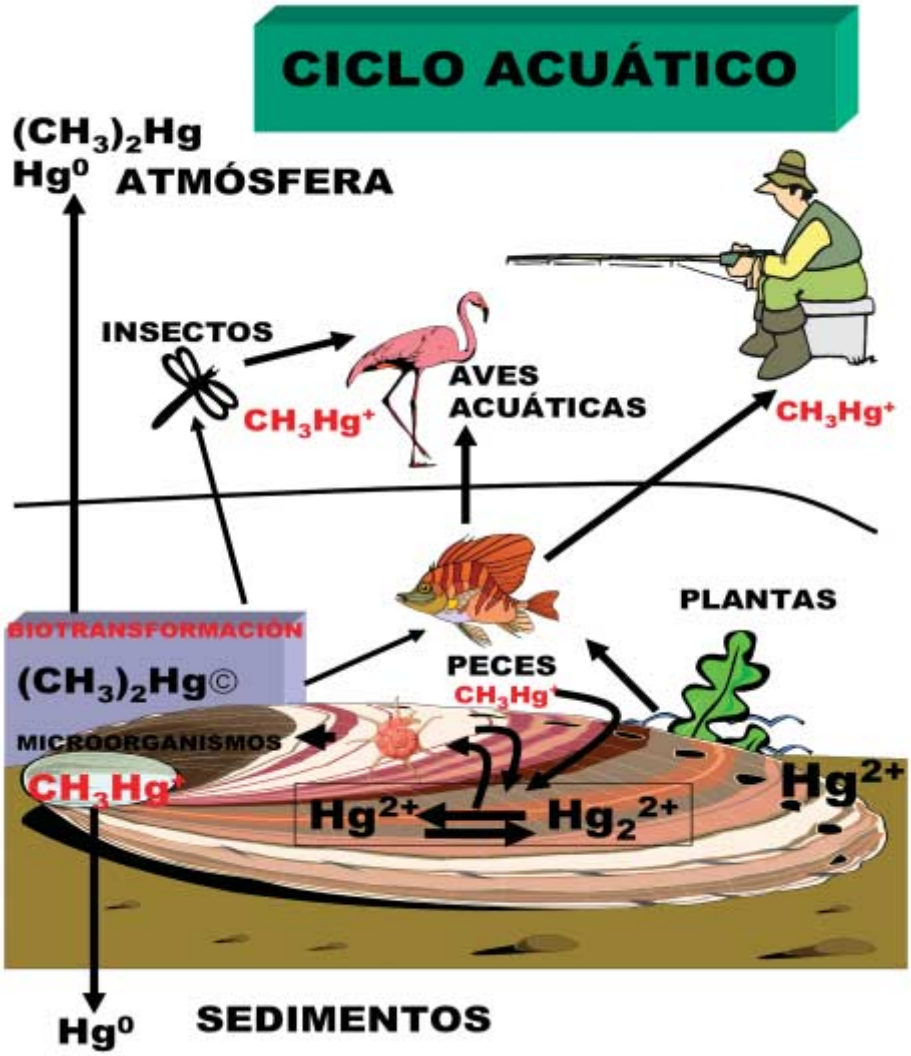


FIGURA 5. *Biotransformación del mercurio en los ríos.*

Podemos establecer las siguientes pautas de comportamiento del mercurio en las aguas:

- Todas las formas de Hg se transforman en Hg^{2+} en el agua por reacción con O_2. Además existe Hg^{2+} de su propia incorporación por el ciclo del agua.

- Las especies oxidadas de mercurio se reducen a Hg^o por la acción de bacterias pseudomonas en un proceso anaeróbico y se sedimenta.
- El Hg^{2+} se metila en aguas continentales o litorales, bien por metilación aeróbica en numerosos microorganismos y bacterias, producida por metilación del complejo homocisteina-Hg en los procesos celulares que normalmente producen metionina, o por metilación anaerobia de bacterias metanogénicas o por derivados de metilcobalamina. Un esquema básico (4) de este último tipo de metilaciones lo podemos ver en la Figura 6.

La formación de metilmercurio o del dimetilmercurio es función del pH del medio, siendo la especie predominante a pH muy básico el dimetil.

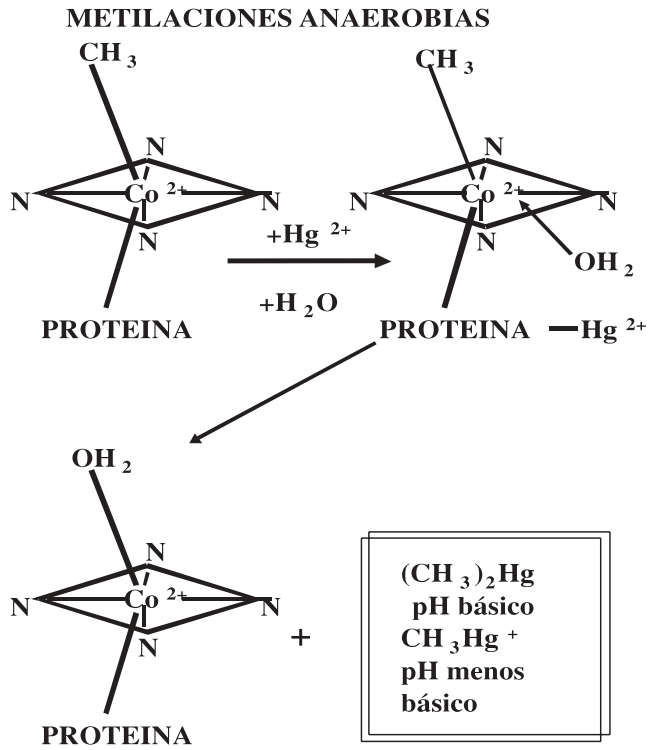


FIGURA 6. *Acción de la metilcobalamina en la metilación del mercurio.*

CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN LAS CADENAS TRÓFICAS

Como consecuencia de las fuentes de contaminación, el mercurio se va incorporando a las cadenas tróficas, estimándose una concentración en las aguas de bebida de 5-100 ng/L, con un valor medio de 25 ng/L, principalmente en forma de Hg^{2+}, mientras que en alimentos, la concentración es muy baja, en general no detectable, y que puede ser del orden de unos 20 ng/g en forma de metil mercurio. Por último, en la atmósfera, las concentraciones que se registran son de tipo estacional, con valores en verano de 2-3 ng/m^3 y en invierno de 3-4 ng/m^3.

No obstante, como hemos dicho anteriormente, el mercurio se bioconcentra y puede dar a intoxicaciones de tipo accidental. Los peces depredadores, que necesitan mucho O_2 para su metabolismo, son capaces de bioconcentrar mercurio del orden de 30-180 µg/Kg. Por ejemplo, si un atún absorbe 2,8 litros de agua/Kg/min, y la concentración de mercurio presente en el agua es de 0,1 ppb, se irían metabolizando 0,28 µg/min/Kg de mercurio, lo que suponen 403 µg/día/Kg. Aún suponiendo una baja absorción, del 1 por 100, se acumularían 4 µg/día/Kg. Los cereales pueden bioconcentrar hasta 3 µg/Kg, y en la leche y derivados se pueden encontrar hasta 6 µg/Kg, mientras que en las carnes la concentración de mercurio puede ser del orden de 10-20 µg/Kg.

METABOLISMO DEL MERCURIO (5, 6, 7)

El mercurio se absorbe por tres vías: la gastrointestinal, la respiratoria y la dérmica. Las especies químicas que entran por la vía gastrointestinal son el Hg metal, Hg^{2+} y las especies orgánicas de mercurio. La absorción del primero, por esta vía, es por ingesta accidental, y no se absorbe más del 0,01 por 100, por lo que sus efectos tóxicos son prácticamente inexistentes. El Hg^{2+}, sin embargo, se puede absorber hasta un 15 por 100, y las especies orgánicas hasta el 80 por 100, por lo que potencialmente son muy tóxicas. Vía respiratoria, por inhalación directa, se absorben dos especies presentes en la atmósfera, el Hg metal en forma de vapor y el HgO; este

último en forma de partículas. La absorción de éstas es del orden de un 80-90 por 100, por lo que aquí sí que suponen un peligro toxicológico los vapores de Hg, por su alta absorción. Por último, destacar la difícil absorción dérmica de las especies inorgánicas de mercurio (8).

Las especies orgánicas de mercurio son de metabolización intracelular, mientras que las inorgánicas se disuelven fácilmente en el plasma, sobre todo el Hg^{2+}. En la Tabla I vemos la relación medio intra/extracelular de diferentes especies de mercurio, subrayando el alto valor del metilmercurio y el más bajo del Hg^{2+}, de acuerdo con la afirmación anterior.

TABLA I. *Relaciones de mercurio intra/extracelulares*

Especie	Hematíes/Plasma
CH_3Hg^+	10
Hg^{2+}	0,4
Hg	2

Por tanto, las especies inorgánicas deben ser más fáciles de eliminar, ya que se unen en el plasma a cisteína, formando un complejo plasmático que se elimina por riñón en forma de acetil cisteinato soluble. Sin embargo, las especies orgánicas R-Hg son de muy difícil eliminación, con períodos de semieliminación muy largos de hasta 69 días. Además, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y producen encefalopatías graves (9). En la Figura 7 se muestra el $t_{½}$ del metilmercurio en sangre y en un capilar. La cantidad acumulada crece rápidamente al principio de la exposición y se sostiene a los 69 días (tiempo de semieliminación). En el mercurio metal la vida plasmática media es más baja, de 23-40 días (10).

En la Figura 8 se muestra un esquema completo del proceso LADME del mercurio, en donde se aprecia que los sitios de almacenaje preferidos del mercurio son el hueso, donde la especie inorgánica Hg^{2+} puede sustituir isomórficamente al Ca^{2+} en la hidroxiapatita, el pelo, el hígado, donde se une a una metalotioneína de

almacenaje, y en el cerebro y placenta, donde penetran las especies mercuriales orgánicas y producen efectos muy tóxicos, como hemos comentado anteriormente. La presencia del mercurio en la placenta es indicativo de los efectos teratógenos que presenta.

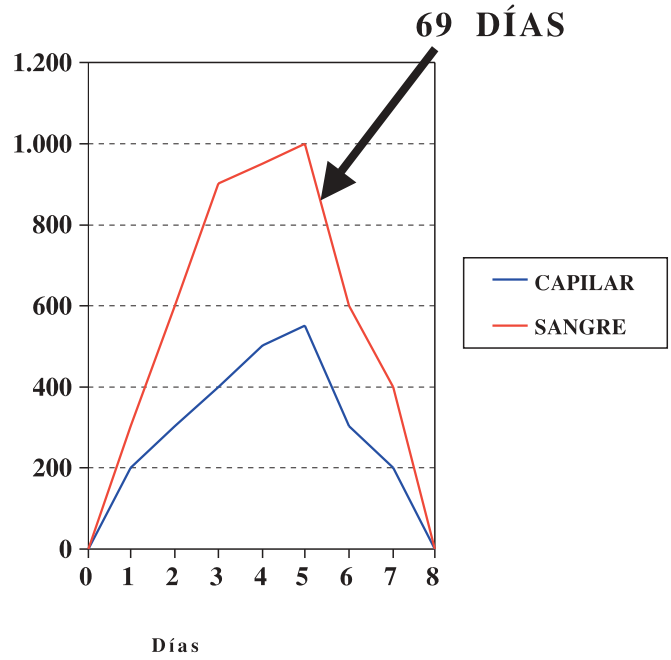


FIGURA 7. *Períodos de semieliminación ($t_{½}$) del metilmercurio en sangre y en un capilar. Para una ingesta diaria de 10 µg.*

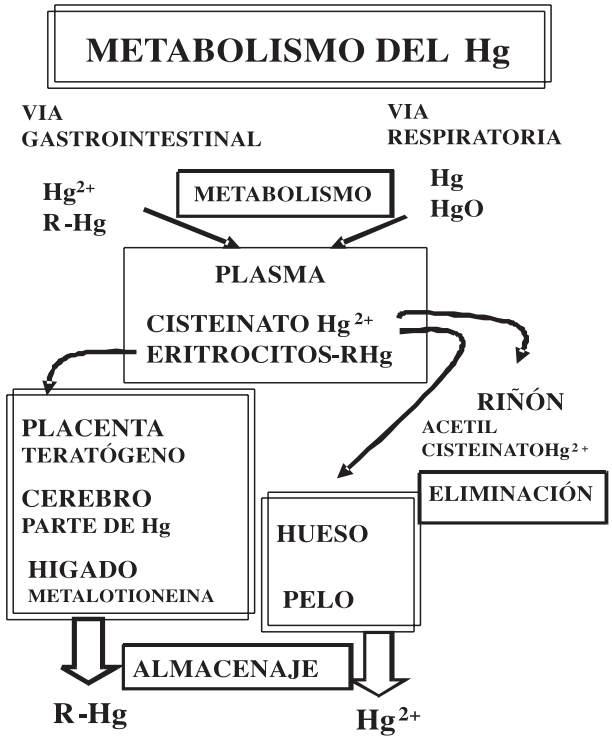


FIGURA 8. *Proceso LADME para el mercurio.*

TOXICOLOGÍA DEL MERCURIO

La toxicología del mercurio es diferente, según su especie química, y si la intoxicación es aguda o crónica.

Intoxicaciones agudas (11, 12, 13)

El Hg metal presenta un cuadro clínico de debilidad, escalofríos, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, tos y opresión torácica. Basta una exposición breve al vapor de Hg para producir los síntomas en pocas horas.

El Hg^{2+} precipita proteínas de las mucosas y da un aspecto ceniciento a la boca, faringe e intestino, con dolor intenso y vómitos

por el efecto corrosivo sobre la mucosa del estómago, que produce shock y muerte. La recuperación se produce sólo con un tratamiento rápido.

Los derivados orgánicos no suelen producir intoxicaciones agudas, y cuando éstas tienen lugar son irrecuperables y producen la muerte del individuo.

Intoxicaciones crónicas (14, 15, 16)

El Hg metal produce efectos neurológicos y el llamado síndrome vegetativo asténico, cuyos efectos son: bocio, taquicardia, pulso lábil, gingivitis, irritabilidad, temblores, pérdida de memoria y salivación intensa. Estos efectos son reversibles.

El Hg^{2+} presenta un cuadro clínico de fuerte sabor metálico, estomatitis, gingivitis, aflojamiento de dientes, aliento fétido, así como una toxicidad renal grave por necrosis tubular renal. Típica de los efectos tóxicos de este catión y de los calomelanos es la llamada enfermedad rosa o acrodinia (17), que es una reacción de hipersensibilidad con eritema en extremidades tórax y cara, fotofobia, taquicardia y diarrea. Estos cuadros clínicos presentan una buena recuperación.

Los derivados orgánicos producen una reducción del campo visual irreversible, dificultad auditiva, asimismo irreversible, ataxia, parálisis y muerte. Los efectos dependen de la dosis, produciéndose los dos primeros a bajas concentraciones y los últimos a altas concentraciones del tóxico. Además son teratógenos y afectan al feto, con retardo mental y deficiencias neuromusculares.

EL MERCURIO COMO CONTAMINANTE DEL MEDIO AMBIENTE

El mercurio es un reconocido contaminante doméstico. Es un contaminante de las ciudades, eliminándose por las alcantarillas del orden de 200-400 Kg/hab/año.

También es un contaminante agrícola, habiéndose utilizado el fenilmercurio como conservante de granos de cereales, lo que dio

lugar a una conocida tragedia en Iraq (18) por consumo de pan contaminado con fenilmercurio, con miles de afectados.

Es un importante contaminante atmosférico, sobre todo en zonas altamente industrializadas, donde hay una muy fuerte contaminación por la combustión de carbón y combustibles fósiles, lanzándose a la atmósfera hasta 3.000 T/año de Hg. La contaminación más importante proviene de las industrias electrolíticas de producción de cloro y álcalis, lo que da lugar a una concentración atmosférica de Hg elevada, del orden de 20 ng/m^3. Sin embargo, las especies de Hg presentes en la atmósfera son inorgánicas y por tanto de menor toxicidad que las orgánicas, aunque por el ciclo del agua pasan a la litosfera y son biotransformadas a metil mercurio, muy tóxico. La contaminación atmosférica de Hg es un problema global, ya que por los movimientos atmosféricos se transfiere desde los focos de contaminación a otras partes del planeta. Este hecho se puede apreciar en la Figura 9, donde se muestra la concentración de mercurio en el hemisferio norte, un día de agosto y 15 días después, observando que la zona roja (mayor concentración de Hg), varía del primer día al día 15. Es por tanto un peligroso contaminante ambiental (19).

La contaminación de las aguas por el mercurio también es importante, bien debido a los vertidos residuales de las industrias productoras de cloro y álcalis, o por residuos procedentes de papeleras e industrias de celulosa, donde se utiliza el fenilmercurio como protector de la pulpa de celulosa, además del arrastre de la contaminación atmosférica por el ciclo del agua. Se estima que la concentración de mercurio por esta última fuente es del orden de 0,02-1 ng/mL, en ríos y lagos, y de 0,3 ng/mL, en las aguas marinas, siendo mucho mayores en las mediaciones de las industrias de cloro o álcalis y en las papeleras. Las intoxicaciones masivas en Japón, en la bahía de Minamata son un ejemplo de vertidos industriales que contaminan a las aguas de Hg y su bioconcentración en los peces (20).

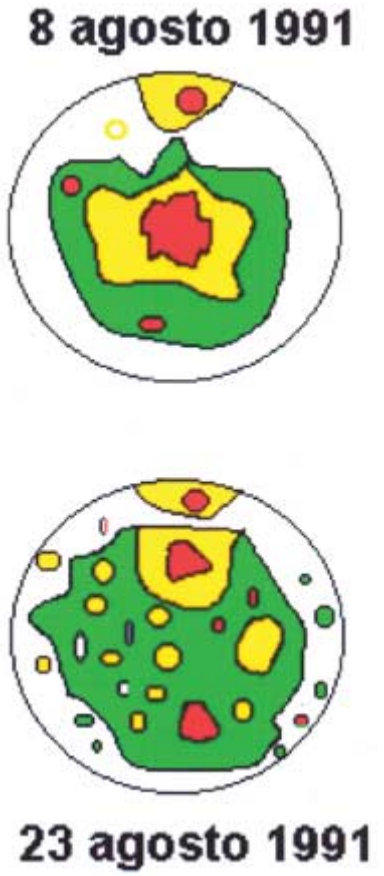


FIGURA 9. *Concentraciones de Hg en el hemisferio norte, tomadas por el satélite Nimbus 7 de la NASA. En rojo, las concentraciones mayores y en verde las menores.*

ANÁLISIS Y LOCALIZACIÓN DE LA CONTAMINACIÓN POR MERCURIO

La primera identificación de metilmercurio en pescado se produjo en un lucio del Báltico en 1965, realizando su análisis por espectrografía de masas, lo que supuso de hecho, el descubrimiento de la cadena trófica del Hg. El límite máximo de Hg encontrado en pes-

cado fresco es de 1.000 ng/g de Hg. La bioconcentración en peces supone el traslado al hombre por las cadenas tróficas del metilmercurio. En una dieta normal podemos encontrar hasta 5 ng/g de Hg, que se incrementa en una dieta alta en pescado hasta 650 ng/g de Hg, el cual es concentrado en tejidos y órganos.

El análisis por activación neutrónica supuso una revolución, ya que permite detectar concentraciones de Hg < 0,02 ng/g. Estos análisis permiten determinar la localización geográfica de la fuente contaminadora, determinando la concentración de Hg en los peces capturados en diversas localizaciones del curso de un río. Esto lo podemos apreciar en la Figura 10, donde se muestra un análisis por activación neutrónica de un río contaminado, dividido por zonas. La zona en rojo es donde se ubica la fuente de contaminación de mercurio.

Pero no sólo se puede medir la contaminación de un río por esta técnica, también es posible determinar la contaminación de mercurio en los últimos 150 años, tanto en aguas como en suelo, analizando el Hg contenido en las plumas de las aves depositadas en museos.

Para ello se usan aves marinas que se alimentan de peces, donde se detecta metilmercurio, o terrestres que se alimentan de granos, para la detección de fenilmercurio, y que se utilizan como indicadores de contaminación. En la Figura 11 se muestra el análisis de Hg en plumas de águila marina, y en la Figura 12 del azor.

En la Figura 11, las concentraciones obtenidas de Hg, son debidas al metilmercurio, y hasta principios del siglo XX eran de fuentes naturales, mientras que desde la segunda mitad del siglo XX son más importantes las antropogénicas. En la Figura 12, las concentraciones son de fenilmercurio. Su primer uso data de 1940, desde donde se aprecia un aumento de la contaminación por esta especie, hasta que se prohíbe en 1965, desde donde empieza a disminuir.

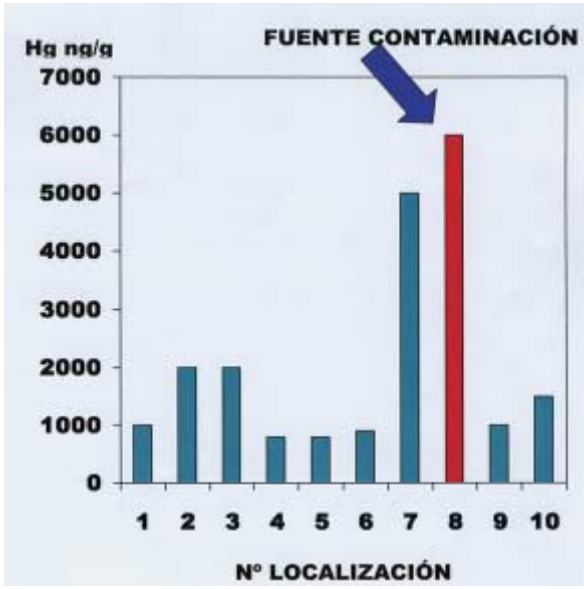


FIGURA 10. *Análisis por activación neutrónica de Hg en peces de un río, dividido en zonas.*

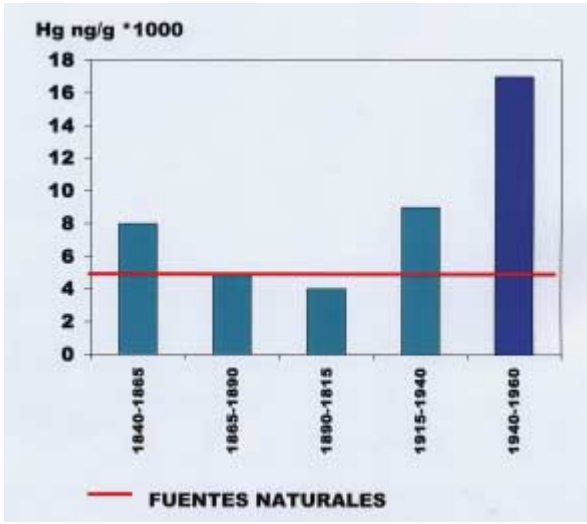


FIGURA 11. *Análisis de Hg por activación neutrónica de plumas de águila marina de museos, desde 1840 a 1960. La porción de barra verde o azul, que supera la línea roja, es debida a concentraciones antropogénicas.*

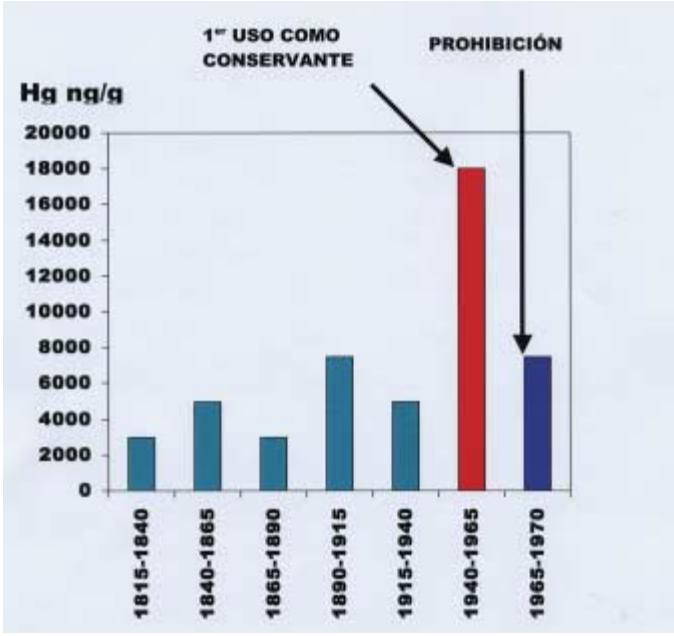


FIGURA 12. *Análisis de Hg por activación neutrónica de plumas de azor de museos, desde 1815 a 1970. La contaminación es debida al fenilmercurio.*

La técnica más reciente para reducir la contaminación de mercurio, aplicada por expertos de la Universidad de Florida, emplea luz ultravioleta y sílice. Fue ideada para tratar y reutilizar el agua que se encuentra a bordo de la estación espacial internacional (ISS), con el objetivo de sustituir el antiguo método basado en carbón activado. La sílice cuesta más que el carbón activado, pero se necesita una menor cantidad para hacer el mismo trabajo. Además, puede ser reutilizada, reduciendo aún más su coste. El mercurio capturado por la sílice puede ser asimismo reciclado para producir nuevos productos, como lámparas fluorescentes.

EL MERCURIO COMO TÓXICO OCUPACIONAL (21)

Los escritores de la edad media dan las primeras descripciones del efecto tóxico del sulfuro de mercurio, que se utilizaba como

pigmento rojo para la ilustración de textos. Los sombrereros, desde el siglo XVI hasta principios del siglo XX, sufrieron la toxicidad del nitrato de mercurio, que se empleaba para la fabricación del terciopelo a partir de pelo de conejo, lo que dio lugar al llamado eretismo mercurial, que produce locura, y que actualmente afecta a los taxidermistas. Otra profesión afectada, en este caso por el vapor de Hg, ha sido la de los dentistas, por la utilización de amalgamas de Hg, hoy día en desuso.

Las minas de cinabrio, que libera vapores de Hg, muy tóxicos (hidrargirismo); la exposición de los obreros en las fábricas de sodio y cloro, compuestos de gran producción, o en la fabricación de termómetros, barómetros, termostatos, trompas de vacío, tubos fluorescentes, lámparas de mercurio y baterías secas de larga duración; en la industria de pinturas (pigmento rojo), catalizadores, síntesis del ácido acético o en las de detonantes de cartuchos, donde se utiliza fulminato de Hg, muy absorbible, son también fuentes de contaminación y suponen un factor de riesgo para los trabajadores.

EL MERCURIO COMO TÓXICO IATROGÉNICO

La intoxicación de mercurio por medicamentos ya se encuentra referenciada desde muy antiguo (1.500 a.C.), pero desde donde tenemos constancia cierta es desde la utilización de antisifilíticos (benzoato de mercurio), cuyos casos más célebres de intoxicación son los de Mozart, Beethoven y Schubert (22).

Los derivados de mercurio utilizados actualmente en farmacia están restringidos casi exclusivamente a sus usos como antisépticos y se corresponden con los siguientes compuestos: Merbromina, Mercurocromo o mercurio rojo al 2 por 100; cianuro, ioduro, oxicianuro, óxido y cloruro de mercurio, y pueden producir cuadros clínicos, como el de la acrodinia (23), anteriormente comentado, que en bebes produce pérdida del tono muscular, que provoca raras posturas en la cuna. También se usa el estearato de mercurio como conservante.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR MERCURIO (24, 25)

La intoxicación aguda de vapores de mercurio puede ser tratada con BAL durante 4-10 días, penicilamina de 10-15 días más, corticoides y antibióticos para evitar infecciones secundarias. Si la intoxicación aguda es por ingestión de compuestos de Hg, es necesario un pronto lavado de estómago.

La intoxicación crónica debe ser tratada con quelatantes y dosis altas de complejo B, acompañado de una reducción en el consumo de tabaco y alcohol. En este caso hay algunos síntomas irreversibles, aunque mejoran.

CONCLUSIONES

El mercurio es un importante contaminante, tanto natural como antropogénico, aunque se encuentra en las cadenas tróficas en pequeñas concentraciones. El gran problema toxicológico que puede presentar el mercurio, dentro de la cadena alimentaria, puede ser debido a vertidos industriales que puedan contaminar a los ríos y ser concentrados por los peces, produciendo daños irreversibles en el ser humano.

El mercurio es, sobre todo, un tóxico ocupacional que afecta a diferentes profesiones como dentistas, trabajadores de fábricas, taxidermistas, científicos que trabajan con aparatos de mercurio, mineros, etc., y produce enfermedades profesionales con cuadros clínicos muy definidos, debiendo prestar especial atención a las trabajadoras embarazadas por sus efectos teratógenos.

BIBLIOGRAFÍA

(1) BRUCE KING R. (1997) Encyclopedia of Inorganic Chemistry. Ed. John Wiley and Sons. Sussex.
(2) Properties of Inorganic Compounds (1997). CRC Press.
(3) WENDDROFF, A. P. (1990) *Nature*, 347, 623.
(4) OCHIAI, E. (1985) Química Bioinorgánica. Ed. Reverté. Cap. 12, pág. 309.
(5) OMS (1991) Inorganic mercury. *Environmental Health Criteria*. 118. Ginebra.

(6) OMS (1991) Mercury. *Environmental Health Criteria*. 1. Ginebra.
(7) OMS (1991) Methylmercury. *Environmental Health Criteria*. 101. Ginebra.
(8) SMITH, D.; SCURRY, J. (1990) Topical mercurials. *J. Am. Acad. Dermatol*. 25, 1097.
(9) ASCHNER, M.; ASCHNER, J. L. (1990) Mercury neurotoxicity: mechanisms of blood-brain barrier transport. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 14, 169.
(10) SUZUKI, T.; HONGO, T.; MATSUO, N.; IMAI, H.; NAKAZAWA, M.; ABE, T.; YAMAMURA, Y.; YOSHIDA, M.; AOYAMA, H. (1992) An acute mercurio mercury poisoning: chemical speciation of hair mercury shows a peca of inorganic mercury value. *Hum. Exp. Toxicol*. 11, 53 (1992).
(11) SEATON, A.; BISHOP, C. (1978) Acute mercury pneumonitis. *Br. J. Ind. Med*. 35, 258.
(12) PULLICINO, V. N.; TAYLOR, D. N.; PATRICK, J. D. (1985) Multiple metallic mercury emboli. *Br. J. Radiol*. 58, 470.
(13) MCLAUCHLAN, G. A. (1991) Acute mercury poisoning. *Anaesthesia*. 46, 110.
(14) LONGLEY, E. O.; BARNES, R., JONES, A. (1968) Mercurialism. *Med. Trial. Tech. Q*. 15, 29.
(15) BARBER, T. E. (1978) Inorganic mercury intoxications reminiscent of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Occupational Medicine*. 20, 667.
(16) GEBAUER, K.; CONNOR, B. (1991) Cutaneous mercury granuloma. *Australas. J. Dermatol*. 32, 129.
(17) SUTTON, R. (1981) The pink disease. *A case report*. Cutis. 27, 169 (1981).
(18) WORLD HEALTH ORGAN (1974) Conference on intoxicacion due to alkymercury treated seed. Baghadad, Iraq. 91.
(19) FITZGERALD, D. F., CALRKSON, T. W. (1991) Mercury and nomethylmercury: present and future concerns. *Environ. Health Perspect*. 96, 139.
(20) HARADA, M. (1972) Clinical study of Minamata disease progressing over a long period of time. Seishin, Shinkeigaku. Zasshi. 75, 667.
(21) HANSON, M., PIEVA, J. (1991) The dental amalgam issue. A review. *Experientia*. 47, 9.
(22) SCHEIDT, W. (1967) Quecksilbervergiftung bei Mozart, Beethoven und Schubert. *Med. Klin*. 62, 195.
(23) SCHONE, D.; WASSER, S.; POLSTER, H. (1970) Zun Krankheitsbild der Akrodynie. Kinderarztl-Prax. 38, 390.
(24) FERGUSON, C. L., CANTILENA, L. R. (1992) Mercury clearance from human plasma during in vitro dialysis: screening systems for chelating agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol*. 30, 423.
(25) MANN, K. V., TRAVERS, J. D. (1991) Succimer, an oral local chelator. *Clin. Pharm*. 10, 914.

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2004, 70: 961-999

Revisión

Vanadium - An element both essential and toxic to plants, animals and humans?

MANFRED ANKE
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

ABSTRACT

Vanadium was discovered in 1802/1803 by the Spanish mineralogist A. M. del Río in Mexico. Vanadium are present in the earth's crust at an average concentration of 110 mg/kg. Vanadium is concentrated mainly in mafic rocks (basalt 200-250 mg/kg) and shales (100-130 mg/kg), lowest concentrations were found in limestones and dolomites (10-45 mg/kg). The average vanadium content of soils worldwide have been calculated to vary from 18 (peat) and 115 mg/kg (Rotliegende weathering soils). Burning of fossil fuels caused about 110000 t V/a to enter the atmosphere globally. With help of indicator plants (wheat, rye, red clover) the local plant bioavailable vanadium offer is to investigate.

All foodstuffs, rich in starch and sugar and of animals are poor in vanadium (5-40 µg V/kg dry matter, dm); mushrooms and leafy vegetable contain higher levels of vanadium (100 to > 1000 µg V/kg dm). Beer and wine (30 to 45 µg/l deliver much vanadium. In Germany and Mexico women with mixed diet take in 10 to 20 µg V/day and men 20 to > 35 µg V/day. The high intake results from the higher beer consumption of men. Vegetarians take in significantly more vanadium. The vanadium concentration of organs and milk is not homeostatically regulated. Most tissues of the fauna reflect the vanadium status.

Faecal excretion of the nutritional vanadium intake amounts to 96% in men and non lactating women and to 79 in lactating women. On an average, adults of both sexes and with either form of diet eliminate 4% of the vanadium intake renally. Lactating women secret 17% of the vanadium intake into the milk.

Vanadium is essential for several species of green algae, fungi and nitrogen-fixing microorganisms. The inactive apoenzymes of bromoperoxidase, iodoperoxidase and chloroperoxidase can be reconstituted by vanadium to active haloenzymes. The normative vanadium requirement for animals is with < 10 µg/kg feed dry matter or < 10 µg V/day of man small. Intrauterine vanadium depleted goats de-

veloped poorly, their conception rate were significant by reduced, they exhibited a higher rate of spontaneous abortion, increased ratio of female to male kids born and a higher mortality. Vanadium deficient kids suffered of skeletal deformations in the forelegs. The size of their pancreas, thymus and thyroid were insignificantly increased. Vanadium may well be found essential for some halogenperoxidases, perhaps one, that is involved in thyroid metabolism.

It is to distinguish between nutritional (µg/day), pharmacological (mg/day) and toxic (mg/kg food dry matter) of vanadium.

Vanadium phytotoxicity (chlorosis and dwarfing) under field conditions is extremely rare. Intake of feed with 10 to 300 mg V/kg feed dry matter animals induced black diarrhoea, weakness, spontaneous abortions, decreased milk production and high mortality in animals.

Vanadium inhibits the Na^+ - K^+ ATPase and open the potassium-channels of the erythrocyte membrane. In humans, the threshold level for vanadium toxicity is > 3 mg/day. Higher doses can induces diarrhea, green tongues, haematological changes and lowered cysteine content in hair and nails.

Key words: Vanadium.— Food chain.— Essentiality.— Pharmacological effects.— Toxicity.

RESUMEN

El vanadio. ¿Un elemento tanto esencial como tóxico para plantas, animales y seres humanos?

El vanadio fue descubierto por el mineralogista español A. M. del Río, en México, en los años de 1802/1803. La corteza terrestre de 16 km de espesor contiene 110 mg de vanadio por kg. A través de los combustibles fósiles se difunden anualmente en el medio ambiente 110.000 toneladas de vanadio. Con ayuda de plantas indicadoras se puede determinar la oferta local de vanadio.

El vanadio es esencial para varias especies de algas, hongos y bacterias fijadoras de nitrógeno. La apoenzima de la peroxidasa de bromo, yodo y cloro necesita el vanadio para la formación de la holoenzima.

La necesidad normativa de vanadio relativa al ser humano asciende a > 10 µg/día y el de la fauna a 10 µg/kg de la materia seca del forraje.

Hay que distinguir entre los efectos farmacológicos, nutritivos y tóxicos del vanadio. Son raras las intoxicaciones por el vanadio. El vanadio frena la ATP-asa de Na^+ - K^+ y abre los canales de potasio de la membrana de los eritrocitos. Los 10-20 mg/día se consideran como valor límite del consumo de vanadio. Mayores dosis provocan trastornos gastrointestinales e implican con frecuencia tinciones verdes de las mucosas (por ejemplo, de la lengua), alteraciones hematológicas y concentraciones reducidas de la cisteína en los pelos y en las uñas.

Palabras clave: Vanadio.— Cadena alimentaria.— Esencialidad.— Efecto farmacológico.— Toxicidad.

RESUMEN EXTENSO

El vanadio fue descubierto por el mineralogista español A. M. del Río, en México, en los años de 1802/1803. La corteza terrestre de 16 km de espesor contiene 110 mg de vanadio por kg. A través de los combustibles fósiles se difunden anualmente en el medio ambiente 110.000 toneladas de vanadio. Con ayuda de plantas indicadoras se puede determinar la oferta local de vanadio.

Todos los alimentos ricos en almidón y azúcar o de origen animal son pobres en vanadio (5-40 µg/kg de materia seca). Los hongos y las hortalizas de muchas hojas pueden contener gran cantidad de vanadio (100-1100 µg de vandio/kg de materia seca). La cerveza y el vino proporcionan mucho vanadio (30-45 µg de vanadio/litro).

Las mujeres europeas y mexicanas que se nutren de comida mixta ingieren como promedio 10-20 µg y los hombres 20->35 µg de vanadio por día. El consumo de cerveza y vino aumenta considerablemente la cantidad de vanadio ingerido. Los vegetarianos ingieren significativamente más vanadio que las personas que se nutren de comida mixta.

Las personas de uno u otro sexo excretan el 96 por 100 del vanadio por vía fecal y el 4 por 100 por vía renal. Las madres lactantes segregan el 79 por 100 por vía fecal, el 4 por 100 por vía renal y el 17 por 100 a través de la leche.

El vanadio es esencial para varias especies de algas, hongos y bacterias fijadoras de nitrógeno. La apoenzima de la peroxidasa de bromo, yodo y cloro necesita el vanadio para la formación de la holoenzima.

La necesidad normativa de vanadio relativa al ser humano asciende a > 10 µg/día y el de la fauna a 10 µg/kg de la materia seca del forraje. Las cabras pobres en vanadio intrauterino crecen significativamente menos, su tasa de concepción es más baja y su mortalidad es superior a la de las cabras que cuentan con una oferta normal de vanadio. Tenían el páncreas, la glándula tímica y la glándula tiroides aumentados de modo insignificante. Puede ser que el vanadio repercuta en el metabolismo de la glándula tiroides a través de las peroxidasas de halógeno.

Hay que distinguir entre los efectos farmacológicos, nutritivos y tóxicos del vanadio. Son raras las intoxicaciones por el vanadio (clorosis, enanismo) en las plantas. Los animales manifiestan, después del consumo de 10 a 300 mg de vanadio por kg de materia seca del forraje, en función de su especie, dispepsias, trastornos del esqueleto, una fortaleza mermada y una mortalidad superior. El vanadio frena la ATP-asa de Na^+ - K^+ y abre los canales de potasio de la membrana de los eritrocitos. Los 10-20 mg/día se consideran como valor límite del consumo de vanadio. Mayores dosis provocan trastornos gastrointestinales e implican con frecuencia tinciones verdes de las mucosas (por ejemplo, de la lengua), alteraciones hematológicas y concentraciones reducidas de cisteína en pelos y en uñas.

INTRODUCTION

Vanadium (V) was discovered in 1802/1803 by the Spanish mineralogist A. M. del Río in Mexico. The element was rediscovered in 1831 by the Swedish chemist Selfström in iron ore smelting products and named vanadium in honour of Vanadia, the northern Germanic goddess of beauty, more commonly known as Freya. In the same year, the identity of the element was established by Wöhler (102).

In 1876, Priestley and Gamgee (100) reported on the toxicity of sodium vanadate in several species of animals. A classic paper for the pharmacological and toxicological actions of vanadium appeared in 1912 (69). At the same time, high vanadium concentrations were discovered in the blood of ascidian worms (58). During the following 50 years it was found that vanadate inhibits ATPase (104), and in the 1980s vanadium was identified as an insulin-mimetic agent (113). The first vanadium-containing enzyme, bromoperoxidase, was isolated some years later from marine algae (128). The most substantive evidence for vanadium essentiality in higher animals was found in goats and rats in the 1980s (11, 94).

With an annually world production of about 50000 t V_2O, vanadium is used in steel production. Small amounts of the element also occur in fossil fuels (105, 121). The possibly essential, pharmacollogial effective and toxic element is extensively used in industry and constitutes a factor of environmental pollution.

MATERIAL AND METHODS

Vanadium analyses were carried out after dry ashing the biological material by means of sequential ICP OES at the line position of 292, 402 nm (Spectroflame-D, Spectro Analytical Instruments). Accuracy of the measurement was examined with the reference materials «bush tweigs and leaves (GBWO7602)», APS1075, trace metals in drinking water and AEA H-G mixed human diet (67, 68, 110). Daily duplicates of all consumed foods and drinks were collected from seven men and seven women on seven subsequent days and their daily urine and faeces were analysed. The vanadium intake was determined and vanadium balance was calculated. Duplicates and

foodstuffs were collected or bought in 1988, 1992 and 1996 in Germany and analysed (Table 1).

The effect of a vanadium poor nutrition was studied in 14-fold repetition with a semisynthetic ration and goats.

Fox Pro (Version 2.6 Microsoft) and SPSS/PC + for Windows (Version 6.0. SPSS Inc.) were used for data handling and statistics.

TABLE 1. *Number of the anaylsed samples*

Kind of samples, table	**n[1)]**
Wheat, rye, red clover, meadow red clover (Table 2)	898
Indicator plants, examination (Table 3)	25
Plant species (Table 4)	236
Seeds, fruits (Table 5)	57
Bulgs of roots, stems, tubes (Table 6)	173
Winter feed of games (Table 7)	83
Plants of different age (Table 8)	96
Insects, mollusc, mammals (Table 9)	130
Animals and man (Table 10)	235
Man (Table 11)	109
Foods (Table 12)	2.090
Duplicates (Table 13)	1.750
Tissues, goats (Table 14)	1.069
Faeces, urine (Table 15)	574
Faeces, urine, milk (Table 16)	105
SUM	**7.630**

n[1)] = number.

RESULTS AND DISCUSSION

Sources and Uses

Vanadium is present in the earth's crust at an average concentration of 110 mg/kg. It exists as a sulphide or in the oxidized form. Of

the 60 known vanadium minerals, only patronite (V_2S_5), roscoelite ($K\ (Al, V)_2\ [AlSi_2\ O_{10}]\ (OH, F)_2$), carnotite ($K\ U\ O_2\ VO_4\ 1.5\ H_2O$) and vanadinite [$Pb_5\ (VO_4)_3\ Cl$] are commercial sources of vanadium. In none of these ores, vanadium is present with more than 3%. Vanadium is often obtained as a by-product of mining for other valuable materials. One example is carnotite, a uranium-vanadium ore mined in Australia and the United States (63, 45, 70).

Small amounts of vanadium also occur in fossil fuels from Venezuela, Angola, California, Iran, Iraq, and Kuwait (> 0.1% up to 1% V). Indonesian, Libyan and West African oils contain but negligible amounts of vanadium (121). Vanadium is concentrated in the ash when these fuels are burned.

A major commercial use of vanadium has been in steel production. Vanadium steel which contains from 0.1-3% vanadium is tough, strong and heat-resistant, and withstands strain, vibration and shock.

Another important use of vanadium is as a catalyst in a variety of reactions. Vanadium pent oxide put on an inert support material is the principal catalyst used in the oxidation of SO_2 to SO_3 in the production of sulphuric acid, and for the conversion of naphthalene into phthalic anhydride during the formation of plastics. In addition, vanadium oxychloride, tetrachloride and triacetylacetonate are used as polymerization catalysts in the production of soluble copolymers of ethylene and propylene. In the reaction vessels, these polymers are viscous liquids, which can trap the vanadium catalysts and result in a vanadium content of as much as 500 mg/kg in products used for the packaging of food and pharmaceuticals. Furthermore, the disposal of spent catalysts could also be a point source for a contamination of the biosphere and of food with vanadium (28, 22). Furthermore, vanadium is used for the production of yellow pigments and ceramics.

Distribution in the Environment

The general abundance pattern of vanadium in common rocks shows that this ultratrace element is concentrated mainly in mafic rocks (basalt, gabbro; 200-250 mg V/kg) and shales (100-130 mg/kg).

Lowest concentrations were found in limestones, dolomites (10-45 mg/kg), sandstones (10-60 mg/kg) and syenites, granites and gneisses (30-100 mg/kg). The geochemical characteristics of vanadium are strongly dependent on the oxidant state (+ 2, + 3, + 4 and + 5) and on the acidity of the media. Vanadium does not form its own minerals, but rather replaces other metals (Fe, Ti, Al) in crystal structures. During weathering, vanadium is adsorbed or incorporated into mineral structures of clay or iron oxides.

Highest concentrations of vanadium in soil are reported in soils of mafic rocks (150-460 mg/kg), while the lowest (5-22 mg/kg) were found in peat soils. Loamy and silty soils, as well as some ferralitic soils (Rotliegende), also contain large amounts of vanadium, which exceed those of the parent materials. The average vanadium content of soils world-wide has been calculated to vary from 18 to 115 mg/kg. The geometric mean of vanadium concentration in soils varied between 60 and 100 mg/kg.

Industrial processing of certain mineral ores (ore smelters, cement, and phosphate rock plants) and the burning of coal and oil will increase the deposition of vanadium residues in soils. Combustion of vanadium-rich fuel oils is an especially serious source of vanadium in soils (71).

Small amounts of vanadium compounds are found in air where there is no known anthropogenic contamination (0.02-0.08 ng/m^3). About 65000 t of vanadium per year naturally enter the earth's atmosphere (dust, erosion of soil and rocks, marine aerosols). The vanadium concentration over populated areas is often greater than over unpopulated regions (130). During cold periods the concentrations of vanadium are usually higher than in warm weather. The increases in vanadium have been assumed to be due primarily to fly ash formed during the burning of fossil fuels. Burning these fuels in the past caused about 110000 t of V/a to enter the atmosphere globally (96).

The concentration of vanadium in sea water is in the order of 2 µg/L, but it is about 5 times higher in the deep sea compared to the surface (27). The vanadium concentration in drinking water in Germany varies with the geological origin of the site, with levels between 0.18 µ/L (Keuper, slate, phyllite, Bunter) and 1.10 µg/L (Rot-

liegende, Muschelkalk), with an average of 0.43 µg/L and a median of 0.28 µg/L. The differences are insignificant (63). In the USA and Japan, the concentration of vanadium in drinking water varies in the same range.

Vanadium in plants, animals and humans

Plants

The geological origin of the material for soil formation and, thus, the natural anthro-pogenic vanadium offer influence the vanadium content of the flora, depending on species and parts of plants. The effect of the origin of the soil on the vanadium content was investigated by way of indicator plants (wheat, rye, red clover). The geological origin with the highest vanadium content in plants was equated with 100, and the other regions were related to it. The soils of Rotliegende, loess and granite produce a vanadium-rich flora (Table 2).

TABLE 2. *Influence of the geological origin of the site on the relative vanadium content of the flora (n wheat 352, rye 235, acre red clover 180, meadow red clover 131)*

Geological origin of the site	Relative number
Rotliegende weathering soils	100
Loess	96
Granite, syenite weathering soils	88
Boulder clay	79
Muschelkalk weathering soils	79
Keuper weathering soils	75
Bunter weathering soils	73
Phyllite weathering soils	70
Slate weathering soils	67
Diluvial sands	66
Gneiss weathering soils	63
Moor, peat	61
Alluvial riverside soils	60

Diluvial sands, gneiss, peat and alluvial riverside soils deliver only 60% of the vanadium amount found in the vegetation of the Rotliegende.

The vanadium content of wheat, rye and red clover as a field crop originating from 25 plots of 1m² each correlated with r values between 0.75 and 0.90. This shows the suitability of the three species as indicator plants of the bioavailability of vanadium in the soil (Table 3).

TABLE 3. *Correlations of the vanadium concentration in three plant species growing in the same place*

Species (n)[3]	**p[2]**	**r[1]**
Rye: wheat (14)	< 0.01	0.75
Rye: red clover (field) (7)	< 0.05	0.76
Wheat: red clover (field) (4)	> 0.05	0.90

[1] r = correlation coefficient.
[2] p = significance level of the t-test according to Student.
[3] n = number.

Anthropogenic vanadium emissions are indicated even years after the closure of the vanadium source, as it was demonstrated in the vicinity of cement and phosphate factories (table 3) (4).

TABLE 4. *Vanadium contents of several plant species and plant parts from a normal and a vanadium-polluted area (µg/kg dry matter)*

Species resp. part of plants (n; n)	**Control area**		**V-polluted area**		**p**	**%[1]**
	s[2]	**x[3]**	**x**	**s**		
Tomato (11;4)	6.0	8.6	24	29	> 0.05	279
Onion (11;13)	22	22	58	89	> 0.05	264
Asparagus (2;5)	12	52	128	60	> 0.05	246
Kohlrabi (12;3)	13	15	35	15	< 0.05	233
Sweet cherry (6;3)	3.0	7.9	14	4.0	< 0.05	177
Cucumber (15;8)	26	35	49	31	> 0.05	140

TABLE 4. *Vanadium contents of several plant species and plant parts from a normal and a vanadium-polluted area (µg/kg dry matter)* (cont.)

Species resp. part of plants (n; n)	Control area		V-polluted area		p	%[1]
	s[2]	x[3]	x	s		
Meadow red clover (15;6)	23	55	75	20	> 0.05	136
Potato peel (18;5)	343	458	606	295	> 0.05	132
Leek (6;7)	28	85	112	91	> 0.05	132
Lettuce (16;9)	250	287	338	172	> 0.05	118
Green wheat (13;18)	16	29	34	16	> 0.05	117
Chive (17;13)	43	94	98	77	> 0.05	104

[1] Control area = 100%, V-polluted area = x%. [2] s = standard deviation. [3] x = arithmetic mean.

Vanadium concentrations in several plant species vary with their leaf-stalk ratio. Leaves store high vanadium amounts. Seeds and fruits prove to be particularly poor in vanadium (Table 5).

TABLE 5. *Vanadium contents of several seeds and fruits (µg/kg dry matter)*

Species (n)	x	s	Species (n)	x	s
Wheat (23)	6.2	4.2	Apple (39)	19	15
Rape (8)	8.7	10	Pear (10)	23	17
Morello cherry (8)	9.0	7.8	Rye (21)	23	19
Sweet cherry (9)	9.7	4.0	Dwarf bean (17)	25	17
Tomato (15)	13	16	Strawberry (7)	38	36

Bulges of roots (carrots), stems (kohlrabi) and tubes (potatoes) are poor in vanadium, with the exception of potato peel (Table 6).

TABLE 6. *Vanadium contents of several bulges of roots, stems and tubes (µg/kg dry matter)*

Species (n)	x	s	Species (n)	x	s
Kohlrabi (25)	29	18	Carrot (34)	71	43
Onion (25)	41	66	Asparagus (7)	99	70
Potato without peel (38)	43	107	Leek (14)	118	65
White radish (6)	65	55	Potato peel (24)	471	240

The leaves of all plant species and especially the perennial plants on which game feeds in winter prove to be extremely rich in vanadium (Table 7) (4).

TABLE 7. *Vanadium content of several winter grazing of game (µg/kg dry matter)*

Species (n)	x	s	Species (n)	x	s
Pine bork (29)	690	500	Raspberry (10)	1399	913
Spruce bork (17)	854	407	Pine twigs (5)	1626	552
Spruce twigs (8)	1002	523	Heather (8)	3111	973
Bilberry herb (3)	1020	327	Oak twigs (3)	3136	350

The vanadium porphyrin abundant in oil has formed *post mortem* from chlorophyll. By measurements of the vanadium content in tree rings, the yearly increase in atmospheric vanadium from vanadium-rich gasoline can be mapped (80).

High concentrations of vanadium are also found in a few species of the mushroom genus Amanita. The vanadium-containing compound found in mushrooms was named amavadine. The physiological function of amavadine is unknown. Wever and Krenn (1990) (132) suggested that amavadine acts as a cofactor with an oxidase or peroxidase function. Up to now it remains a mystery as to why just Amanita species have designed such an efficient chemistry for vanadium enrichment (81, 23).

Vanadium in plants decreases significantly with increasing age. From the beginning of May to the middle of June, vanadium contents were found to abate to a third of the initial level (Table 8).

TABLE 8. *Variation of the vanadium contents of several plant species with the stage (age) of vegetation (µg/kg dry matter)*

Species (n)		4.5	17.5	31.5	14.6	LSD[2]	%[1]
Wheat	x	87	41	42	33	31	38
(6; 6; 6; 6)	s	16	13	14	30		
Rape	x	119	107	83	34	66	29
(6; 6; 6; 6)	s	31	39	62	19		
Field red clover	x	105	52	42	34	20	32
(6; 6; 6; 6)	s	15	11	5.8	15		
Lucerne	x	145	79	49	58	42	40
(6; 6; 6; 6)	s	46	15	9.4	16		

[1] 4.5 = 100%, 14.6 = x%. [2] LSD = least significant difference.

Animals and Humans

The vanadium concentration in organs and in milk is not homeostatically regulated. This is the case for all species investigated (Table 9): grasshopper (160 µg/kg dry matter), carrion beetle (212 µg/kg), spider (429 µg/kg), wood louse (1,674 µg/kg), slug (449 µg/kg), edible snail (488 µg/kg), earth worm (5,450 µg/kg), mice, voles and shrews (Sorex araneus, x = 254 µg/V, s = 127). The vanadium concentrations of their bodies are fixed by the intake of vanadium and vary extremely.

TABLE 9. *Vanadium contents of several species of insects, molluscs and mammals (µg/kg dry matter)*

Insects (n 18)		Molluscs (n 27)		Mammals (n 85)	
Tettigonia	x 160	Arion	449	Apodemus	56
viridissima	s 131	rufa	231	flavicollis	21
Silpha	x 212	Helix	488	Clethrionomys	133
obscura	s 157	pomatia	432	glareolus	85
Carabus	x 349	Lumbricus	5450	Apodemus	137
hortensis	s 351	terrestris	3251	sylvaticus	54
Armadillidium	x 1674			Microtus	211
vulgare	s 118			arvalis	184

The very high vanadium amounts in wood-lice and earth worms are caused by the intake of earth. Mice and voles provide the cat with 50 to 200 µg V/kg dry matter (16). Commercial cat food supplies European cats with 40 to 200 µg V/kg dry matter. The daily vanadium intake of the cat through commercial food varies between 3 and 12 µg (17). The vanadium concentrations in the organs of mammals varies depending on the local vanadium offer and is not species-specific in most cases (Table 9). The variation of vanadium concentration in the organs of the local populations of wild ruminants is similar. Wild boars with a stomach vanadium content of 350 to 1600 µg/kg dry matter store significantly more vanadium in the analyzed tissues than wild ruminants (Table 10). Similarly to wild ruminants, hares accumulate vanadium in ribs and livers.

TABLE 10. *Vanadium contents of several tissues of animals and man (age 11 to 89 years) (µg/kg dry matter)*

TISSUE	n	KIDNEY	LIVER	RIBS
ROE DEER	(n 18)	60	24	47
RED DEER	(n 18)	53	25	52
MOUFLON	(n 18)	49	26	58
FALLOW DEER	(n 83)	111	57	76
WILD BOAR	(n 11)	209	119	104
WOMEN	(n 44)	28	61	40
MEN	(n 43)	25	67	26

In adult humans (Table 11), the vanadium content of the organs analyzed was not affected by gender and corresponded to that of the animal species investigated. However, from babies and toddlers to people of age 89, the vanadium content in kidneys, prostate glands and ribs decreases significantly to between 10 and 30% of the amount registered in babies (Table 11). Both sexes show vanadium depletion by the time of the onset of puberty. The vanadium content in the liver has been found the only one not affected by age (from birth till 89 years) (12, 14).

TABLE 11. *Influence of age and sex on the vanadium concentration in human ribs (µg/kg dry matter)*

Age in years	**Women**		**Men**		**Fp**	**%[1]**
(n; n)	s		x		x	s
< 1 (4;3)	78	104	416	564		400
1 – 3 (3;8)	23	24	51	34		212
4 – 10 (2;6)	6.7	27	32	18		119
11 – 20 (2;5)	20	29	22	7.1		76
21 – 30 (4;2)	44	37	12	15	> 0.05	32
31 – 40 (5;2)	14	18	32	26		178
41 – 50 (5;6)	15	21	23	18		110
51 – 60 (5;7)	14	28	16	13		57
61 – 70 (4;6)	33	42	27	13		64
71 – 80 (8;6)	23	24	29	22		121
> 80 (9;7)	18	26	37	23		142
Fp	< 0.05		< 0.01			
%[2]	25		8.9			

Fp = significance level in one factorial or multiple variance analysis. [1] women = 100%, men = x %. [2] < 1 year = 100%, > 80 years = x %.

Vanadium Content of Foods and Beverages

Seeds, cereal products, bread, cake and pastries, tubers and fruits generally have a low vanadium content (5 to 40 µg/kg dry matter). Mushrooms, red radish, leafy vegetables (lettuce, spinach) as well as herbs contain much higher levels of vanadium (100-2,400 µg V/kg dry matter (Table 12).

TABLE 12. *Vanadium contents of foods and beverages (µg/kg dry matter, µg/L beverage) (147 different foods and beverages; n 2090)*

Plant foods (range)		**Animal foods (range)**		**Beverages**	
Bread, cake (6-23)	13	Formula milk (3-17)	9.1	Drinking water	0.43
Flours, pulses (1-77)	14	Dairy products (2-31)	9.3	Whisky, brandy	0.48
Sugar-rich foods (8-31)	17	Meat, sausage (10-95)	31	Coke, lemonade	0.83
Fruits (9-55)	23	Breast milk	34	Advocaat, juice	6.2
Vegetables (7-625)	41	Fish, tinned fish (16-92)	36	Beer	28
Spices (16-2356)	218	Eggs	75	Wine, sparkling wine	45

The investigation of European vegetable foodstuffs based on conventional and organic farming showed that, as a rule, organically produced wheat flour, bread, fruits and vegetables delivered less vanadium than conventionally produced ones. The missing of phosphate fertilization which delivers vanadium to the plants becomes noticeable in organic farming production. In contrast to this fact, brown sugar produced ecologically from sugar cane contained more vanadium than conventionally refined beet sugar. The use of this sugar delivers much vanadium to the food chain. Therefore, ecologically produced chocolate and sweets are richer in vanadium than conventionally produced brands (15).

The various formulae for the nutrition of babies offer between 4 and 17 µg V/kg dry matter. Like cow's milk, most formulae in Germany deliver < 10 µg V/kg dry matter. Mother's milk contains 34 µg V/kg dry matter, i.e., more than cow's milk. The vanadium content in human milk should be subjected to further investigation so that baby food can be prepared according to physiological principles.

Varying with species, meat and fish contain little vanadium (20 to 40 µg/kg dry matter). The vanadium content in hen's eggs varies extremely. The cause of vanadium accumulation in hen's eggs may be a high vanadium content in the calcium carbonate fed to hens, or the vanadium emission from the burning of fuel oil for heating. A high vanadium amount accumulated in eggs has no adverse effect on human health. Organic farming animal foodstuffs may contain significantly less vanadium than conventionally produced ones.

The main vanadium supplier of man is beer, which contains between 18 and 36 µg V/L. Vanadium enrichment of beer has been traced back to filtration with filters containing diatomaceous earth. White, red and sparkling wines are also very rich in vanadium. The reason for this could be the use of the unwashed grape, with deposits of dust from the environment and vanadium emissions (vanadium steel, silica gel, bentonite) during the different stages of production (65, 64, 15, 13, 74) and/or filtration with diatomaceans earth.

Beer and wine have been found to be the main suppliers of vanadium to men and women in Europe, supplying 75% and 41% of the daily intake, respectively. Thus, vegetable food supplies 17 and 43%, and food of animal origin 8 and 16 % of the intake of men and women, respectively (13).

Vanadium Intake

The vanadium intake of women and men was systematically investigated by the duplicate portion technique in Germany and Mexico. 19 test populations at the age of 20 to 69 years collected duplicates of all consumed foodstuffs, sweets and beverages on 7 consecutive days (Table 13).

In Germany, men with mixed diets take in double the vanadium amount ingested by women. The high intake results from the higher beer consumption of men (1 L beer ~ 28 µg V).

TABLE 13. *Vanadium intake of adult Germans and Mexicans with mixed and ovo-lacto-vegetarian diets depending on time and sex (µg/day)*

Form of diet	Country (n; n)[8]	Women s	Women x	Men x[4]	Men s[3]	p[2]	%[1]
Mixed (Md)	G[5] 1988 (196;196)	8.3	9.3	19	16	< 0.001	204
	G 1992 (294;294)	3.3	25	36	3.0	< 0.001	144
	G 1996 (217;217)	15	11	33	35	< 0.001	300
	M[6] 1996 (98;98)	11	20	20	14	> 0.05	100
Veg.[7]	1996 (70;70)	103	49	39	34	> 0.05	78
%	G 1988;1996	118		174			
	G:M 1996	182		61		–	
	Md:Veg. 1996	445		118			

[1] Women = 100%, men x %; [2] p = significance level of the t-test according to Student; [3] s = standard deviation; [4] x = arithmetic mean; [5] G = Germany; [6] M = Mexico; [7] Veg. = ovo-lacto-vegetarian diet; [8] n = number.

The vanadium intake shows no normal distribution between the two sexes (Figure 1). Nearly 40% of the men took in portions with low amounts of vanadium (< 10 µg/day), while the portions taken in by 13% of the men had very high vanadium contents (> 88 µg/day), due to their high consumption of beer (> 2 L/day).

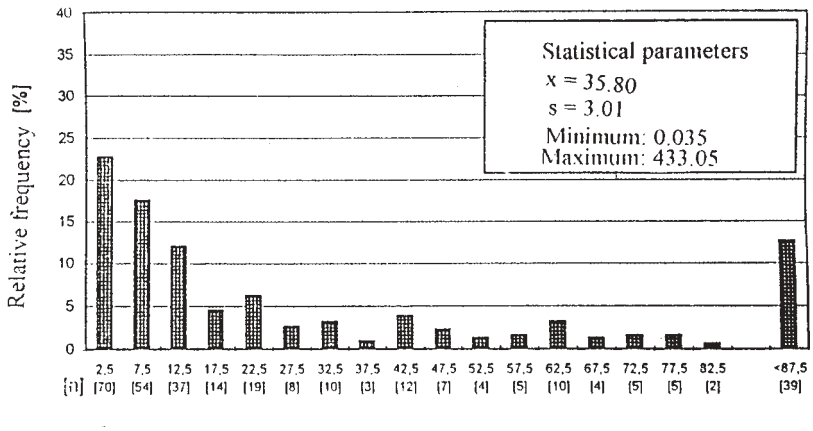


FIGURE 1. *Frequency distribution of vanadium intake of men.*

Women do not drink as much beer as men. Accordingly, more than 55% of women took in < 10 µg V/day, while only 3% had an intake of > 88 µg V/day (3).

Nursing mothers (12.1 µg/day) consumed the same amount of vanadium in comparison to non-lactating women (12.2 µg/day). Mexican women and men with mixed diets took in the same amount of vanadium as Europeans. Ovo-lacto-vegetarians do not drink much beer and wine, which are rich in vanadium. They prefer vegetables, cacao products and nuts, which are rich in vanadium, too. The vanadium intake decreases with increasing age (3).

Estimates for the American intake of vanadium (based on a food intake of 500 g dry weight) are 10 to 60 µg/day (57). This calculation with a dry matter intake of 500 g is too high. European women take in 300 g/day and men 380 g/day (mixed diet). Generally, the calculation of the trace element intake with the help of the market basket overestimates the intake (3).

Vanadium deficiency has not been investigated in humans. Most diets, on a weekly average, supply > 10 µg V/day, which suggests that a dietary intake of 10 µg V/day probably meets any postulated vanadium requirement.

Absorption and Distribution of Vanadium

A significant amount of vanadium absorption occurs in the upper gastrointestinal tract. Most ingested vanadium probably is transformed to VO^{2+} in the stomach and passes into the duodenum in this form (97, 133, 54).

In serum, absorbed vanadium is transported mainly bound to transferrin (77, 76). Vanadium in rats' milk was found mainly in the protein fraction and perhaps in lactoferrin. In this form, vanadium is transferred from the mother to the pups. In older rats, vanadium is apparently converted into vanadyl-transferrin and ferritin complexes in plasma and body fluids (42, 107).

The vanadium status of tissues and organs is not homeostatically regulated. In goats with high (2000 µg V/kg) and low (< 20 µg V/kg)

vanadium concentrations in the feed dry matter, all parts of the body reflect the different vanadium intakes significantly (table 14). The vanadium content of kidneys, uterus, lungs, spleen and ribs of goats with low vanadium intake is reduced to between 15 and 60 % of the amount found in the same tissues of goats with high vanadium intake. The vanadium contents of hair, serum and milk, which are easily available, are good indicators of the vanadium offer to animals and humans (63).

TABLE 14. *Vanadium contents of organs and tissues in goats with high and low vanadium offer (µg/kg dry matter)*

Organ, tissue (n)	**Control goats**		**V-deficiency goats**		**p**	**[%][1]**
	s	**µg/kg dm**	**µg/kg dm**	**s**		
Kidney (13;11)	876	1563	234	102	< 0.001	15
Uterus (7;5)	358	603	97	28	< 0.05	16
Lungs (16;10)	146	311	57	17	< 0.001	18
Spleen (7;10)	521	910	184	82	< 0.001	20
Ribs (17;8)	1598	2608	525	231	< 0.001	20
Carpal bones (20;7)	1264	2385	605	489	< 0.001	25
Heart (12;12)	110	277	77	34	< 0.001	28
Liver (7;9)	174	347	105	58	< 0.01	30
Skeletal muscle (12;10)	44	135	48	14	< 0.001	36
Hair (10;14)	91	144	58	40	< 0.01	40
Aorta (13;13)	61	159	70	31	< 0.001	44
Pancreas (5;8)	150	247	115	65	< 0.05	47
Cerebrum (3;9)	20	100	47	12	< 0.001	47
Ovary (8;8)	307	832	402	177	< 0.01	48
Blood serum (µg/l) (17;17)	45	50	26	14	< 0.05	52
Milk (444;307)	19	15	8.8	15	< 0.001	59

[1] Control goats = 100%, deficiency goats = x %.

The vanadium concentration in children's hair indicated the vanadium pollution very well and better than that in nails (75). For the identification of the vanadium status, all organs are suitable, and especially the blood (59, 106). The highest levels of vanadium are stored in bones, kidneys, spleen and ovary, the lowest in the aorta, hair, muscle and, especially, in milk (Table 14).

Excretion and Balance of Vanadium

Animals and humans excrete most of the consumed, unabsorbed vanadium with the faeces (25). The absorbed vanadium is removed from the body mainly with urine and milk (3) and partly with bile (29). The biological half-life of vanadium excreted in urine is 20-40 hours. Animal studies indicate that the elimination of vanadium from the body following inhalation of vanadium oxides is biphasic, with an initial rapid elimination (10-20 hours) and a longer terminal phase (40-50 days) (103, 78). Rats excrete 8 and 10% of injected vanadium with the faeces and bile, respectively (133, 62). The elimination half-lives of vanadium in rats were found to range between 11 and 132 hours for soft tissues and 376 hours for the bone. During the first day, 49% of the dosage was eliminated with the urine and 8% with the faeces (1). The half-life for the elimination of vanadium from the bodies of vanadium-fed diabetic rats was found to be about 12 d (101).

Faecal excretion of the nutritional vanadium intake amounts to 96% in men and non-lactating women, and to 79% in lactating women (Table 15). Most of this vanadium is not absorbed. The form of diet (mixed or ovo-lacto-vegetarian) (Table 15) has no influence on the faecal excretion rate. On average, adults of both sexes and with either form of diet eliminate 4% of the nutritional vanadium intake renally (range: 2-6%).

The mean apparent rate of vanadium absorption by adults of both diet forms amounts to 10%, and the mean vanadium balance is + 6%, with a variation between + 23 and – 15%.

TABLE 15. *Vanadium balance of adult people with mixed and ovo-lacto-vegetarian diets (n 287;287)*

Parameter		Women		Men	
		Mixed diet	**Vegetarian diet**	**Mixed diet**	**Vegetarian diet**
Intake, µg/day		11.3	48.7	32.6	38.6
	Faeces, µg/d	11.5	36.7	36.4	34.7
	Urine, µg/d	0.7	0.6	0.9	1.7
Excretion	Faeces, %	94	98	98	95
	Urine, %	6	2	2	5
Apparent absorption rate, %		–	33	–	11
Balance	µg/day	– 0.9	+ 11.4	– 5.0	+ 2.2
µg/d	%	– 8.0	+ 23	–15	+ 5.7

On average, a nursing mother transfers 17% of her vanadium intake to her baby through the milk (Table 16) and excretes only 5% through her kidneys, whereas renal excretion in a young, non-nursing woman amounts to 9%. The apparent rate of vanadium absorption in non-nursing young women is 8.9%, which corresponds to the 10% registered for adults in general.

The vanadium balance of nursing women is negative. The negative balance of lactating mothers demonstrates that the stores of vanadium in the bones are reduced after birth (3, 14). In animals, the balance of macro-, trace and ultratrace elements during lactation is mostly negative (49).

TABLE 16. *Vanadium balance of non-nursing and nursing women with mixed diet*

Parameter (n)		Non-nursing		Nursing		p	%
		s	x	x	s		
Intake, µg/day (49;49)		13	7.9	12.1	14.0	> 0.05	153
Excretion	Faeces, µg/d (49;49)	6.8	7.2	15.6	19.1	> 0.05	217
	Urine, µg/d (49;49)	1.4	0.7	0.8	1.0	> 0.05	114
	Milk, µg/d (0;7)	–		3.4	2.9		
	Faeces, %	91		79			
	Urine, %	9		4			
	Milk, %	–		17			
Apparent absorption rate, %		8.9		–			
Balance	µg/day	± 0.0		– 7.7			
	%	± 0.0		– 64			

The Essentiality of Vanadium

Essentiality to Plants

The evidence that vanadium is essential for the growth of higher plants is not yet conclusive, while the essentiality of this element for algal species is unquestionable. Vanadium is essential for several species of green algae (Scenedesmus obliquus, Chlorella pyrenoidasa), yellow-green algae (Bumileriquisis filiformia) and brown algae (Fucus spiralis). A very low concentration (0.1-1 µg V/L) of vanadium induces growth. At higher concentrations, growth is still stimulated, but chlorophyll formation even more.

In the brown alga Ascophyllum nodosum, the activity of the enzyme bromoperoxidase is essentially influenced by vanadium (21, 128, 35). By means of vanadate, the inactive apoenzyme can be reconstituted to active holoenzyme. Vanadium is an essential element for algae and probably for other organisms. The reactivation of apoperoxidase by vanadium is inhibited by phosphate. Since vanadium-dependent bromoperoxidases have been found in a number of

marine red algae and terrestrial lichens, vanadium-dependent iodoperoxidases have also been detected in brown seaweed, and a chloroperoxidase has been identified in the fungus Curvularia inaequalis. The mechanisms of action of vanadium in the haloperoxidases has not been firmly established. In the bromoperoxidases, H_2O_2 reacts with vanadium as V^{5+} to form a dioxygenium species which reacts with bromide to yield an oxidized bromine species, the intermediate that forms the carbon-halogen bond (31, 129, 132, 127, 115).

The conversion of atmospheric nitrogen to ammonia by nitrogen-fixing microorganisms is catalyzed by the enzyme nitrogenase. Vanadium-dependent nitrogenase has been characterized for Azotobacter vinelandii and A. chroococcum (40). This effect of vanadium was discovered in 1986, when a vanadium-containing nitrogenase was isolated from mutants of two species of Azotobacter unable to synthesize molybdenum-nitrogenase (41).

Essentiality to Animals

Some ascidians accumulate vanadium (vanadocytes in blood cells) in amounts that exceed that present in sea water by 4 million times. Suggested functions for vanadocytes include production of the cellulose of the tunic, reversible trapping of oxygen under conditions of low oxygen tension, and acting as an antimicrobial agent (82, 114).

Between 1971 and 1974 four research groups described possible signs of vanadium deficiency. In 1984 it was realized that these findings had some shortcomings (87, 88, 95). Many of the findings may have been the consequence of a high vanadium supply that induced pharmacological changes in animals fed with unbalanced diets (91, 86). The most substantive evidence for vanadium essentiality was provided in the nineteen-eighties, from deficiency experiments with goats (11, 94).

In 14 experiments with goats, the animals with < 10 µg V/kg dry matter of the semisynthetic ration ate 20% less feed during lactation than the control goats (Table 17) (14).

TABLE 17. *Influence of vanadium-poor nutrition on feed intake, growth, reproduction performance and mortality of goats*

Parameter		Control goats	V-deficiency goats	p	%
Feed consumption	Non pregnant, g/day	685	598	< 0.001	87
	Pregnant, g/day	595	666	< 0.001	112
	Lactating, g/day	646	518	< 0.001	80
Growth	Birth, kg	2.6	2.6	> 0.05	100
	91st day of life, kg	17.5	15.2	< 0.05	87
	Undepleted, 101st-268th day, g/day	96	95	> 0.05	99
	Intrauterine depletion g/day	96	80	< 0.001	83
Reproduction	Success of first mating, %	70	48	< 0.001	–
	Conception rate, %	86	73	< 0.01	
	Matings per gravidity	1.5	2.2	< 0.001	
	Abortion rate, %	1	19	< 0.001	
	Ratio ♂ : ♀, ♂ = 1	1.60	0.86	< 0.001	
Mortality	Kids from 7th to 91st day, %	5	24	< 0.001	–

During pregnancy the deficiency animals equalized this deficit (63). The vanadium deficiency did not influence intrauterine growth, neither in female nor in male kids (52).

After intrauterine vanadium depletion, the post-natal development of both sexes was significantly reduced. Kids with normal supply during intrauterine development grew normally (66).

The vanadium-poor nutrition lowered the success of first mating and the conception rate of the she-goats significantly. The nanny-goats with poor vanadium intake needed significantly more matings for pregnancy, exhibited a higher rate of spontaneous abortion and an increased ratio of female to male kids born. A quarter of kids from vanadium-deprived goats died between days 7 and 91 of life with some of the deaths preceded by convulsions; only 5% of kids from vanadium-supplemented goats died during the same time.

The vanadium-deficiency goats produced normal milk, in normal amounts and with normal milk fat contents (8, 7, 20).

Several blood parameters were estimated with the usual methods (Table 18). Of these, only the concentrations of creatinine and triglycerides and the activity of γ-glutamyl transferase were significantly higher in vanadium-deficient compared to control animals (52).

TABLE 18. *Influence of vanadium deficiency on the blood parameters of goats*

Parameter	**Control goats**		**Vanadium-deficiency goats**		**p**	**(%)**
	s	**x**	**x**	**s**		
Creatinine (μmol/L)	15	87	105	17	< 0.01	121
Triglycerides (μmol/L)	80	180	290	130	< 0.01	161
γ-glutamyl transferase (U/L)	18	45	58	17	< 0.05	129

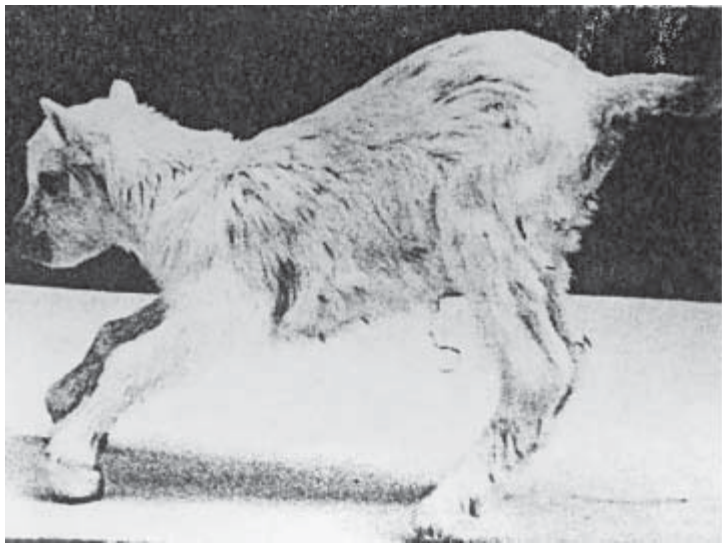


FIGURE 2. *Newborn kid of a vanadium-deficient goat with skeleton injuries.*

Deficiency goats suffered pain in the extremities, swollen forefoot tarsal joints, and skeletal deformations in the forelegs (5). In goats with vanadium deficiency, glandular or glandulocystic hyperplasia of the endometrium was observed (83). The sizes of the pancreas, thymus and thyroid of vanadium-deficient goats were insignificantly increased in comparison to the same tissues of control goats (21).

Already Uthus and Nielsen (125) and Nielsen (90) reported that a vanadium-deficiency nutrition of rats showed increased thyroid weights and thyroid-to-body weight ratios, and decreased growth. This study also showed that stress factors, which change the thyroid status or iodine metabolism, enhance the response to vanadium deprivation.

Vanadium may well be found essential for some enzyme reactions, perhaps one that is involved in thyroid metabolism.

Feeding of the V-deficiency ration reduced life expectancy significantly. Within the first year, 43% of the animals of a group without V supplementation died, compared to only 11% in the control group. At the end of the experiment, 16% of the control goats were still alive, whereas only 3% of the V-deficient goats survived (Table 19).

TABLE 19. *Influence of vanadium deficiency on the mortality of goats*

Period and number of goats which died (n; n)	**Control goats %**	**Vanadium-deficient goats %**	**p**
1st year (7;31)	11	43	< 0.001
2nd year (17;22)	27	31	> 0.05
3rd year (14;10)	21	13	> 0.05
4th year (13;4)	20	6	< 0.05
5th year (2;2)	3	3	> 0.05
> 5 years (1;1)	2	1	> 0.05
Goats surviving (10;2)	16	3	< 0.001

Vanadium-deficient nanny-goats had only 50% the life-span of control goats. The normative requirement of vanadium for animals is very small, amounting to < 10 µg/kg dry feed matter (12, 6, 7, 14, 2, 9, 10).

Essentiality to Humans

The same is true for the normative vanadium requirement of man. A daily dietary intake of 10 µg or less probably would meet any postulated normative requirement (7, 3, 92, 93). The individual daily intake of vanadium in Germany and Mexico in every case reached > 8 µg/day on a week's average. World-wide, typical diets generally supply 15 to 30 µg V/day (85, 30, 29, 44, 98).

Pharmacological Effects

To disentangle pharmacological from nutritional observations it is necessary to identify the essential biochemical function of vanadium in higher animals. Both effects demand quite different amounts of vanadium (µg or mg/kg food). On the other hand it is difficult to distinguish pharmacological from toxic doses of vanadium. The differences are species-specific and dependent on time, mode of administration, and the chemical form of vanadium. In the past, the amounts of vanadium used in *in vitro* and *in vivo* experiments were mostly pharmacological or toxic doses, and much higher (thousandfold) in comparison to the nutritional intake of animals and man.

Vanadium and its compounds mimics the actions of insulin in isolated cell systems, and these compounds produce dramatic decreases in blood glucose levels in animal models of both types of diabetes mellitus (50, 108, 119). *In vitro* and *in vivo* studies with animals indicated that vanadium increases the glucose transport activity and improves glucose metabolism (24). The action of vanadium is related to the translocation of glucose through the plasma membrane. Inhibition of phosphotyrosine, phosphatase and protein tyrosine kinase activation is probably involved in the action of vanadium on glucose homeostasis (111). The enhancement of glucose uptake, glucolysis and glycogen synthesis by vanadate is less than by

insulin, but vanadate produces greater simulation of lactate and glucose oxidation than insulin (26).

In addition to the insulin-mimetic effect of vanadium compounds, vanadium affects signal transduction mechanisms and proto-oncogene expression *in vitro* (118). At concentrations > 5 mM, orthovanadate is cytotoxic to proliferating cells, including primary culture and tumor cell lines (32, 38).

Vanadyl sulphate with doses up to 60 mg/day is a common supplement used by weight lifters, shot-putters and weight trainers to improve their performance. A 12 week, double-blind, placebo-controlled clinical trial did not detect any haematological abnormalities at doses of 0.5 mg vanadyl sulphate/kg day (46).

The Toxicity of Vanadium

Toxicity to Plants

Vanadium phytotoxicity under field conditions is extremely rare (51). However, under man-induced conditions, vanadium concentrations as high as 0.5 mg/L in the nutrient solution and 140 mg/kg in the soil solution may be toxic to plants. The phytotoxicity of vanadium (chlorosis and dwarfing) may appear at about 2 mg V/kg dry matter (34).

A vanadium amount of 30 mg/kg soil induced a vanadium concentration of 170 µg V/kg dry matter in green oats, of 250 µg/kg in green mustard and of 700 µg V/kg dry matter in spinach without signs of intoxication (84).

Toxicity to Animals

For animals, vanadium is a relatively toxic element (89) (Table 20). In young cattle, 10 mg V/kg live mass induced diarrhoea and weakness (99); heifers and cows with high vanadium intake developed inappetence, black diarrhoea, lethargy, dehydration, spontaneous abortions and decreased milk production (47).

TABLE 20. *Vanadium concentrations in the fodder, or vanadium doses, that inhibit health and/or performance*

Animal species	Vanadium concentration in the fodder with 88 % dry mass (mg/kg) or vanadium dose (mg/kg live mass)	Effects	Literature
Cattle	Starting at 10 mg/kg live mass	Diarrhoea, Weakness	99, 47
Sheep	Starting at 200 mg/kg fodder	Reduced fodder intake and reduction of the development of live mass	(53, 54, 55, 56)
	Above 200 mg/kg fodder	Diarrhoea, histopathologic changes of the organs	
	Above 300 mg/kg fodder	Increased mortality	
	40 mg/kg live mass	Acute intoxication, lethal effect	
Fowl, laying hen	above 20 mg/kg fodder	Damage of the skeletal system, fewer eggs, fewer hatchlings, increased mortality	(18, 112, 120, 124)
Broiler	above 5 mg/kg fodder	Reduction in the development of live-mass	

The no-observed-effect level of the reproductive toxicity of vanadium in male mice was 40 mg/kg/day (79). 5, 10 and 20 mg V/kg/day given to adults rats do not influence their reproduction performance, but produced toxic effects in the offspring (39). A high vanadium intake decreases the water and food intake of rats and lowers their body weight. Changes in erythrocyte indices probably result from direct action of vanadium (134). Vanadium-induced morphological changes in the kidney were more pronounced with age (36).

The addition of 200 mg Cu/kg feed or 0.5 to 2.0% sodium chloride lessened the growth-retarding effect of vanadium in chicken (60, 61).

Toxicity to Humans

In humans, the threshold level for vanadium toxicity is near 10 (to 20) mg/day. Schroeder et al. (109) administered 4.5 and 9 mg V/day for 6 to 16 months without apparent detrimental effects; Curran et al. (33) supplemented 13.5 mg V/day for 6 weeks, with no sign of intolerance toxicity being found. On the other hand, Somerville and Davies (116) gave 13.5 mg V/day for 5 months. 40% of the patients exhibited gastrointestinal disturbances and 40% exhibited green tongues. After intakes of 4.5 to 18 mg V/day over 6 to 10 weeks, the patients developed green tongues, cramps and diarrhoea (37, 19).

In animals and humans, vanadium generally causes pulmonary effects of acute vanadium pentoxide inhalation (73, 126), haematological changes following vanadium exposure (72), and a lowered cysteine content in hair and nails (122). The coenzyme A content of the organs is decreased after feeding high doses of vanadium. One of the compounds involved in the synthesis of coenzyme A is thioethanolamine, which is derived from cysteine by decarboxylation. Therefore, a decrease in cystine caused by vanadium was presumably the reason for reduced amounts of coenzyme A. Coenzyme A is involved in the synthesis of cholesterol, and therefore may affect the occurrence of atherosclerosis.

In mammals it was shown that vanadium is a strong inhibitor of Na^+ - K^+ ATPases (31). This inhibitation is caused by the substitution of vanadate for phosphate in the ATP-driven reactions (43, 117). Vanadium pentoxide also seems to open the K-channels of the erythrocyte membrane (48, 131). Hemodialysis patients may exhibit extremely high levels of serum vanadium (123).

TABLE 21. *Normative requirement and maximial tolerable intake of vanadium in man (70 µg/body weight; 350 g/day matter intake/day)*

Parameters	**Normative requirement**	**Maximal tolerable intake**
Vanadium intake, µg/day	~ 10	~ 3000
Vanadium intake, µg/day body ...., day	~ 0,15	~ 40
Vanadium, by consumed day matter	~ 30	~ 1000

REFERENCES

(1) AL-BAYATI, A.; RAABE, G.; GIRI, N.; KNAAK, J. B. (1991) Distribution of vanadate in the rat following subcutaneous and oral routes of administration. *J Am College Toxicol* 10: 233-241.

(2) ANKE, M. (1991) The essentiality of ultratrace elements for reproduction and pre- and postnatal development. In: CHANDRA R.K. ed. Trace Elements in Nutrition of Children – II, Vevey/Raven Press, Ltd., New York, pp. 119-144.

(3) ANKE, M.; DORN, W.; ILLING-GÜNTHER, H.; HOLZINGER, S.; JARITZ, M.; GLEI, M.; MÜLLER, M.; SCHÄFER, U.; LÖSCH, E. (1998) Die biologische Bedeutung des Vanadiums in der Nahrungskette. 5. Mitteilung: Vanadiumverzehr, Vanadiumausscheidung und Vanadiumbilanz Erwachsener in Abhängigkeit von Geschlecht, Zeit, Alter, Gewicht, Jahreszeit, Lebensraum und Leistung. *Mengen- und Spurenelemente* 18: 1028-1040.

(4) ANKE, M.; GLEI, M.; JARITZ, M.; MÜLLER, M.; SCHÄFER, U.; HOLZINGER, S.; ILLING-GÜNTHER, H.; MOCANU, H.; HARTMANN, E. (1998) Die biologische Bedeutung des Vanadiums in der Nahrungskette. 1. Mitteilung: Der Einfluss der geologischen Herkunft des Pflanzenstandortes, anthropogener Vanadiumemissionen, des Pflanzenalters, der Pflanzenart und des Pflanzenteiles auf den Vanadiumgehalt der Flora. *Mengen- und Spurenelemente* 18: 985-995.

(5) ANKE, M.; GROPPEL, B.; ARNHOLD, W.; LANGER, M.; KRAUSE, U. (1990) The influence of the ultratrace element deficiency (Mo, Ni, As, Cd, V) on growth, reproduction performance and life expectancy. In: TOMITA H., ed. Trace Elements in Clinical Medicine. Springer-Verlag Tokyo, pp. 361-376.

(6) ANKE, M.; GROPPEL, B.; GRUHN, K.; KOSLA, T.; SZILÁGYI, M. (1986) New research on vanadium deficiency in ruminants. In: ANKE M. et al., eds. 5. Spurenelement-Symposium New Trace Elements, University Leipzig and Jena, pp. 1266-1275.

(7) ANKE, M.; GROPPEL, B.; GRUHN, K.; LANGER, M.; ARNHOLD, W. (1989) The essentiality of vanadium for animals. In: ANKE M. et al., eds. 6. International Trace Element Symposium, University Leipzig, Vol. 1, pp. 17-27.

(8) ANKE, M.; GROPPEL, B.; KOÑLA, T. (1984) Die biologische Bedeutung des Vanadiums für den Wiederkäuer. *Mengen- und Spurenelemente* 4: 451-467.

(9) ANKE, M.; GROPPEL, B.; KOÑLA, T.; GRUHN, K. (1988) Investigations on vanadium deficiency in ruminants. In: HURLEY LS, ed. Trace Elements in Man and Animal, TEMA 6, Plenum Press, New York and London, pp. 659-660.

(10) ANKE, M.; GROPPEL, B.; KRAUSE, U. (1991) The essentiality of the toxic elements aluminium and vanadium. In: MOMCILOVIC B., ed. Trace Elements in Man and Animals, - 7, IMI, Zagreb, pp. 11-9 – 11-10.

(11) ANKE, M.; GROPPEL, B.; KRONEMANN, H.; FÜHRER, E. (1983) Influence of vanadium deficiency on growth, reproduction and life expectancy of goats. In: ANKE M. et al., eds. 4. Spurenelement-Symposium, University Leipzig and Jena, pp. 135-141.

(12) ANKE. M.; GROPPEL, B.; KRONEMANN, H.; KOÑLA, T. (1985) Vanadium deficiency in ruminants. In: MILLS CF et al., eds. Trace Elements in Man and

Animals, TEMA 5, Commonwealth Agricultural Bureau, London, U.K., pp. 275-279.
(13) ANKE, M.; ILLING-GÜNTHER, H.; DORN, W.; MÜLLER, M.; GLEI, M.; ARNHOLD, W.; MÖLLER, E. (1998) Die biologische Bedeutung des Vanadiums in der Nahrungskette. 4. Mitteilung: Der Vanadiumgehalt tierischer Lebensmittel und verschiedener Getränke. *Mengen- und Spurenlemente* 18: 1018-1027.
(14) ANKE, M.; ILLING-GÜNTHER, H.; GÜRTLER, H.; HOLZINGER, S.; JARITZ, M.; ANKE, S.; SCHÄFER, U. (2000) Vanadium – An essential element for animals and humans? In: ROUSSEL A et al,. eds. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, Boston, 10:221-225.
(15) ANKE, M.; ILLING-GÜNTHER, H.; RÖHRIG, B.; GLEI, M.; SCHÄFER, U.; LÖSCH, E.; MÜLLER, M.; NEAGOE, A. (1998) Die biologische Bedeutung des Vanadiums in der Nahrungskette. 2. Mitteilung: Der Vanadiumgehalt pflanzlicher Lebensmittel. *Mengen- und Spurenelemente* 18: 996-1006.
(16) ANKE, M; VON KNORRE, D.; SCHÄLLER, G.; BÄHRMANN, R.; GLEI, M.; HOLZINGER, S.; JARITZ, M.; MÜLLER, M.; ANKE, S.; SEIFERT, M. (1998) Die biologische Bedeutung des Vanadiums in der Nahrungskette. 3. Mitteilung: Der Vanadiumgehalt der Fauna und des Menschen in Abhängigkeit von Art, Körperteil und Lebensraum. *Mengen- und Spurenelemente* 18: 1007-1017.
(17) ANKE, S.; ILLING-GÜNTHER, H.; ARNHOLD, W.; TRÜPSCHUCH, A. (1997) Der Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelementgehalt des natürlichen und kommerziellen Katzenfutters. In: GÜNTHER W. et al., eds. InCom 97, Instrumentalized Analytical Chemistry and Computer Technology, IAS mbH Moers, Germany, pp. 172.
(18) ANONYMOUS (1996) Maximum immission values for vanadium to protect farm animals. VDI 2310, VDJ-Handbuch Reinhaltung der Luft im VDI und DIN. Beuth Verlag GmbH, 10772 Berlin.
(19) ANONYMOUS (1987) MAK Maximum Concentrations at the Workplace, Report Nr. XXIII, DFG, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim-Basel-Cambridge-New York.
(20) ARNHOLD, W.; ANKE, M.; MÜLLER, M.; GLEI, M. (1993) Vanadium: An essential element for goats. In: ANKE M, MEISSNER D, MILLS CF, eds. Trace Elements in Man and Animals – TEMA 8, University Jena, Germany, pp. 739-741.
(21) ARNON, D.J.; WESSEL, G. (1953) Vanadium as an essential element for green plants. *Nature* 172: 1039-1043.
(21) Avtsyn, A.P.; ANKE, M; ZHAVORONKOV, A.A.; KAKTURSKY, L.V.; GROPPEL, B. (1993) Pathological anatomy of the experimental hypovanadiosis of goats. *Arch Pathol* 1: 121-126.
(22) BARCELOUX, D.G. (1999) Vanadium. *Clin Toxicol* 37: 265-278.
(23) BAYER, E. (1995) Amavadin, the vanadium compound of amanitae. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems. Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 407-421.

(24) BECKER, D.J.; ONGEMBA, L.-N.; HENQUIN, J.-C. (1994) Comparison of the effects of various vanadium salts on glucose homeostasis in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 260: 169-175.
(25) BOGDEN, J.D.; HIGASHINO, H.; LAVENHAR, M.A.; BAUMAN, J.W.; KEMP, F.W.; AVIVI, A. (1982) Balance and tissue distribution of vanadium after short-term ingestion of vanadate. *J Nutr* 112: 2279-2285.
(26) BRICHARD, S.M.; HENUIN, J.-C. (1995) The role of vanadium in the management of diabetes. *TIPS* 16: 265-269.
(27) BRULAND, K.W. (1983) Trace elements in seawater. *Chem Oceanogr* 8: 208.
(28) BYERRUM, R.U. (1991) Vanadium. In: MERIAN E, ed. Metals and Their Compounds in the Environment VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, pp. 1289-1297.
(29) BYRNE, A.R.; KOSTA, L. (1978) Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci Tot Environ* 10: 17-30.
(30) BYRNE, A.R.; KUCERA, J. (1991) New data on levels of vanadium in man and his diet. In: MOMCILOVIC B, ed. Trace Elements in Man and Animals 7. Zagreb: IMI 25.18-25.20.
(31) Croms, D.C.; Smee, J.J.; Gaidamaushas, E.; Yang, L. (2004) The chemistry and bio-chemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium ... *Chem.* Rev. 104: 849-902.
(32) CRUZ, T.F.; MORGAN, A.; MIN, W. (1995) In vitro and in vivo antineoplastic effects of orthovanadate. *Mol Cell Biochem* 153: 161-166.
(33) CURRAN, G.L.; AZARNOFF, D.L.; BOHLINGER, R.E. (1959) Effect of cholesterol synthesis inhibition in normocholesteremic young men. *J Clin Invest* 38: 1251-1261.
(34) DAVIS, R.D.; BECKETT, P.H.T.; WOLLAN, E. (1978) Critical levels of twenty potentially toxic elements in young spring barley. *Plant Soil* 49: 395-402.
(35) DE BOER, E.; VAN KOOYK, Y.; TROMP, M.G.M.; PLAT, H.; WEVER, R. (1986) Bromoperoxidase from *Ascophyllum nodosum*: A novel class of enzymes containing vanadium as a prosthetic group? *Biochim Biophys Acta* 869: 48-53.
(36) DE LA TORRE, A.; GRANERO, S.; MAYAYO, E.; CORBELLA, J.; DOMINGO, J.L. (1999) Effect of age on vanadium nephrotoxicity in rats. *Toxicology Letters* 105: 75-82.
(37) DIMOND, E.G.; CARAVACA, J.; BENCHIMOL, A. (1963) Vanadium. excretion, toxicity, lipid effect in man. *Am J Clin Nutr* 12: 49-53.
(38) DJORDJEVIC, C. (1995) Antitumor activity of vanadium compounds. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 595-616.
(39) DOMINGO, J.L.; PATERNAIN, J.L.; LIOBET, J.M.; CORBELLA, J. (1986) Effects of vanadium on reproduction, gestation, parturition and lactation in rats upon oral administration. *Life Sci* 19: 819-824.
(40) EADY, R.R. (1990) Vanadium nitrogenases. In: CHASTEEN ND, ed. Vanadium in Biological Systems, Dordrecht, Netherlands, Kluwer, pp. 99-127.

(41) EADY, R.R. (1995) Vanadium Nitrogenases of *Azotobacter*. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 363-405.
(42) EDEL, J.; SABBIONI, E. (1989) Vanadium transport across placenta and milk of rats to the fetus and newborn. *Biol Trace Elem Res* 22: 265-275.
(43) EVANS, J.A.; MORZ, G.; GIBBONS, I.R. (1986) Activation of dynein I adenosine triphosphate by monovalent salts and inhibition by vanadate. *J Biol Chem* 261: 14039-14043.
(44) EVANS, W.H.; READ, J.I.; CAUGHLIN, D. (1985) Quantification of results for estimating elemental dietary intakes of lithium, rubidium, strontium, molybdenum, vanadium, and silver. *Analyst* 110: 873-877.
(45) FALBE, J.; REGITZ, M. (1992) Römpp's Lexikon der Chemie. Bd. 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 9. Aufl.
(46) FAWCETT, J.P.; FARQUHAR, S.J.; THOU, T.; SHAND, B.I. (1997) Oral vanadyl sulphate does not affect blood cells, viscosity or biochemistry in humans. *Pharmacol Toxicol* 80: 202-206.
(47) FRANK, A.; MADEJ, A.; GALGAN, V.; PETERSSON, L.R (1996) Vanadium poisoning of cattle with basic slag. Concentrations in tissues from poisoned animals and from a reference, slaughterhouse material. *Sci Total Environ* 181: 73-92.
(48) FUHRMANN, G.F.; HÜTTERMANN, J.; KNAUF, P.A. (1984) The mechanism of vanadium action on selective K^+-permeability in human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 769: 130-140.
(49) GEORGIEVSKII, V.J.; ANNENKOV, B.N.; SOMOKLIN, V.T. (1982) Mineral Nutriton of Animals. Butterworths, London.
(50) Goldfine, A.B.; SIMONSON, D.C.; FOLLI, F.; PATTI, M.-E.; KAHN, C.R. (1995) In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 153: 217-231.
(51) GOUGH, L.P.; SHACKLETTE, H.T.; Case, A.A. (1979) Element concentrations toxic to plants, animals and man. *US Geol Surv Bull* 1466: 80-96.
(52) GÜRTLER, H.; ANKE, M.; GLEI, M.; ILLING-GÜNTHER, H.; ANKE, S. (1999) Influence of vanadium deficiency on performance, health as well as blood and tissue parameters in goats. In: PAIS J, ed. New Perspectives in the Research of Hardly Known Trace Elements, Univ. Horticulture and Food Sci. Budapest, Hungary, pp. 84-91.
(53) HANSARD, S.L.; AMMERMAN, C.B.; FICK, K.R.; MILLER, S.M. (1978) Performance and vanadium content of tissues in sheep as influenced by dietary vanadium. *J Animal Sci* 46: 1091-1095.
(54) HANSARD, S.L.; AMMERMAN, C.B.; HENRY, P.R. (1982b) Vanadium metabolism in sheep. II. Effect of dietary vanadium on performance, vanadium excretion and bone deposition in sheep. *J Anim Sci* 55: 350-356.
(55) HANSARD, S.L.; AMMERMAN, C.B.; HENRY, P.R.; PATTERSON, B.W. (1986) Vanadium metabolism in sheep. III. Influence of dietary vanadium on kinetics of ^{48}V administered orally or intravenously and comparison of compartmental and graphical models. *J Anim Sci* 62: 804-812.

(56) HANSARD, S.L.; AMMERMAN, P.R.; HENRY, P.R.; SIMPSON, C.F. (1982) Vanadium metabolism in sheep. I. Comparative and acute toxicity of vanadium compounds in sheep. *J Anim Sci* 55: 344-349.
(57) HARLAND, B.F.; HARDEN-WILLIAMS, B.A. (1994) Is vanadium of human nutritional importance yet? *J Am Diet Assoc* 94: 891-894.
(58) HENZE, M. (1911) Untersuchungen über das Blut der Ascidien. I. Mitt. Die Vanadiumverbindung der Blutkörperchen. *Hoppe-Saylers Z Physiol Chem* 72: 494-501.
(59) HEYDORN, K. (1990) Factors affecting the levels reported for vanadium in human serum. *Biol Trace Element Res* 26/27: 541-551.
(60) HILL, C.H. (1990) Interaction of vanadate and chloride in chicks. *Biol Trace Element Res* 23: 1-40.
(61) HILL, C.H (1990) Effect of dietary copper on vanadate toxicity in chicks. *Biol Trace Element Res* 23: 17-23.
(62) HOPKINS, L.L. Jr; TILTON, B.E (1966) Metabolism on trace amounts of vanadium[48] in rat organs and liver subcellular particles. *Am J Physiol* 211: 169-172.
(63) ILLING-GÜNTHER, H. (1995) Bestimmung, biologische Bedeutung und Versorgung des Menschen mit Vanadium. Diss. Biol.-Pharm. Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Germany.
(64) ILLING, H.; ANKE, M. (1995) Vanadiumgehalt verschiedener Formulas und der Muttermilch *Zt Ernährungswissenschaft* 34: 66.
(65) ILLING, H.; ANKE, M.; MÜLLER, M. (1994) Der Vanadiumgehalt tierischer Lebensmittel. *Mengen- und Spurenelemente* 14: 257-263.
(66) ILLING-GÜNTHER, H.; ANKE, M.; MÜLLER, M. (1995) Vanadiummangel bei der Ziege. *Mengen- und Spurenelemente* 15: 435-442.
(67) ILLING-GÜNTHER, H.; ANKE, M.; MÜLLER, M.; GLEI, M.; TRÜPSCHUCH, A. (1997) Die Vanadiumbestimmung mittels ICP-OES in Lebensmitteln. In: LOMBECK I, ed. Spurenelemente, Bedarf, Vergiftungen, Wechselwirkungen und neuere Messmethoden. Wiss. Verlagsgesell. mbH Stuttgart, pp. 153-154.
(68) ILLING-GÜNTHER, H.; ANKE, M.; MÜLLER, A.; TRÜPSCHUCH, A.; ANKE, S. (1997) Biological importance, analysis and supply of vanadium. In: FISCHER MR et al., eds. Trace Elements in Man and Animals – 9: Proceedings of TEMA. NRC Research Press, Ottawa, Canada, pp. 179-180.
(69) JACKSON, D.E. (1912) The pharmacological action of vanadium. *J Pharmacol* 3: 477-514.
(70) JAKUBKE, H.D.; JESCHKEIT, H. (1987) Brockhaus ABC Chemie, Bd. 2, 5. Aufl., Brockhaus Verlag Leipzig.
(71) KABATA-PENDIAS, A.; PENDIAS, H. (1992) Trace Elements in Soils and Plants. 2nd edition. CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, pp. 211-215.
(72) KASIBHATLA, U.; RAI, V. (1993) Haematological changes following vanadium exposure. *Geobios* 20: 85-95.
(73) KNECHT, E.A.; MOORMAN, W.J.; CLARK, J.C.; LYNCH, D.W.; LEWIS, T.R. (1985) Pulmonary effects of acute vanadium pentoxide inhalation in monkeys. *Am Rev Respir Dis* 132: 1181-1185.

(74) KROSNIAK, M.; CAPIK, A.; SCHLEGEL-ZAWADZKA, M.; ZACHWIEJA, Z. (1998) Evaluation of the vanadium content in different stages of beer production. *Mengen- und Spurenelemente* 18: 678-681.
(75) KUCERA, J.; LENER, J.; SOUKAL, L.; HORAKOVA, J. (1996) Air pollution and biological monitoring of environmental exposure to vanadium using short-time neutron activation analysis. *J Trace Microprobe Techn* 14: 191-201.
(76) KUSTIN, K.; ROBINSON, W.E. (1995) Vanadium transport in animal systems. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 511-542.
(77) LAGERKVIST, B.; NORDBERG, G.F.; VOUK, V. (1986) Chapt. 27: Vanadium. In: Handbook on the Toxicology of Metals, 2nd Edn., Vol. II, Elsevier Amsterdam, pp. 638-663.
(78) LAUWERYS, R.R.; HOET, P. (1993) Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. 2nd Edn. Boca Raton. Florida, Lewis Publishers.
(79) LIOBET, J.M.; COLOMINA, M.T.; SIRVENT, J.J.; DOMINGO, J.L.; CORBELLA, J. (1993) Reproductive toxicity evaluation of vanadium in male mice. *Toxicology* 80: 199-206.
(80) MATUSIEWICZ, H.; BARNES, R.M. (1985) Tree ring wood analysis after hydrogen peroxide pressure decomposition with inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and electrothermal vaporization. *Anal Chem* 57: 406-411.
(81) MEISCH, H.-U.; SCHMIDT, J.A.; REINLE, W. (1977) Schwermetalle in höheren Pilzen. III. Vanadium und Molybdän. *Z Naturforsch* 32: 712-718.
(82) MICHIBATA, H.; SAKURAI, H. (1990) Vanadium in ascidians. In: CHASTEEN ND, ed. Vanadium in Biological Systems. Dordrecht, Netherlands, Kluwer, pp. 153-171.
(83) MIKHALEVA, L.M.; ZHAVORONKOV, A.A.; KAKTURSKY, L.V.; ANKE, M.; GROPPEL, B. (2001) Oncomorphology in goats with acquired trace element deficiencies. In: ERMAKOV VV and KOROBOVA EM, eds. Biogeochemistry and Geochemical Ecology, Russian Academy of Sciences, Biogel. Moscow, Russia, pp. 190-197.
(84) MOCANU, H. (1999) Die Auswirkungen der Belastung des Bodens von Rositz in Thüringen mit Teer und thermischer Dekontamination auf den Blei-, Cadmium-, Vanadium- und Titangehalt der Flora und den Ultraspurenelementverzehr des Menschen. Diss. Biol.-Pharm. Fak., Friedrich-Schiller-Universität Jena, Germany.
(85) MYRON, D.R.; ZIMMERMAN, T.J.; SHULER, T.R.; KLEVAY, L.M.; LEE, D.E.; NIELSEN, F.H. (1978) Intake of nickel and vanadium by humans. A survey of selected diets. *Am J Clin Nutr* 31: 527-531.
(86) NECHAY, B.R.; NANNINGA, L.B.; NECHAY, P.S.E.; POST, R.L., GRANTHAM, J.J.; MACARA, I.G.; KUBENA, L.F.; PHILLIPS, T.D.; NIELSEN, F.H. (1986) Role of vanadium in biology. *Fed Proc* 45: 123-132.
(87) Nielsen, F.H. (1984) Ultratrace elements in nutrition. *Ann Rev Nutr* 4: 21-41.

(88) NIELSEN, F.H. (1985) The importance of diet composition in ultratrace element research. *J Nutr* 115: 1239-1247.
(89) NIELSEN, F.H. (1987) Vanadium. In: MERTZ W, ed. Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Vol. 1, San Diego, CA: Academic Press, pp. 275-300.
(90) NIELSEN, F.H. (1991) Nutritional requirement for boron, silicon, vanadium, nickel and arsenic: current knowledge and speculation. *The Faseb Journal* 5: 2661-2667.
(91) NIELSEN, F.H. (1995) Vanadium in mammalian physiology and nutrition. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 543-573.
(92) NIELSEN, F.H. (1997) Vanadium. In: O'DELL BL and SUNDE RA, eds. Handbook of Naturitionally Essential Mineral Elements. Marcel Dekker, Inc, New York, Basel, Hong Kong, pp. 619-630.
(93) NIELSEN, F.H. (1998) Ultratrace elements in nutrition: Current knowledge and speculation. *J Trace Elements Exp Med* 11: 251-274.
(94) NIELSEN, F.H.; UHRICH, K.E.; SHULER, T.R.; UTHUS, E.O. (1983) Influence of vanadium deprivation on hematopoiesis and other biochemical parameters. In: ANKE M et al,. eds. 4. Spurenelement-Symposium, University Leipzig and Jena, Germany, pp. 127-134.
(95) NIELSEN, F.H.; UTHUS, E.O. (1990) The essentiality and metabolism of vanadium. In: CHASTEEN ND, ed. "Vanadium in Biological Systems. Physiology and Biochemistry" Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic, pp. 51-62.
(96) NRIAGU, J.O.; DAVIDSON, C.I. (1986) Toxic Metals in the Atmosphere. John Wiley & Sons, New York.
(97) PATTERSON, B.W.; HANSARD, S.L. II; AMMERMAN, C.B.; HENRY, P.R.; ZECH, L.A.; FISHER, W.R. (1986) Kinetic model of whole-body vanadium metabolism: studies in sheep. *Am J Physiol* 251: R325-R332.
(98) PENNINGTON, J.A.T.; JONES, J.W. (1987) Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. *J Am Diet Assoc* 87: 1644-1650.
(99) PLANTONOW, N.; ABBEY, H.K. (1968) Toxicity of vanadium in calves. *Vet Rec* 82: 292-293.
(100) PRIESTLEY, J.; GAMGEE, A. (1876) On the physiological action of vanadium. *Phil Trans R Soc Lond (Biol)* 166: 495-556.
(101) RAMANADHAM, S.; HEYLIGER, C.; GRESSER, M.J.; TRACEY, A.S.; MCNEILL, J.H. (1991) The distribution and half-life for retention of vanadium in the organs of normal and diabetic rats orally fed vanadium (IV) and Vanadium (V). *Biol Trace Element Res* 30: 119-124.
(102) REHDER, D. (1995) Inorganic considerations on the function of vanadium in biological systems. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 1-43.
(103) RHOADS, K.; SANDERS, C.L. (1985) Lung clearance, translocation and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium

and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environ Res* 36: 359-378.
(104) RIFKIN, R.J. (1965) In vitro inhibition of Na^+ -K^+ and Mg^{2+} ATPases by mono, di, and trivalent cations. *Proc Soc Exp Biol Med* 120: 802-804.
(105) SAAGER, R. (1984) Metallic Raw Materials Dictionary, Bank von Tobel, Zürich, pp. 153-156.
(106) SABBIONI, E.; KUCERA, J.; PIETRA, R.; VESTERBERG, O. (1996) A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum and urine. *Sci Total Environ* 188: 49-58.
(107) SABBIONI, E.; MARAFANTE, E. (1981) Progress in research on newer trace elements: the metabolism of vanadium as investigated by nuclear and radiochemical techniques. In: HOWELL J McC, GAWTHORNE JM, WHITE CL, eds. Trace Elements Metabolism in Man and Animals (TEMA-4). Canberra: Australian Academy of Science, pp. 629-631.
(108) SAHURAI, H. (2002) A new concept: The use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. *The Chemical Record* 2: 237-248.
(109) SCHROEDER, H.A.; BALASSA, J.J.; TRIPTON, I.H. (1963) Abnormal trace metals in man - vanadium. *J Chron Dis* 16: 1047-1071.
(110) SEILER, H. (1995) Analytical procedures for the determination of vanadium in biological materials. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 671-688.
(111) SEKAR, N.; LI, J.; SHECHTER, Y. (1996) Vanadium salts as insulin substitutes: mechanisms of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 31: 339-359.
(112) SELL, J.L. (1984) Reevaluation of vanadium influence on interior quality of eggs. In: Proc. Cornell Nutr. Conf Feed Manufact., pp 109-115.
(113) SHECHTER, Y.; KARLISH, S.J.D. (1980) Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. *Nature* 284: 556-558.
(114) SMITH, M.J.; RYAN, D.E.; NAKANISHI, K.; FRANK, P.; HODGSON, K.O. (1995) Vanadium in ascidians and the chemistry of tunichromes. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 423-509.
(115) SOEDJAK, H.S.; BUTLER, A. (1991) A mechanism of dioxygen formation catalyzed by vanadium bromoperoxidase from *Macrodystis pyrifera* and *Fucus districhus*: steady state kinetic analysis and comparison to the mechanism of V-BrPO from *Ascophyllum nodosum*. *Biochim Biophys Acta* 1079: 1-7.
(116) SOMERVILLE, J.; DAVIES, B. (1962) Effect of vanadium on serum cholesterol. *Am Heart J* 64: 54-56.
(117) STANKIEWICZ, P.J.; TRACEY, A.S.; CRANS, D.C. (1995) Inhibition of phosphate-metabolizing enzymes by oxovanadium (V) complexes. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 287-324.
(118) STERN, A.; YIN, X.; TSANG, S.S.; DAVISON, A.; MOON, J. (1993) Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and oncogene expression. *Biochem Cell Biol* 71: 103-112.

(119) THOMPSON, K.H. (1999) Vanadium and diabetes. *Bio Factors* 10: 43-51.
(120) THOUSSANT, M.J.; LATSHAW, J.D. (1994) Evidence of multiple metabolic routes in vanadium effects on layers – ascorbic acid differential effects on prepeak egg production parameters following prolonged vanadium feeding. *Poultry Science* 73: 1572-1580.
(121) TISSOT, B.P.; WELTE, D.H. (1984) Petrolium Formation and Occurrence, 2nd. Edn. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
(122) THÜRAUF, J.; SYGA, G.; SCHALLER, K.H. (1979) Felduntersuchungen zur beruflichen Vanadium-Exposition. *Zbl Bakt Hyg I. Abt Orig B* 168: 273-290.
(123) TSUKAMOTO, Y.; SAKA, S.; KUMANO, K.; IWANAMI, S.; ISHIDA, O.; MARUMO, F. (1990) Abnormal accumulation of vanadium in patients on chronic hemodialysis therapy. *Nephron* 56: 368-373.
(124) UEBERSCHÄR, K.-H.; VOGT, H.; MATTHES, S. (1985) Der Einfluss von Vanadium-Zusätzen zum Broiler- und Legehennenfutter auf die Leistungen der Tiere und auf Rückstandsgehalte in den Geweben und Eiern. *Arch Geflügelkde* 49: 23-30.
(125) UTHUS, E.O.; NIELSEN, F.H. (1990) Effect of vanadium, iodine and their interaction on growth, blood variables, liver trace elements and thyroid status indices in rats. *Magnesium Trace Elem* 9: 219-226.
(126) VALENTIN, H.; SCHALLER, K.H. (1977) In: HOLZHAUSER KP AND SCHALLER KH, eds. Arbeitsmedizinische Untersuchungen bei Schornsteinfegern. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
(127) VAN SCHIJNDEL, J.W.P.M.; VOLLENBROEK, E.G.M.; WEVER, R. (1993) The chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*; a novel vanadium enzyme. *Biochim Biophys Acta* 1161: 249-256.
(128) VILTER, H. (1984) Peroxidases from Phaephyceae: a vanadium (V)-dependent peroxidase from *Asocphyllum nodosum*. *Phytochemistry* 23: 1387-1390.
(129) VILTER, H. (1995) Vanadium-dependent haloperoxidases. In: SIGEL H and SIGEL A, eds. Metal Ions in Biological Systems, Vanadium and its Role in Life. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, pp. 325-362.
(130) WEHRLI, B. (1987) Vanadium in the hydrosphere. Thesis Nr. 8232. Swiss Federal Institute of Technology, Zürich. ADAG Administration & Druck AG.
(131) WENNIG, R.; KIRSCH, N. (1988) Chapt. 69: Vanadium. In: SEILER HG, SIGEL H and SIGEL A, eds. Handbook on the Toxicity of Inorganic Compounds, Marcel Dekker, New York, pp. 749-765.
(132) WEVER, R.; KRENN, B.E. (1990) Vanadium haloperoxidases. In: CHASTEEN ND, ed. Vanadium in Biological Systems. Dordrecht, Netherlands: Kluwer, pp. 81-97.
(133) WIEGMAN, T.B.; DAY, H.P.; PATAK, R.V. (1982) Intestinal absorption and secretion of radioactive vanadium ($^{48}VO_3^-$) in rats and effect of $Al(OH)_3$. *J Toxicol Environ Health* 10: 233-245.
(134) ZAPOROWSKA, H.; WASILEWSKI, W. (1991) Significance of reduced food and water consumption in rats intoxicated with vanadium. *Comp Biochem Physiol* 99: 349-352.

INFORMACIÓN ACADÉMICA

Sesiones Científicas

5 de octubre

A las 18,30 horas, Apertura de la Exposición realizada en colaboración con el Museo Aboca (Italia) titulada: «Las plantas medicinales a través de los herbarios y objetos de farmacia desde el 1500 hasta el 1800».

A las 19,30 horas, Sesión Científica realizada en colaboración con el Museo Aboca, titulada «Plantas Medicinales y su vinculación con la farmacia a través de los siglos», con el siguiente orden del día:

A las 19,30 horas – Apertura por el Excmo. Sr. Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Dr. Don Manuel Ruiz Amil.

Ponencias

De las 19,30 a 19,45 horas – «Contenido y finalidades del proyecto del Museo Aboca: Plantas Medicinales a través de los Siglos», por el Comm. Valentino Mercati, Presidente Aboca S.p.A.

De las 19,45 a las 19,55 horas – «Rasgos lingüísticos de las traducciones botánicas del siglo XVI: El caso de Jarava», por la Ilma. Prof. Dra. Doña María Jesús Mancho Duque, Catedrática de Lengua Española en la Facultad de Filología de la Universidad de Salamanca.

De las 19,55 a las 20,05 horas – «Los nombres de las plantas de Dioscórides a Jarava», por el Ilmo. Prof. Dr. Don Francisco Cortés Gabaudan, Profesor Titular de Lengua Griega. Director del Departamento de Filología Clásica en la Facultad de Filología de la Universidad de Salamanca.

De las 20,05 a las 20,15 horas – «La hierba "ahuyenta diablos" desde Plinio el Viejo a hoy», por el Ilmo. Prof. Dr. Don Leonardo Colapinto, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y Profesor de Historia de la Farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universidad La Sapienza (Roma).

De las 20,15 a las 20,25 horas – «El Hinojo en la Terapéutica», por la Excma. Sra. Doña María del Carmen Francés Causapé, Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

De las 20,25 a las 20,30 horas – Clausura del Acto por el Excmo. Sr. Don Manuel Ruiz Amil, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

6 de octubre

De 16,30 a 21,30 horas. Continúa abierta la Exposición realizada en colaboración con el Museo Aboca (Italia) titulada: «Las plantas medicinales a través de los herbarios y objetos de farmacia desde el 1500 hasta el 1800».

7 de octubre

De 16,30 a 21,30 horas. Continúa abierta la Exposición realizada en colaboración con el Museo Aboca (Italia) titulada: «Las plantas medicinales a través de los herbarios y objetos de farmacia desde el 1500 hasta el 1800».

A las 19,00 horas. Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Prof. Don José Carlos Menéndez Ramos, Prof. Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, quien pronunció su discurso titulado: «Nuevos antitumorales de origen marino». Presentado por la Excma. Sra. Doña María del Carmen Avendaño López.

14 de octubre

A las 18,00 horas, Tertulia Científica sobre el tema: «Controversias sobre la selección de embriones con fines terapéuticos». Intervino como ponente el Excmo. Sr. Académico de Número de esta Corporación Don Juan Ramón Lacadena Calero.

A las 19,00 horas, Conferencia por la Prof. Dra. Doña Rosa Basante Pol, Académica Correspondiente, titulada: «Pedro Calvo Asensio: El Hombre, el Político y el Farmacéutico».

21 de octubre

A las 19,00 horas, Conferencia por el Prof. Dr. Don Miguel Fernández Braña, Académico Correspondiente, titulada: «Parasitosis y cáncer: Fármacos relacionados».

28 de octubre

A las 19,00 horas, Acto de la Fundación «José Casares Gil», de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia. Mesa Redonda coordinada por el Excmo. Sr. Don Antonio Monge Vega, sobre «Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades de países en vías de desarrollo».

4 de noviembre

A las 19,00 horas, Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Prof. Dra. Doña Flora de Pablo Dávila, Profesora de Investigación en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, quien pronunció su discurso titulado: «La insulina, su precursora la proinsulina y función en el desarrollo». Presentada por la Excma. Sra. Doña María Cascales Angosto.

11 de noviembre

A las 19,00 horas, Conferencia por el Prof. Dr. Don Leonardo Colapinto, Académico Correspondiente en Italia, titulada: «La Vita e la opera de Giuseppe Colasanti, Fondatore del Instituto de Farmacología Sperimentale della Universitá di Roma».

16 de noviembre

A las 19,30 horas, I Sesión Científica Interacadémica celebrada junto con la Real Academia Nacional de Medicina en la sede de esa Corporación sobre: «Neurociencias»; en la que intervinieron la Excma. Sra. Doña María Teresa Miras Portugal, Académica de Número de nuestra Corporación, con la conferencia titulada «Los nucleótidos como co-transmisores», y el Excmo. Sr. Don Fernando Reinoso Suárez, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina, con la conferencia titulada «Biografía de una neurona».

18 de noviembre

A las 18,00 horas Tertulia Científica sobre el tema: «La gripe española de 1918 y su conexión con la gripe aviar. Avances actuales». Intervinieron los Excmos. Señores Académicos: Don José Antonio Cabezas Fernández del Campo, como ponente, y Don Antonio R. Martínez Fernández, como moderador.

A las 19,00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Prof. Dr. Don Ángel Reglero Chillón, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de León, quien pronunció su discurso titulado: «Ácidos Siálicos, distribución, significado biológico y evolución». Presentado por el Excmo. Sr. Don José Antonio Cabezas Fernández del Campo.

25 de noviembre

A las 19,00 horas Sesión Científica sobre los Premios Nóbel de Medicina y Química 2004, coordinada por el Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero, quien disertó sobre «La importancia de los olores y el beso de la muerte» y en el que intervinieron las Excmas. Sras. Académicas de Número: Doña María Cascales Angosto con la conferencia titulada «Vía de la Ubiquitina - Proteosoma» y Doña María Teresa Miras Portugal con la conferencia titulada «Receptores olfativos: El perfume del éxito».

2 de diciembre

A las 19,00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Prof. Dr. Geoffrey Burnstock, Director del «Autonomic Neuroscience Institute» en el Royal Free and University College Medical School en Londres, quien pronunció su discurso titulado: «The Field of Purinergic Signalling». Presentado por la Excma. Sra. Doña María Teresa Miras Portugal.

9 de diciembre

A las 19,00 horas, Conferencia por el Excmo. Sr. Don Francisco Gonzalez de Posada, Académico Correspondiente, titulada: «Enrique Moles: Farmacéutico, Químico y Artista».

Noticias

El Ilmo. Sr. D. Enrique García Maiquez, Académico Correspondiente en Cádiz, ha ingresado como Académico Correspondiente en la Academia Iberoamericana de Farmacia el día 7 de junio de 2004.

* * *

El Excmo. Sr. Don Eduardo Rodríguez Rovira ha sido reelegido el día 29 de junio de 2004 como Presidente de la Confederación Española de Organización de Mayores (CEOMA).

* * *

Al Excmo. Sr. Don Federico Mayor Zaragoza se le ha impuesto, el día 27 de septiembre de 2004, la Medalla de la Universidad Autónoma de Madrid en un acto organizado por esa Universidad y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

* * *

La revista Correo Farmacéutico recoge la entrevista realizada para el Programa La Rebotica, de la Cadena COPE, a la Académica de Número de esta Real Academia de Farmacia e Investigadora del CSIC, Dra. María Cascales Angosto, en la que en una larga y ágil conversación responde a una serie de preguntas referidas a su vocación farmacéutica e investigadora, a su entorno familiar y, por supuesto, a la dedicación y logros científicos y profesionales, así como a su labor como Académica.

Destacamos que fue la primera mujer que ingresó en nuestra Corporación como Académica de Número.

* * *

El Excmo. Sr. Don Juan Ramón Lacadena Calero ha sido nombrado miembro del Comité Asesor de Bioética de la Comunidad de Madrid por Orden 1166/2004, de 28 de septiembre (BOCM, núm. 245, 14-10-2004, pág. 62).

* * *

El día 30 de noviembre de 2004, por la mañana, se ha celebrado un acto en la sede de la Real Academia Nacional de Farmacia, presidido por su S. M. La Reina Doña Sofía, durante el cual se hizo entrega de los «Premios Sociosanitarios La Rebotica 2004». Con reconocimientos especiales se han distinguido a la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, en la figura de su Consejero, D. Manuel Lamela, y a la Concejalía de Seguridad y Movilidad ciudadana del Ayuntamiento de Madrid, en la figura de su concejal Don Pedro Calvo, que fue recogido por Doña Ana Botella.

Asimismo al Excmo. Sr. D. Don Manuel Ortega Mata, Académico de Número de nuestra corporación, en representación de todos los cuidadores anónimos que dedican todas las horas del día a las personas enfermas de Alzheimer.

El Premio Extraordinario a una labor ejemplar correspondió al Excmo. Sr. Don José María Segovia de Arana, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina, el Premio Nacional al Dr. Don José Manuel Martínez Lage, profesor de Neurología de la Universidad de Navarra, dedicado al estudio y tratamiento del Alzheimer, y el Premio a la Investigación al farmacéutico Don Juan José Badimón, Director del Laboratorio de Investigación en Biología Vascular del Hospital Monte Sinaí en Nueva York por sus estudios sobre lesiones arterioescleróticas y su tratamiento.

Finalmente S. M. La Reina Doña Sofía recibió de manos del Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Dr. Don Juan Manuel Reol Tejada, el Premio a la iniciativa sociosanitaria concedido al Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía que va a reunir en un mismo centro las tareas de investigación, asistencia sanitaria y social junto a la formación de médicos, voluntarios y familiares, proyecto que se lleva a cabo gracias al impulso de la Corona.

Asimismo se entregaron los Premios Correspondientes a la VIII edición del Premio de Cuentos «Don Daniel» de «La Rebotica», publicados en el libro «Me olvidé de vivir», con prólogo de S. M. la Reina Doña Sofía.

En el Jurado de los Premios Sociosanitarios La Rebotica 2004 figuran los Académicos de Número, Excmos. Sres. Don Benito del Castillo García y Don Juan Manuel Reol Tejada.

Necrológica

El Excmo. Sr. Don León Villanúa Fungairiño, nacido en Madrid el 26 de marzo de 1918, ha fallecido en su ciudad natal el 24 de septiembre de 2004.

Don León era Catedrático jubilado de Bromatología de la Facultad de la Universidad Complutense de Madrid y su actividad profesional se había llevado a cabo fundamentalmente en el campo de la Bromatología tanto en el Departamento de Investigaciones Bromatológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1954-1984) como en la Subcomisión de Expertos para la redacción del Código Alimentario Español (1960-1967) como en el Codex Alimentarius Mundi. Asimismo fue fundador de la Sociedad Española de Bromatología.

Tomó posesión como Académico de Número en nuestra Corporación de la Medalla número 35 el día 16 de octubre de 1990, pronunciando el discurso titulado «El maravilloso Mundo de los Aromas». Comprometido con la Academia, don León unía a su innata bondad la voluntad de servicio a la Corporación y por ello su presencia a las sesiones privadas y públicas fue permanente mientras sus condiciones físicas lo hicieron posible. En la Academia era miembro de la Sección 2.ª de Biología, Biotecnología y Farmacogenómica, de la Sección 5.ª de Salud Pública, Alimentación y Medio Ambiente, de la Comisión de la Medalla Carracido y Presidente de la Comisión de Aguas Minerales y Minero-medicinales.

Don León fue acreedor de muchos merecimientos nacionales e internacionales, tanto en su actividad docente como investigadora, así, entre ellos, tenía en su haber la Medalla de la Universidad Complutense, la Medalla de Oro de la Facultad de Farmacia de esa Universidad, y era Oficial de la Orden francesa del Mérito a la Investigación y a la Invención y Miembro de Honor de la Orden Internacional des Anysetiers.

* * *

El Excmo. Sr. Don Domingo Espinós Pérez, nacido en Alcoy (Alicante) el 25 de diciembre de 1932, ha fallecido en Madrid el 15 de

octubre de 2004. Don Domingo se había jubilado recientemente de su cargo de Catedrático de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y había sido nombrado Profesor Emérito. Su entrega fue absoluta desde su Cátedra, desde su puesto como Director del Hospital Clínico de San Carlos (1976-1978) y Director del Departamento de Medicina, desde su cargo de Académico de Número de las Reales Academias Nacionales de Medicina y Farmacia; entrega que, unida a su extrema bondad, le hizo ser el «médico de los Académicos» que resolvía los problemas y nos dedicaba su «tiempo libre» cuando nos encontrábamos enfermos.

El Dr. Espinós tomó posesión de la Medalla número 13 de nuestra Corporación el 17 de octubre de 1985, en que pronunció el discurso titulado «Importancia del conocimiento de la carcinogénesis química en la prevención del cáncer».

El Dr. Espinós desarrollaba una labor constante en nuestra Academia participando en las sesiones privadas y públicas con interesantes intervenciones y en todas aquellas actividades que se le solicitaban. Perteneció a la Sección 4.ª de Higiene y Sanidad de la que fue Vicepresidente y en la actualidad pertenecía a la Sección 5.ª de Salud Publica, Alimentación y Medio Ambiente. Asimismo formó parte de la Comisión de Publicaciones, y hoy día era miembro del Consejo Editorial de los «Anales».

Entre otros cargos destacaremos que ostentaba la Vicepresidencia de la Real Academia Nacional de Medicina y la Vicepresidencia 2.ª del Instituto de España.

Entre sus reconocimientos internacionales hemos de destacar que era Fellow of the Royal College of Physicians of Edimbourg.

* * *

El Excmo. Sr. Don Segundo Jiménez Gómez, nacido en Madrid el 21 de diciembre de 1923, ha fallecido en esta ciudad el 19 de noviembre de 2004. Don Segundo era Catedrático jubilado de Química de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrícolas de la Universidad Politécnica de Madrid. Trabajador infatigable, la Real Academia tuvo en él un colaborador activo tanto en las tareas cien-

tíficas como en las tareas administrativas desde su cargo como Tesorero que estaba desempeñando desde el 1 de febrero de 1993.

Don Segundo ocupaba la Medalla número 42 de la que tomó posesión el 5 de diciembre de 1991 con el discurso titulado «Los residuos de origen vital». Pertenecía a la Sección 1.ª de Química y Física, a la 5.ª de Salud Pública, Alimentación y Medio Ambiente y era miembro de las siguientes Comisiones: Publicaciones, Informática y Comunicación y Aguas Minerales y Minero-medicinales. Asimismo fue vocal de la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia desde su constitución en 1994.

La presencia de Don Segundo en la Corporación era constante y llena de entusiasmo e ilusión participando en los Cursos de Tercer Ciclo, en otros Cursos de tema específico que se abordaban en la misma, en las Monografías que se publicaban y en diferentes Sesiones conmemorativas que se llevaban a cabo en los últimos años.

Don Segundo estaba en posesión de las Medallas de Plata y Bronce del INI y de las Encomiendas de «Alfonso X el Sabio» y del «Mérito Agrícola».

* * *

El Ilmo. Sr. D. Jorge Fernández López-Sáez, Académico Correspondiente en Madrid, ha fallecido el día 22 de diciembre de 2004. Nacido en Sevilla el 4 de diciembre de 1937, el Dr. Jorge Fernández era Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y Catedrático de Biología Celular del Departamento de Biología de la Facultad de Ciencia de la Universidad Autónoma de Madrid. Su campo preferente de investigación, como experto en Biología Celular, se desarrollaba sobre proliferación celular en vegetales superiores, con especial énfasis en los aspectos morfológicos y fisiológicos de la reproducción celular en meristemos radicales. Tomó posesión como Académico Correspondiente el 19 de abril de 2001.

* * *

Descansen nuestros queridos compañeros académicos en paz y desde estas líneas les recordamos con cariño y con el sentimiento del vacío que su pérdida ha dejado entre nosotros.

Bibliografía

VI Congreso Nacional de Organizaciones de Mayores.—Fundación Mapfre Medicina.—2004.—CEOMA.—Editorial Mapfre.—Depósito Legal: M. 16.180-2004.—475 págs.

El libro recoge los trabajos presentados en el Congreso que tuvo lugar en la ciudad de Valladolid, los días 19 al 21 de octubre de 2003, el cual reunió a más de 600 asistentes de distintas Organizaciones de Mayores —15 de ámbito nacional y 10 autonómicas— que ya en el año 2000 se imbricaron en la constitución de la *Confederación Española de Organizaciones de Mayores* (CEOMA), entidad convocante del congreso (de cadencia bianual), al que esta vez se la dio como lema *Vida Activa Toda la Vida*.

Dichas organizaciones habían venido estudiando durante los meses precedentes los diversos aspectos del tema «La protección social de las personas dependientes», que se eligió como central para el Congreso. Los resultados de tales estudios cristalizaron en las 12 ponencias que fueron presentadas y discutidas en las sesiones de trabajo, abarcando cuestiones como: Epidemiología de la dependencia, sus características sociodemográficas, Envejecimiento activo, Aspectos familiares, Provisión de servicios, Gasto público y privado y otros, todos ellos confluyentes en la propuesta de unas Bases para una Ley Estatal de Protección Social a las personas con Dependencia.

Además del texto de las ponencias e intervenciones durante el congreso, en el libro aparecen las 35 Comunicaciones que fueron seleccionadas de entre las numerosas presentadas por los asistentes. Algunos de los contenidos de las comunicaciones fueron: «La dependencia en la Unión Europea», «Hacia la racionalización de las Residencias de Mayores», «La autotutela como forma de protección a la dependencia», «La presión fiscal indirecta», «Proyecto Sonrisas: la visita amiga para un buen envejecer», «Nuevas tecnologías y dependencia», «Sistema inmunológico y envejecimiento: Inmunosenescencia», y otros de no menor interés.

Además del contenido de los trabajos aportados, se da cuenta en el libro de una serie de actos significativos e incluso emotivos, que tuvieron lugar durante el congreso, como la entrega de premios a

cuatro ilustres personalidades asistentes: Enrique Fuentes Quintana, Lola Herrera, Julián Marías y José Jiménez Lozano. Asimismo se comenta las autoridades y colectivos que apoyaron el congreso y de modo destacado el que la inauguración del Congreso fue presidida por la entonces Ministra de Sanidad y Consumo, doña Ana Pastor, y que el evento fue clausurado por la Infanta Doña Cristina.

En la última parte del libro aparecen más de 50 fotografías que recogen los momentos antes comentados y el aspecto de las sesiones de trabajo, sin faltar las de los espacios de carácter lúdico y compañerismo, base importante de estos encuentros bianuales de las asociaciones de mayores confederadas.

En el Prólogo, escrito por el Presidente del Comité Ejecutivo, don Eduardo Rodríguez Rovira y presidente de CEOMA, se hace un breve resumen del Congreso y se destaca especialmente el que el Pleno del Congreso aprobó por unanimidad el documento «Bases para una Ley Estatal de Protección Social a las personas con dependencia», que ha sido entregado a los Ministerios de Sanidad y Consumo y de Trabajo y Asuntos Sociales a diversas Comisiones implicadas en el tema.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * *

Vitaminas y Salud. De las enfermedades carenciales a las degenerativas.—Gregorio Varela Moreiras y Elena Alonso Aperte.—2003.—Fundación BBVA.—Bilbao.—Atlántida Grupo Editor.—ISBN: 84-95163-78-0.—231 págs.

Este libro, publicado por la Fundación BBVA, recoge los trabajos presentados en el Encuentro sobre Nutrición celebrado en la Universidad San Pablo-CEU, de Madrid y en Bilbao, bajo el mismo título que lleva el libro, y coordinado por el Profesor Gregorio Varela Moreiras, entonces Decano de la Facultad de Ciencias Experimentales de la citada Universidad.

El hilo conductor de la publicación es actualizar los conceptos relativos a las vitaminas, y nada mejor para ello que iniciar el libro siguiendo su historia desde el descubrimiento y primeras aplicaciones hasta los conocimientos que se han ido adquiriendo de las mis-

mas: nuevas ideas de su estructura y composición; los mecanismos por los cuales actúan; las distintas actividades que poseen y, por lo tanto, las nuevas aplicaciones e indicaciones que actualmente tienen en terapéutica.

Pues ciertamente, por ejemplo, la vitamina E, que en un inicio se recomendó en los casos de esterilidad, hoy en día tiene un amplio uso como antioxidante en multitud de situaciones y de forma especial para prevenir el envejecimiento general del organismo. O bien, los carotenoides, que de sus efectos en enfermedades carenciales son en la actualidad usados para: mejorar la actividad del sistema inmune; como inhibidores de la mutagénesis; en la protección de la piel sometida a radiaciones en los casos de porfiria eritropoyética; o como activadores de una función tan importante como la intercomunicación celular (en inglés *gap function communication*). Asimismo, la vitamina D, que hoy día se conoce que no es una sustancia única sino una familia de secosteroides, es de obligada indicación en la osteoporosis.

Todo ello se glosa en los distintos capítulos a los que se añaden actuales conocimientos sobre: epidemiología del estado nutricional vitamínico en Europa, en las distintas autonomías españolas o por edades; la influencia de los procesos industriales y culinarios sobre su contenido real en la alimentación; la educación nutricional, incluyendo la que pueden proporcionar los medios de comunicación, y las ventajas del buen uso de los alimentos funcionales. Se incluyen, además, algunos aspectos del riesgo que pueden comportar, como son sus posibles efectos indeseables por el mal empleo de ciertas vitaminas.

Los autores que asistieron a la mencionada reunión y cuyas aportaciones se incluyen en el libro son, como era de esperar, de primera categoría y de diversas procedencias: desde Universidades internacionales (Basilea, Dublín...) a Universidades españolas (Madrid, Las Palmas...), hospitales y clínicas (Reina Sofía de Córdoba, Puerta de Hierro de Madrid...), áreas de Salud Pública (Bilbao, Barcelona) y medios de comunicación. Obviamente hay una importante participación del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad San Pablo-CEU de Madrid, dirigido por el Profesor Varela Moreiras, y sede de la reunión que dio origen a la publicación.

ALBERTO GIRÁLDEZ

Formulación magistral de medicamentos.—Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.—4.ª edición.—2004.—ISBN: 84-921852-6-0.—652 págs.

Sólo del encabezamiento de esta reseña se pueden colegir varias de las excelencias de este libro: se trata de un tema muy concreto: la formulación magistral, el cual es específicamente farmacéutico, que ha sido escrito por un colectivo, un Colegio Oficial, pues cada capítulo viene firmado por uno o un nutrido grupo de autores, en su mayoría (si no en su totalidad) colegiados en ejercicio y con experiencia personal en la formulación. Por el número de páginas se deduce que es una obra muy completa y que ha tenido un merecido éxito, al haber sido reeditado cuatro veces.

Efectivamente, estimo que se puede catalogar su contenido de exhaustivo. Por un lado, incluye todas las formas farmacéuticas, desde las más clásicas: sólidas, líquidas e inyectables... hasta barras labiales, silicónicos, fitoterápicos y homeoterápicos, etc... De todas se describen y comentan las materias primas, excipientes, condiciones de las fórmulas, usos terapéuticos, vías de administración, forma de aplicación y demás. Como ejemplo se puede citar que el índice de un solo capítulo —el de Formas Líquidas— contiene 132 ítems. Obviamente, los índices de cada uno de los capítulos finalizan siempre con la enumeración de la bibliografía disponible.

Hay capítulos exclusivos para los Conservantes, para los Antioxidantes... y por supuesto para las Materias Primas, de las cuales se tabulan: Nombre, Dosis, Uso terapéutico, Solubilidad, Incompatibilidades y Características Especiales, en una tabla que se extiende, nada menos, que desde la página 489 hasta la 637.

En otro, de gran utilidad, se proponen 18 algoritmos o conjunto de reglas que definen el procedimiento de elaboración de las distintas formas farmacéuticas. Algoritmos que en muchas ocasiones vienen secuenciados, según las condiciones o características del elaborado.

Al final, el Índice General alfabético del contenido del libro incluye más de novecientas voces, lo que hace muy manejable la obra comentada.

Se puede considerar que esta estimable publicación viene a cubrir un hueco importante en la literatura de la práctica farmacéutica.

Alberto Giráldez

Ateneístas Ilustres.—Ateneo de Madrid.—Gráfica A. Cristo, S. L.—2004.—ISBN: 84-030992-8-7.—718 págs.

Este monumental libro editado por el Ateneo Científico, Literario y Artístico de Madrid, con el patrocinio del Ayuntamiento de Madrid, es consecuencia de las jornadas sobre Ateneístas Ilustres, celebradas entre el 11 y el 20 de noviembre de 2003, y ha sido coordinado por don Daniel Pacheco, Alejandro R. Díez Torre y Alejandro Sanz.

En él se recoge la biografía de 61 personajes de indiscutible importancia en la historia política, literaria, científica o artística de España, que han sido socios del Ateneo madrileño. Al final de cada una de las semblanzas —ordenadas alfabéticamente— se añaden algunas fotografías de la persona o de alguna de sus obras.

Podrá comprenderse la importancia de esta publicación que reúne nombres como los de A. Machado, Falla, Ortega y Gaset, Valle Inclán, Unamuno, Torres Quevedo, Marañón, Buñuel, Sorolla, Ramón y Cajal y demás personalidades hasta completar el número antes citado.

Pero el mayor interés para nuestra biblioteca es la presencia de personajes que han dado un especial lustre a las ciencias farmacéuticas, cuyos nombres conviene recordar aquí, anotando el título del capítulo y el biógrafo.

Siguiendo el orden alfabético son: «*Laureano Calderón y Arana, un farmacéutico y ateneísta liberal del siglo XIX*» (Juan Esteva de Sagrera); «*José Casares Gil, decano, político y farmacéutico*» (Benito del Castillo, Académico de Número de esta RANF); «*Obdulio Fernández y Fernández: perfil de un universitario ilustre*» (mismo autor anterior); «*José Giral: el defensor de la II República*» (F. Javier Puerto, Académico Correspondiente de la RANF); «*Blas Lázaro Ibiza, un botánico institucionalista en el Ateneo*» (Antonio González Bueno); «*Federico Muelas: el afán y la necesidad*» (José Félix Olalla); «*Rodríguez Carracido y la ciencia farmacéutica en el Ateneo*» (Daniel Pacheco).

Es de citar el detalle de que en la página 538 aparece en una fotografía el Presidente de la RANF, Dr. Juan Manuel Reol, presidiendo una sesión de las Tertulias de Rebotica organizadas por él en el Ateneo de Madrid.

Por último, parece muy acertado el que en la portada del libro figure la reproducción de una de las pinturas alegóricas que ornan el Salón de Actos del Ateneo, la cual representa precisamente a Clío, la Musa de la Historia.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * *

Tractat sobre Verins. Minerals, Vegetals i Animals.—Mateu Orfila.—Colección «Les Ciències a les Illes Balears», n.º 4.—Servei Editorials, S. L., del Govern de les Illes Balears.—Palma de Mallorca.—2004.—ISBN: 84-96242-28-5.—136 págs. [*]

Esta pequeña joya contiene una traducción a la lengua mallorquina de la obra de Mateu Bonaventura Orfila (1783-1853) publicada en Londres en 1821 como un Apéndice al Sistema General de Toxicología, obra esta que le confirió al autor la enorme reputación que alcanzó en toda Europa como toxicólogo.

Previo al texto y láminas de Orfila, se encuentra una larga y documentada biografía, escrita por Pere Ventayol, que la titula «Lectura d'Orfila», donde se recuerda la gran figura de este menorquín, que después de realizar estudios en Valencia, Barcelona y Madrid, es pensionado en París, ciudad en la que va a desarrollar su labor científica, especialmente en el campo de la Toxicología; tras tomar la nacionalidad francesa, alcanzará en la Sorbona no sólo la Cátedra de su especialidad, sino el Decanato de la Facultad de Medicina.

En el texto, Orfila divide los venenos en cuatro grandes grupos que designa como: *irritantes* (amoníaco, arsénico, sales de plomo, zinc, antimonio...); *narcóticos* (morfina y otros derivados del opio); *narcóticoacres* (cicuta, nuez vómica, estricnina, tabaco, alcohol, éter, curare, setas venenosas...); *sépticos* (sustancias putrefactantes, venenos animales de escorpión, víbora y otras serpientes...), de todos los cuales son comentadas individualmente sus características, efectos y antídotos.

[*] Donación a la Biblioteca de la Real Academia Nacional de Farmacia del Académico de Número Profesor Vicente Vilas Sánchez.

Entre las páginas 61 y 87, Orfila da la explicación de las 21 láminas subsiguientes, excelentes dibujos en color de diversas plantas, setas y animales venenosos. Tales láminas son reproducciones de las que aparecieron en distintas publicaciones de Orfila, dependiendo de la edición y del país donde fueron impresas.

Meritorio libro de excelente presentación que honra la memoria del gran toxicólogo español, afincado en Francia.

ALBERTO GIRÁLDEZ

ÍNDICES DEL AÑO 2004

I. ÍNDICE DE AUTORES

II. ÍNDICE DE MATERIAS

Índice de autores

ACEVES PASTRANA, P. La renovación de la farmacia en la Nueva España a finales del período colonial. **Pág. 125**

AGIS TORRES, A. Véase LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, M.ª E. **Pág. 695**

ALONSO BEATO, M.ª T. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**

AMOR MORALES, A. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**

ANDUEZA LEAL, F. Véase DE LA ROSA JORGE, M.ª C. **Pág. 521**

AÑORBE, L. Véase FERNÁNDEZ BRAÑA, M. **Pág. 885**

CALLEJA SUÁREZ, J. M. Véase VILLAR DEL FRESNO, A. M. **Pág. 145**

CALLEJA SUÁREZ, J. M. Actividad docente e investigadora del Prof. Dr. D. Manuel Gómez-Serranillos Fernández en la Universidad de Santiago. **Pág. 191**

CALVO MONFIL, C. Manejo farmacológico de las dislipidemias en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. **Pág. 417**

DE FELIPE ANTÓN, M.ª R. Interacciones microorganismos-suelo-planta en la preservación del medio ambiente y la salud. **Pág. 743**

DE LA ROSA JORGE, M.ª C.; ANDUEZA LEAL, F.; SÁNCHEZ BELTRÁN, M.ª C.; RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, M.ª C.; MOSSO ROMEO, M.ª A. Microbiología de las aguas mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba. **Pág. 521**

DE MIGUEL, P. Véase FERNÁNDEZ BRAÑA, M. **Pág. 885**

DE PASCUAL-TERESA, B. Véase GARCÍA, M. L. **Pág. 325**

DEL CASTILLO GARCÍA, B. Véase LEÓN LEAL, A. **Pág. 681**

DOADRIO VILLAREJO, A. L. Ecotoxicología y acción toxicológica del mercurio. **Pág. 933**

DOMÍNGUEZ GIL, A. Aspectos físico-químicos de los contrastes radiológicos iodados y sus posibles reacciones secundarias. **Pág. 727**

FERNÁNDEZ BRAÑA, M. Véase GARCÍA, M. L. **Pág. 325**

FERNÁNDEZ BRAÑA, M.; AÑORBE, L.; SÁEZ L., B.; MARTÍN-CANTALEJO, Y.; DE MIGUEL, P., MORÁN, M. Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo. **Pág. 885**

FERREIROS, J. Impacto de la imagen por resonancia magnética (IRM) en la práctica médica. **Pág. 33**

FRANCÉS CAUSAPÉ, M.ª C. Memoria Anual de Secreta-

ría correspondiente al año 2003. **Pág. 218**.
FRANCÉS CAUSAPÉ, M.ª C. Bibliografía. **Pág. 452, 796**
GALVÁN RAMÍREZ, Y. Véase MANTERO SÁENZ, F. J. **Pág. 543**
GARCÍA DE MARINA BAYO, A. Colección histórica de instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la Facultad de Farmacia de Madrid. **Pág. 813**
GARCÍA MATA, M. Véase TORIJA ISASA, M.ª E. **Pág. 497**
GARCÍA, M. L.; DE PASCUAL-TERESA, B., FERNÁNDEZ BRAÑA, M. Estudio teórico del modo de unión entre CDK2 y butirolactona I. **Pág. 325**
GARRIDO SCHNEIDER, E. Véase PINUAGA ESPEGEL, J. I. **Pág. 597**
GIRALDEZ DÁVILA, A. Bibliografía. **Pág. 444, 447, 448, 449, 451, 452, 455**
GIRBÉS JUAN, T. Nigrina b: una Proteína inactivadora de ribosomas no tóxica del sauco. Utilidad farmacéutica en la construcción de inmunotoxinas y conjugados para la terapia del cáncer. **Pág. 73**
GÓMEZ SERRANILLOS FERNÁNDEZ. Véase VILLAR DEL FRESNO, A. M. **Pág. 145**
GONZÁLEZ GONZÁLEZ, G. Bibliografía. **Pág. 439**
GONZÁLEZ HUECAS, C. Véase LÓPEZ LAFUENTE, A. **Pág. 381**
GONZÁLEZ IGLESIAS, J. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**
JIMÉNEZ, R. Véase MONTURIOL RODRÍGUEZ, F. **Pág. 611**
LACADENA CALERO, J. R. Los premios Nobel 2003 en Química, Fisiología y Medicina. Presentación. **Pág. 5**
LADERO ÁLVAREZ, M.; SANTOS BOBILLO, M.ª T.; AMOR MORALES, A.; GONZÁLEZ IGLESIAS, J.; ALONSO BEATO, M.ª T.; SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, M.ª E.; LUENGO, M. A. Vegetación del entorno de los Balnearios de La Virgen, Sicilia y Serón, Jaraba (Zaragoza). **Pág. 465**
LAFFON LAGE, B.; PÉREZ CADAHÍA, B., MÉNDEZ FELPETO, J. Influencia de determinados polimorfismos de enzimas metabólicas en la genotoxicidad del estireno. **Pág. 95**
LEÓN LEAL, A.; MARTÍN CARBAJO, L.; OLIVES BARBA, A. I.; MARTÍN CARMONA, M. A., DEL CASTILLO GARCÍA, B. Complejos de inclusión de harmano con hidroxipropil-β-ciclodextrina. Aspectos metodológicos relativos a su caracterización analítica. **Pág. 681**

LÓPEZ LAFUENTE, A., GONZÁLEZ HUECAS, C. El suelo en la bioesfera y su repercusión en la salud ambiental. **Pág. 381**
LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, M.ª E. Véase MUÑOZ MARTÍNEZ, E. **Pág. 41**
LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, M.ª E.; AGIS TORRES, A., MUÑOZ MARTÍNEZ, E. Hormona de crecimiento, destete y estado nutritivo. **Pág. 695**
LUENGO, M. A. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**
MAHABIR, P. G. Investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña. **Pág. 839**
MANFRED ANKE. Vanadium. An element both essential and toxic to plants, animals and humans? **Pág. 961**
MANTERO SÁENZ, F. J.; GALVÁN RAMÍREZ, Y. Climatología de los Balnearios de Jaraba. **Pág. 543**
MARTÍN-CANTALEJO, Y. Véase FERNÁNDEZ BRAÑA, M. **Pág. 885**
MARTÍN CARBAJO, L. Véase LEÓN LEAL, A. **Pág. 681**
MARTÍN CARMONA, M. A. Véase LEÓN LEAL, A. **Pág. 681**
MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, A. Véase SAN MIGUEL SÁMANO, M.ª T. **Pág. 147**
MÉNDEZ FELPETO, J. Véase LAFFON LAGE, B. **Pág. 95**
MONTURIOL RODRÍGUEZ, F., JIMÉNEZ, R. Los suelos del término municipal de Jaraba. **Pág. 611**
MORÁN, M. Véase FERNÁNDEZ BRAÑA, M. **Pág. 885**
MOSSO ROMEO, M.ª A. Véase DE LA ROSA JORGE, M.ª C. **Pág. 521**
MUÑOZ MARTÍNEZ, E. Véase LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, M.ª E. **Pág. 695**
MUÑOZ MARTÍNEZ, E.; LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, M.ª E. Sistema GH/Prolactina y crecimiento prenatal. **Pág. 41**
OLIVES BARBA, A. I. Véase LEÓN LEAL, A. **Pág. 681**
OJEDA MURILLO, M. L. Acción de la procalcitonina sobre la temperatura corporal. **Pág. 357**
ORIVE, G. Véase PEDRAZ, J. L. **Pág. 777**
ORZÁEZ VILLANUEVA, M.ª T. Véase TORIJA ISASA, M.ª E. **Pág. 497**
PAALZOW, L. K. Pharmacokinetics and individualized Drug Therapy. **Pág. 663**
PALOMARES LÓPEZ, J.; POZUELO CUERVO, M. Análisis de la radiactividad en aguas de los Balnearios de Jaraba. **Pág. 513**
PAÑOS PÉREZ, I. M.ª Véase RODRÍGUEZ BAYÓN, A. M.ª **Pág. 307**

PASCUAL-LEONE PASCUAL, A. M.ª Eje cerebro-intestinal: orexinas. **Pág. 905**

PEDRAZ, J. L.; ORIVE, G. La microencapsulación de células, ¿Una nueva alternativa terapéutica? **Pág. 777**

PÉREZ CADAHÍA, B. Véase LAFFON LAGE, B. **Pág. 95**

PINUAGA ESPEJEL, J. I.; GARRIDO SCHNEIDER, E.; RAMÍREZ ORTEGA, A. Geología, hidrogeología y protección de los Balnearios de Jaraba (Zaragoza). **Pág. 597**

POZUELO CUERVO, M. Véase PALOMARES LÓPEZ, J. **Pág. 513**

RAMÍREZ ORTEGA, A. Véase PINUAGA ESPEGEL, J. I. **Pág. 597**

RIBAS OZONAS, B. Dr. D. Manuel Gómez-Serranillos Fernández. **Pág. 213**

RIBAS OZONAS, B. Véase VILLAR DEL FRESNO, A. M. **Pág. 145**

RODRÍGUEZ BAYÓN, A. M.ª; PAÑOS PÉREZ, I. M.ª Estudio de emulsiones semisólidas de aplicación cutánea. **Pág. 307**

RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, M.ª C. Véase DE LA ROSA JORGE, M.ª C. **Pág. 521**

SÁEZ L., B. Véase FERNÁNDEZ BRAÑA, M. **Pág. 885**

SAN MARTÍN BACAICOA, J.; VALERO CASTEJÓN, A. Acción terapéutica de las aguas de los Balnearios de Jaraba. **Pág. 625**

SAN MIGUEL SÁMANO, M.ª T.; VARGAS CASTRILLÓN, E., MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. **Pág. 147**

SAN ROMÁN DEL BARRIO, L. Véase VILLAR DEL FRESNO, A. M. **Pág. 145**

SAN ROMÁN DEL BARRIO, L. Actividad docente e investigadora del Catedrático y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Dr. D. Manuel Gómez-Serranillos Fernández en la Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (1968-1979). **Pág. 199**

SÁNCHEZ BELTRÁN, M.ª C. Véase DE LA ROSA JORGE, M.ª C. **Pág. 521**

SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, M.ª E. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**

SANTOS BOBILLO, M.ª T. Véase LADERO ÁLVAREZ, M. **Pág. 465**

TAMARGO MENÉNDEZ, J. Los poros y los canales iónicos regulan la actividad celular. **Pág. 9**

TENORIO SANZ, M.ª D. Véase TORIJA ISASA, M.ª E. **Pág. 497**

TORIJA ISASA, M.ª E.; ORZÁEZ VILLANUEVA, M.ª T.;

GARCÍA MATA, M.; TENORIO SANZ, M.ª D. Análisis físico-químico de las aguas de los Balnearios de Jaraba. **Pág. 497**
TURIEL DE CASTRO, M. Recuerdo y desagravio a León Felipe. **Pág. 279**
VALERO CASTEJÓN. Necrológica. **Pág. 435**
VALERO CASTEJÓN, A. Véase SAN MARTÍN BACAICOA, J. **Pág. 625**
VARGAS CASTRILLÓN, E. Véase SAN MIGUEL SÁMANO, M.ª T. **Pág. 147**
VILLANÚA FUNGAIRIÑO, L. Balnearios de Jaraba (Zaragoza). Historia y generalidades. **Pág. 475**
VILLAR DEL FRESNO, A. M.; CALLEJA SUÁREZ, J. M.; SAN ROMÁN DEL BARRIO, L., RIBAS OZONAS, B. Sesión Necrológica en Homenaje al Excmo. Sr. Don Manuel Gómez Serranillos Fernández. **Pág. 181**
VILLAR DEL FRESNO, A. M. Excmo. Sr. D. Manuel Gómez Serranillos Fernández como Académico (Medalla n.º 11). **Pág. 183**

Índice alfabético de materias

Ácido diatrizoico. **Pág. 727**
Actividad celular. **Pág. 9**
Agentes hipolipemiantes. **Pág. 417**
Aguas minerales-naturales. **Pág. 597**
Agua minero-medicinal. **Pág. 475, 497 597, 625**
Almacenamiento. **Pág. 307**
Análisis físico-químico. **Pág. 497**
Angiogénesis. **Pág. 885**
Aplicación percutánea. **Pág. 307**
Balance energético. **Pág. 905**
Balnearios. **Pág. 625**
Balnearios de Jaraba. **Pág. 475, 497, 521, 597**
Balneoterapia. **Pág. 625**
Bibliografía. **Pág. 439, 796, 1013**
Bioclimatología. **Pág. 543**
Biofertilizantes. **Pág. 743**
Biografía. **Pág. 279**
Biotecnología. **Pág. 777**
Canales iónicos. **Pág. 9**
Cáncer. **Pág. 73, 885**
Capacidad de la tierra. **Pág. 611**
CDK2. **Pág. 325**
Célula. **Pág. 777**
Científicos. **Pág. 814**
Complejos de inclusión. **Pág. 681**
Compuestos bioactivos. **Pág. 814**
Confort. **Pág. 543**
Contaminación. **Pág. 381, 933**
Contraste iodado. **Pág. 727**
Control biológico. **Pág. 743**
Crecimiento compensador. **Pág. 695**
Crecimiento prenatal. **Pág. 41**
Cribado. **Pág. 839**
Cultivos. **Pág. 611**
CYTED. **Pág. 839**
Destete. **Pág. 695**
Diálisis de equilibrio. **Pág. 681**
Dislipidemia. **Pág. 417**
Docking. **Pág. 325**
Eje cerebro-intestinal. **Pág. 905**
Emulsiones. **Pág. 307**
Encapsulación. **Pág. 777**
Endotoxina. **Pág. 357**
Ensayo del cometa. **Pág. 95**
Epóxido hidrolasa. **Pág. 95**
España. **Pág. 125, 559**
Essentiality. **Pág. 962**
Estireno. **Pág. 95**
Etnobotánica. **Pág. 839**
Factores de formación del suelo. **Pág. 611**
Factores de trascripción. **Pág. 417**
Farmacéutico. **Pág. 279**
Farmacia. **Pág. 125, 814**
Fiebre. **Pág. 357**
Fijación biológica de N_2. **Pág. 743**
Fisiología. **Pág. 5**
Fitoquímica. **Pág. 839**
Fitosociología. **Pág. 559**
Flora. **Pág. 839**
Fluorimetría. **Pág. 681**
Food chain. **Pág. 962**

Geología. **Pág. 597**
GH. **Pág. 695**
GH/Prolactina. **Pág. 41**
Glutation S-transferasa. **Pág. 95**
Gómez-Serranillos Fernández, Manuel. **Pág. 181, 183, 191, 199, 213**
Hidrogeología. **Pág. 597**
Historia. **Pág. 125**
Imagen. **Pág. 33**
Inhibidor químico. **Pág. 325**
Inmunotoxinas. **Pág. 73**
Instrumentos. **Pág. 814**
Interacciones farmacológicas. **Pág. 147**
Interacciones medicamento-alimento. **Pág. 147**
Iohexol. **Pág. 727**
Iónico. **Pág. 727**
IRM. **Pág. 33**
Jaraba. **Pág. 559**
La Virgen Sicilia y Seras. **Pág. 559**
León Felipe. **Pág. 279**
Lipopolisacárido y sistema nervioso central. **Pág. 357**
Manantiales bicarbonatados termales. **Pág. 521**
Medicina. **Pág. 5**
Memoria Anual de Secretaría. Año 2003. **Pág. 218**
Mercurio. **Pág. 933**
Micorrizas. **Pág. 743**
Microbiología. **Pág. 521**
Microcápsula. **Pág. 777**
Modelado molecular. **Pág. 325**
Museo. **Pág. 814**
Necrológica. **Pág. 435, 1010**
Necrológica de M. Gómez-Serranillos Fernández. **Pág. 181**
Nigrina b. **Pág. 73**
No iónico. **Pág. 727**
Nueva España. **Pág. 125**
Orexinas. **Pág. 905**
Panamá. **Pág. 839**
Período de semidesintegración. **Pág. 513**
Pharmacokinetics. **Pág. 663**
Pharmacological effects. **Pág. 962**
Pirógeno endógeno. **Pág. 357**
Poeta. **Pág. 279**
Polimorfismos genéticos. **Pág. 95**
Práctica médica. **Pág. 33**
Premios Nobel 2003. **Pág. 5**
Procalcitonina. **Pág. 357**
Protección. **Pág. 597**
Proteína de la dieta. **Pág. 695**
Química. **Pág. 5**
Radioactividad. **Pág. 513**
Radionúclido. **Pág. 513**
Relaciones litológicas. **Pág. 611**
Regulación. **Pág. 41**
Reología. **Pág. 307**
Resonancia magnética. **Pág. 33**
Rhizobiaceas. **Pág. 743**
Rizobacterias. **Pág. 743**
Rizosfera. **Pág. 743**
Salud ambiental. **Pág. 381**
Series radiactivas. **Pág. 513**
Siglo XVIII. **Pág. 125**
Simbiosis hongo-planta. **Pág. 743**
Suelo. **Pág. 381, 611**
Talidomida. **Pág. 885**
TDM. **Pág. 663**
Temperatura efectiva. **Pág. 543**

Temperatura corporal. **Pág. 357**
Test de micronúcleos. **Pág. 95**
Therapeutic drug monitoring (TDM). **Pág. 663**
TNF-α. **Pág. 885**
Toxicidad. **Pág. 73, 933**
Toxicity. **Pág. 962**
Vanadium. **Pág. 962**
Vegetación. **Pág. 559**
Viscosidad. **Pág. 307**
Zaragoza. **Pág. 559**

RELACIÓN DE PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA

1. Publicaciones Periódicas

1.1. *Anales de la Real Academia de Farmacia*

Tomo I, Año 1932, núms. 1-4
Tomo II, Año 1933, núms. 1-4
Tomo III, Año 1934, núms. 1-4
Tomo IV, Año 1935, núms. 1-4
Tomo V, Año 1936, núms. 1-4
2.ª Época (Año VI), Tomo I, Año 1940, núms. 1-6
2.ª Época (Año VII), Tomo II, Año 1941, núms. 1-6
2.ª Época (Año VIII), Tomo III, Año 1942, núms. 1-6
Año IX, 1943, núms. 1-6
Año X, 1944, núms. 1-6
Año XI, 1945, núms. 1-4
Año XII, 1946, núms. 1-4
Año XIII, 1947, núms. 1-6
Año XIV, 1948, núms. 1-6
Año XV, 1949, núms. 1, 2, 3, 5 y 6
Año XVI, 1950, núms. 1-6
Año XVII, 1951, núms. 1-6
Año XVIII, 1952, núms. 1-6
Año XIX, 1953, núms. 1-6
Año XX, 1954, núms. 1-6
Año XXI, 1955, núms. 1-6
Año XXII, 1956, núm. 2
Año XXIII, 1957, núm. 4
Año XXIV, 1958, núms. 1-6
Año XXV, 1959, núms. 1-6
Volumen XXVI, Año 1960, núms. 2 y 3
Volumen XXVII, Año 1961, núms. 1-6
Volumen XXVIII, Año 1962, núms. 1-6
Volumen XXIX, Año 1963, núms. 1-6
Volumen XXX, Año 1964, núms. 1-6
Volumen XXXI, Año 1965, núms. 1-6

Volumen XXXII, Año 1966, núms. 1-6
Volumen XXXIII, Año 1967, núms. 1-4
Volumen XXXIV, Año 1968, núms. 1-4
Volumen XXXV, Año 1969, núms. 1-3
Volumen XXXVI, Año 1970, núms. 1-4
Volumen XXXVII, Año 1971, núms. 1-4
Volumen XXXVIII, Año 1972, núms. 1-4
Volumen XXXIX, Año 1973, núms. 1-4
Volumen XL, Año 1974, núms. 1-4
Volumen XLI, Año 1975, núms. 1-4
Volumen XLII, Año 1976, núms. 1-4
Volumen XLIII, Año 1977, núm. 2
Volumen XLIV, Año 1978, núms. 1 y 2
Volumen XLV, Año 1979, núms. 1-4
Volumen XLVI, Año 1980, núms. 1-4
Volumen XLVII, Año 1981, núms. 1-4
Volumen XLVIII, Año 1982, núms. 1-4
Volumen XLIX, Año 1983, núms. 1-4
Volumen L, Año 1984, núms. 1-4
Volumen LI, Año 1985, núms. 1-4
Volumen LII, Año 1986, núms. 1-4
Volumen LIII, Año 1987, núms. 1-4
Volumen LIV, Año 1988, núms. 1-4
Volumen LV, Año 1989, núms. 1-4
Volumen LVI, Año 1990, núms. 1-4
Volumen LVII, Año 1991, núms. 1-4
Volumen LVIII, Año 1992, núms. 1-4
Volumen LIX, Año 1993, núms. 1-4
Volumen LX, Año 1994, núms. 1-4 y apéndice
Volumen LXI, Año 1995, núms. 1-4 y apéndice
Volumen LXII, Año 1996, núms. 1-4
Volumen LXIII, año 1997, núm. 1, 2, 3, 4
Volumen LXIV, año 1998, núm. 1, 2, 3, 4
Volumen LXV, año 1999, núms. 1, 2, 3, 4 y extraordinario
Volumen LXVI, año 2000, núms. 1, 2, 3, 4
Volumen LXVII, año 2001, núms. 1, 2, 3, 4 y extraordinario
Volumen LXVIII, año 2002, núms. 1, 2, 3, 4 y extraordinario
Volumen LXIX, año 2003, núms. 1, 2, 3, 4
Volumen LXX, año 2004, núms. 1, 2, 3, 4 y extraordinario

Agotados los años desde 1932 a 1969 completos.

Agotado el núm. 2, Año 1977, Vol. XLIII; núms. 1 y 2, Año 1978 Vol. XLIII; núm. extraordinario, Año 2002, Vol. LXVIII; núm. extraordinario Año 2004, Vol. LXX.

1.2. *Anuarios*

— Anuario núm. 1, Año 1948
— Anuario núm. 2, Año 1949
— Anuario núm. 3, Año 1950
— Anuario núm. 4, Año 1951
— Anuario núm. 5, Año 1952
— Anuario núm. 6, Año 1953
— Anuario núm. 7, Año 1954
— Anuario núm. 8, Año 1955
— Anuario núm. 9, Año 1956
— Anuario núm. 10, Año 1957
— Anuario núm. 11, Año 1958
— Anuario núm. 12, Año 1959
— Anuario núm. 13, Año 1960
— Anuario núm. 14, Año 1961
— Anuario núm. 15, Año 1962
— Anuario núm. 16, Año 1963
— Anuario núm. 17, Año 1964
— Anuario núm. 18, Año 1965
— Anuario núm. 19, Año 1966
— Anuario núm. 20, Año 1967
— Anuario núm. 21, Año 1968
— Anuario núm. 22, Año 1969
— Anuario núm. 23, Año 1970
— Anuario núm. 24, Año 1971
— Anuario núm. 25, Año 1972
— Anuario núm. 26, Año 1973
— Anuario núm. 27, Año 1974
— Anuario núm. 28, Año 1975
— Anuario núm. 29, Año 1976
— Anuario núm. 30, Año 1977
— Anuario núm. 31, Año 1978
— Anuario núm. 32, Año 1979

— Anuario núm. 33, Año 1980
— Anuario núm. 34, Año 1981
— Anuario núm. 35, Año 1982
— Anuario núm. 36, Año 1983
— Anuario núm. 37, Año 1984
— Anuario núm. 38, Año 1985
— Anuario núm. 39, Año 1986
— Anuario núm. 40, Año 1987
— Anuario núm. 41, Año 1988
— Anuario núm. 42, Año 1989
— Anuario núm. 43, Año 1990
— Anuario núm. 44, Año 1991
— Anuario núm. 45, Año 1992
— Anuario núm. 46, Año 1993
— Anuario núm. 47, Año 1995
— Anuario núm. 48, Año 1996
— Anuario núm. 49, Año 1997
— Anuario núm. 50, Año 1998
— Anuario núm. 51, Año 1999
— Anuario núm. 52, Año 2000
— Anuario núm. 53, Año 2001
— Anuario núm. 54, Año 2002
— Anuario núm. 55, Año 2003
— Anuario núm. 56, Año 2004

Agotados núms. 1 al 27 (1948-1974); núm. 31 (1978); núm. 33 (1980); núm. 52 (1999).

2. Monografías

2.1. *Monografías de Aguas Mineromedicinales*

Caldelas de Tuy (Agotada)	1968
Caldas de Cuntis	1974
Montemayor (Agotada)	1975
Corconte (Agotada)	1976
Ledesma	1977
Solán de Cabras (Primera edición agotada)	1978
(Segunda edición)	1980

Lanjarón	1980
Carabaña	1981
Alhama de Aragón	1983
Caldas de Montbui	1984
Fuente Amarga de Chiclana de la Frontera	1985
Archena	1986
Fortuna	1987
Arnedillo	1988
Caldas de Bohi	1989
Alange	1990
El clima en algunos balnearios	1990
Fitero	1991
La Toja	1993
Lugo	1994
Blancafort	1995
Hervideros de Cofrentes	1998
Carratraca	1999
El Paraíso de Manzanera	2001
Alhama de Granada	2002
Balneario de Jaraba	2004

2.2. *Serie de monografías de actualización en Ciencias Farmacéuticas*

— Diseño de Medicamentos. Publicada en colaboración con Farmaindustria en 1994. Coordinador: Dr. Arturo Mosqueira Toribio.
— Proliferación celular y cáncer. Publicada en colaboración con la Asociación Española Contra el Cáncer en 1994.
Coordinadores: Dra. María Cascales y Dr. Julio Rodríguez Villanueva.
— Autoinmunidad: Algunos aspectos básicos y clínicos. Publicada en colaboración con la Hermandad Farmacéutica del Mediterráneo en 1996.
Coordinador: Dr. Antonio Portolés Alonso.
— Bioquímica y Fisiopatología del estrés oxidativo. Publicada en colaboración con la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia.
Coordinador: Dra. María Cascales Angosto.

— Los residuos y sus riesgos para la salud. Publicada en colaboración con ENRESA, TEDEC-MEIJI FARMA, CAJA MADRID, Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia, 1998.
Coordinador: Dr. Segundo Jiménez Gómez.
— Alimentos y Salud. 2000.
Coordinador: Dr. Bernabé Sanz Pérez.
— Salud, Educación y Energía. Recursos cualificados para el Siglo XXI. Publicada en colaboración con ENRESA y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia. 2001.
Coordinador: Dr. Segundo Jiménez Gómez.
— Proliferación celular y cáncer, 2000. Publicada en colaboración de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. 2001.
Coordinador: Dra. María Cascales Angosto.
— Antecedentes históricos de las Facultades de Ciencias Químicas, Biología y Farmacia de la Universidad de Salamanca. 2001.
Coordinador: Dr. José Antonio Cabezas Fernández del Campo.
— La Salud, prioridad en el VI Programa de Medio Ambiente de la Unión Europea. Foro de reflexión y difusión del conocimiento (29 de octubre a 8 de noviembre del 2001). 2002.
Coordinador: Dr. León Villanúa Fungairiño.
— Bioquímica y Fisiopatología del Envejecimiento. 2003.
Coordinadores: Dra. María Cascales Angosto, Dr. José Antonio Cabezas Fernández del Campo y Dr. Pedro García Barreno.
— Temas escogidos de Seguridad Alimentaria. 2003. Coordinadores: Dr. Bernabé Sanz Pérez y Dr. Manuel Domíguez Carmona.
— Citocromo P450. 2004.
Coordinadores: Dra. María Cascales Angosto y Dra. M.ª José Gómez Lechón.
— Nuevos Medicamentos. 2004.
Coordinadores: Dra. M.ª Carmen Avendaño y Dr. Juan Tamargo Menéndez.

2.3. *Otras Monografías*

— Sesión Científica en homenaje al Excmo. Sr. Don Rafael Roldán y Guerrero en el centenario de su nacimiento. Año 1989 (agotado).
— Número monográfico conmemorativo del II Centenario de la muerte de Lavoisier. Apéndice de los Anales de la Real Academia de Farmacia, 1994.
— Número monográfico sobre temas de Actualidad Farmacológica. Apéndice de los Anales de la Real Academia de Farmacia, 1995.
— Sesión Científica en homenaje a Severo Ochoa. En prensa.
— Ayer y hoy de las Academias. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— El Genoma Humano, Ciencia y Ética. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Toxicología Ambiental. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Farmacocinética. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Biotecnologías aplicadas a la producción de medicamentos y vacunas. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Patentes y Biopatentes. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Parasitismo y Desarrollo. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Patogenia de Iones Metálicos. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Uso actual de las plantas medicinales cultivadas. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— El uso ilegítimo de los agentes químicos. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— El SIDA. Un reto a la Ciencia y a la Sociedad. Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Clausura de las Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.
— Investigación y siglo XXI. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia, 1999.

— Prescripción, dispensación y evidencia científica (Medicina basada en la evidencia). Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia, 1999.
— Las especialidades farmacéuticas genéricas y los precios de referencia. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia.
— Genómica y Farmacogenómica. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2002.
— La Universidad de hoy y los farmacéuticos de mañana. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2002.
— Infección por VIH y SIDA. Publicada en colaboración con SEISIDA (Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA); Instituto de Salud Carlos III; GlaxoSmithKline y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2002.
— Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en la Salud Principios y Práctica. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2002.
Coordinador: Dr. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé y Dr. Javier Soto Álvarez.
— Sesión Extraordinaria conmemorativa del centenario del nacimiento del Excmo. Sr. Don José María Albareda Herrera.
Coordinador: Antonio Portolés Alonso (separata del núm. 2; Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia), 2002.
— Modificadores de la respuesta biológica. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2003.
— Autocuidado de la Salud. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia. Coordinación: Asociación para el Autocuidado de la Salud (ANEFP) 2003.
— Transferencias y coordinación farmacéutica. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2003.

— Investigación y siglo XXI. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2003.
— Aspectos socio-sanitarios del Alzheimer. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2004.
— Nuevas oportunidades y tecnologías en el descubrimiento de fármacos y medicamentos. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2004.
— El Instituto de Salud Carlos III y la Investigación. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2004.
— Síndrome agudo respiratorio grave y gripe aviar. Publicada en colaboración con la Real Academia Nacional de Medicina, 2004.
— Plantas medicinales y su vinculación con la Farmacia a través de los siglos. En colaboración con el Museo Aboca y con el patrocinio del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 2004.

3. Facsímiles

— Prontuario de Química, Farmacia y Materia Médica de Pedro Gutiérrez Bueno (Madrid, 1815). Prologado por la Dra. M.ª del Carmen Francés Causapé, 1994.
— Disertación hydraulico-pharmaceutica sobre el origen de las aguas de Hardales, su verdadero analysis chymico y medicinales virtudes. De Juan José García (Málaga, 1759). Prologada por la Dra. M.ª del Carmen Francés Causapé, 1995.
— Concordia Aromatariorum Caesaraugstanensium DDLIII. Prologada por la Dra. M.ª del Carmen Francés Causapé. Publicada con la colaboración de la Real Academia de Farmacia y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
— Edición facsímil de los discursos pronunciados en la Real Academia de Farmacia por el Excmo. Sr. Don José María Albareda Herrera, 2002.
— Edición facsímil del Diccionario Biográfico y Bibliográficos de autores farmacéuticos españoles. Por el Excmo. Sr. Don Rafael

Roldán y Guerrero. Tomo I. Presentación por Dr. Don Antonio Portolés Alonso y prologado por la Dra. M.ª del Carmen Francés Causapé, 2003.

4. Sesiones necrológicas

— Excmo. Sr. Don Enrique Otero Aenlle, 1992.
— Excmo. Sr. Don Felipe Calvo y Calvo, 1992.
— Excmo. Sr. Don Alfredo Carrato Ibáñez, 1995.
— Excmo. Sr. Don Juan Manuel López de Azcona, 1996.
— Excmo. Sr. Don Octavio Carpena Artés, 1997.
— Excmo. Sr. Don Víctor Villanueva Vadillo, 1998.
— Excmo. Sr. Don Eugenio Sellés Martí, 1998.
— Excmo. Sr. Don Ángel Vian Ortuño, 2000.
— Excmo. Sr. Don Arturo Mosqueira Toribio, 2000.
— Excmo. Sr. Don Rafael Cadórniga Carro, 2000.
— Excmo. Sr. Don Manuel Martel San Gil, 2001.
— Excmo. Sr. Don Manuel Gómez-Serranillos, 2004.

5. Discursos leídos en las sesiones inaugurales de Curso

— La vida *in vitro*. Por el Excmo. Sr. Don Ángel Santos Ruiz. Año 1969. Agotado.
— El alma de la Farmacia. Por el Excmo. Sr. Don Eugenio Sellés Martí. Año 1970. Agotado.
— La contaminación del ambiente y su influencia en la vida. Por el Excmo. Sr. Don Juan Manuel López de Azcona. Año 1971.
— Los medicamentos de ayer y de hoy. Por el Excmo. Sr. Don Guillermo Folch Jou. Año 1972.
— La química médica ante el futuro. Por el Excmo. Sr. Don Ramón Madroñero Peláez. Año 1973.
— La revolución farmacéutica. Por el Excmo. Sr. Don Manuel Jáuregui González. Año 1974.
— Consideraciones sobre la crisis de energía y de materias primas. Por el Excmo. Sr. Don Víctor Villanueva Vadillo. Año 1975.
— El problema de la creación de nuevos medicamentos. Por el Excmo. Sr. Don Arturo Mosqueira Toribio. Año 1976.

— El Real Colegio de Farmacia de San Fernando. Por el Excmo. Sr. Don Guillermo Folch Jou. Año 1977. Agotado.
— Momentos estelares del pensamiento científico. Por el Excmo. Sr. Don Enrique Otero Aenlle. Año 1978.
— Problemas de la utilización de la microbiología con fines bélicos. Por el Excmo. Sr. Don Eliseo Gastón de Iriarte. Año 1979. Agotado.
— La edafología como ciencia. El problema de las clasificaciones de suelos. Por el Excmo. Sr. Don Ángel Hoyos de Castro. Año 1980.
— Consideraciones históricas sobre la porcelana. Por el Excmo. Sr. Don Vicente Aleixandre Ferrándiz. Año 1981.
— Anecdotario microbiano. Por el Excmo. Sr. Don Lorenzo Vilas López. Año 1982.
— Consideraciones sobre la evolución farmacognóstica. Por el Excmo. Sr. Don Manuel Gómez Serranillos. Año 1983.
— Técnica y Medio Ambiente. Por el Excmo. Sr. Don Ángel Vian Ortuño. Año 1984.
— Albaro Alonso Barba. Un metalurgo del Siglo de Oro. Por el Excmo. Sr. Don Felipe Calvo y Calvo. Año 1985.
— La ultracentrífuga de Svedberg. Un punto de partida de la Biología Molecular. Por el Excmo. Sr. Don Pablo Sanz Pedrero. Año 1986. Agotado.
— La Biosfera y el Hombre. Por el Excmo. Sr. Don Emilio Fernández Galiano. Año 1987.
— Del complejo droga a fármaco estructuralmente específico. Por el Excmo. Sr. Don Gregorio González Trigo. Año 1988.
— Bases experimentales en la farmacología y terapéutica del dolor. Por el Excmo. Sr. Don Perfecto García de Jalón y Hueto. Año 1989.
— El grave peligro de pensar. Por el Excmo. Sr. Don Román de Vicente Jordana. Año 1990.
— La contaminación ambiental y sus consecuencias biológicas y climatológicas. Por el Excmo. Sr. Don Antonio Doadrio López. Año 1991.
— Sistema Nervioso Central (SNC). Por el Excmo. Sr. Don Alfredo Carrato Ibáñez. Año 1992.
— El Universo del Medicamento. Por el Excmo. Sr. Don Rafael Cadórniga Carro. Año 1993.

— Alimentación y cáncer. Por el Excmo. Sr. Don Manuel Ortega Mata. Año 1994.
— Legislación y métodos en el control toxicológico de compuestos, residuos y vertidos. Por el Excmo. Sr. Don Bartolomé Ribas Ozonas. Año 1995.
— Las plantas medicinales. Ejemplo de nuevo escenario en una clásica aproximación para el descubrimiento del medicamento. Por el Excmo. Sr. Don Antonio Monge Vega. Año 1996.
— Impresiones sobre Severo Ochoa. Por el Excmo. Sr. Don Julio Rodríguez Villanueva. Año 1997.
— Métodos cuánticos semiempíricos en el diseño de medicamentos. Por el Excmo. Sr. Don Arturo Mosqueira Toribio. Año 1998.
— Farmacología de la Inflamación. Por el Excmo. Sr. Don Domingo Espinós Pérez. Año 1999.
— Moléculas y Comunicación Biológica. Por el Excmo. Sr. Don Manuel Ruiz Amil. 2000.
— Supervivencia e individualidad en Biología. Por el Excmo. Sr. Don Antonio Portolés Alonso. Año 2001.
— Proteínas del estrés. Implicaciones clínicas y objetivos terapéuticos. Excma. Sra. Doña María Cascales Angosto. Año 2002.
— Terapéutica Farmacológica en el anciano. Excmo. Sr. Don Alfonso Domínguez-Gil Hurlé. Año 2003.
— La conservación del suelo. Base de su sostenibilidad y soporte de salud. Excmo. Sr. Don Segundo Jiménez Gómez. Año 2004.

6. Otras publicaciones

— Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles. Por el Excmo. Sr. Don Rafael Roldán Guerrero. Tomo I, Año 1963. Agotado. Tomos II y III, Año 1975. Tomo IV, Año 1976.
— Código Deontológico Farmacéutico. Editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Año 1991.
— Estatutos y Reglamento de la Real Academia de Farmacia. Textos refundidos. Año 1992.
— Tríptico explicativo de «El Museo de la Real Academia de Farmacia». Año 1995.

— Colección de tarjetas postales sobre el «Museo de la Real Academia de Farmacia». Por la Excma. Sra. Doña M.ª del Carmen Francés Causapé. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia. Año 1998.
— Jornada sobre Atención Farmacéutica. Año 1998.
— Avances de la ciencia a través del Premio Nobel. Por el Excmo. Sr. Don Ángel Santos Ruiz. Año 1998.
— El Museo de la Real Academia de Farmacia. Por la Excma. Sra. Doña M.ª del Carmen Francés Causapé. Publicada en colaboración con CAJA MADRID y Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia. Año 1999.
— Historia de la Real Academia de Farmacia. Por el Excmo. Sr. Don Toribio Zúñiga Sánchez-Cerrudo. Revisado, anotado e ilustrado por la Excma. Sra. Doña M.ª del Carmen Francés Causapé. Año 2002.

NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

A. Características

1. *ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA* es una revista trimestral en la que se considerarán para publicación aquellos trabajos relacionados con los diversos campos de las ciencias farmacéuticas y afines, orientadas a la investigación básica o aplicada.

2. Fundamentalmente, la revista constará de las siguientes secciones:

REVISIONES: Se dedicará a estudios de actualización y puesta a punto de distintos temas, siendo realizados por personas expertas en cada tema y a petición de la Comisión de Publicaciones. Podrán aceptarse revisiones y artículos doctrinales no solicitados, después de una consideración particular por parte del Consejo de Redacción.

ARTÍCULOS ORIGINALES: Se publicarán aquellos trabajos de investigación con interés en el campo de las ciencias farmacéuticas y afines, que no hayan sido publicados previamente. Su exposición se ajustará a un estilo conciso y la extensión dependerá del volumen de resultados, que deberán ser rigurosos y originales en su aportación.

COMUNICACIONES BREVES: Incluirán la descripción de observaciones y resultados de investigaciones en curso, cuyo interés justifique el que los autores quieran dar una rápida noticia. Su texto no excederá de cinco hojas A4 (a doble espacio), con 2-3 figuras/tablas como máximo y sin sobrepasar 10-12 referencias abreviadas en su bibliografía..

INFORMACIÓN ACADÉMICA: Dará cuenta de las sesiones científicas, cursos, recensiones de libros y otras visicitudes académicas, así como otras informaciones o novedades editoriales que la revista juzgue puedan ser de interés para los lectores.

B. Instrucciones para la preparación de manuscritos

1. PRESENTACIÓN. De cada trabajo se enviarán a la Secretaría de la Real Academia Nacional de Farmacia un original y dos duplicados. Asimismo, se remitirán los originales escritos y grabados en Word.

En la primera página se hará constar: Título del trabajo (en español y en inglés), autores y centro donde se ha realizado el trabajo, incluyendo su dirección, teléfono y correo electrónico si lo tiene. También se incluirá un título abreviado en 3 ó 4 palabras.

En la segunda página se repetirá el título del trabajo y se incluirá un resumen (máximo 200 palabras) en español y en inglés. A continuación de los resúmenes se incluirá hasta un máximo de 5 palabras claves.

Los trabajos de revisión, en español o inglés, deberán aportar un amplio resumen (1-2 hojas A4) en el otro idioma distinto al que se ha redactado el trabajo «in extenso», que, además, irá acompañado de su resumen normal (máximo 200 palabras).

2. REDACCIÓN DEL TEXTO. Los originales se presentarán en A4 a un espacio, con el siguiente formato: tipo de letra «Times New Roman»; tamaño: 12. Márgenes: superior, 6 cm.; inferior: 6 cm.; izquierda: 4,2 cm.; derecha: 4,2 cm. Encabezado y pie de página: 5,2 cm. Número de palabras: 10.000. Máximo de páginas: 30. Ilustraciones: 8 máximo.

En los trabajos experimentales se recomienda la presentación de una parte crítica o introducción, una parte experimental y una discusión de los resultados. También, cuando se considere necesario, podrá incluirse un apartado de agradecimientos.

La introducción, en la cual se expondrán los fines y objetivos, deberá ser lo más breve posible. Se hará referencia explícita a todo trabajo anteriormente pu-

blicado por el mismo autor o por otro autor si el conocimiento de esos trabajos es esencial para situar, en el desarrollo científico, el texto presentado. La parte experimental no deberá contener más que los datos necesarios para la reproducción de los experimentos.

En las Comunicaciones breves, la justificación, planteamiento del problema, método y resultados, junto con sus comentarios, irán redactados siguiendo un proceso argumental lógico y sin distinción de apartados. Irán acompañados de un breve resumen en español y en inglés.

3. SÍMBOLOS. En la redacción el autor se atendrá a las normas S.I. (Sistema Internacional) en lo que respecta a unidades, símbolos y abreviaturas.

4. BIBLIOGRAFÍA. Las citas bibliográficas irán al final del original, correlativamente numeradas, por orden de aparición en el texto. Tamaño letra: 10.

Para la denominación de las revistas, se utilizarán las abreviaturas publicadas por Chemical Abstracts, Bibliographic Guide for Editor & Authors. C.A. 1974.

Los siguientes ejemplos pueden servir de modelo:

a) Para artículos publicados en revistas:

Autor en versales; título de la revista en cursivas:

DUNNE, A. (1986) *J. Pharm. Pharmacol*. 38: 97-101.

b) Para libros:

Autor en versales; título del libro en letra normal:

BARTOS, J. Y PESEZ, M. (1984) Practique de l'analyse organique colorimétrique et fluorimétrique. 2ª édition. Masson. París.

5. TABLAS Y FIGURAS. Salvo casos muy excepcionales, no se emplearán simultáneamente ambas formas de expresión. El número de figuras se limitará al mínimo, procurando yuxtaponer aquellas gráficas que, sin perjuicio de la claridad, pueden referirse al mismo sistema de coordenadas.

Las figuras podrán enviarse sobre papel, en fotografía, en diapositiva o en disco en formato TIFF, JPG... Los autores indicarán la reducción de las figuras que estimen conveniente.

La rotulación será del tamaño adecuado para que, una vez reducida la figura, resulte de 1,5 mm de altura.

Los pies de las figuras, suficientemente explicativos, deberán enviarse en una página al final del trabajo.

La situación aproximada de las figuras en el texto deben señalarse mediante un recuadro: debajo de este recuadro se indicará el número de la figura.

6. CARACTERES DE IMPRENTA. Se ruega a los autores que expresen, en sus originales, los estilos de caracteres de letra que deban emplearse de acuerdo con las indicaciones siguientes:

— Subrayar con una línea —— las palabras en *cursiva*.

— Subrayar con dos líneas ═══ las palabras en VERSALITAS.

— Subrayar con tres líneas ≡≡≡ las palabras en VERSALES.

— Subrayar con una línea ..... las palabras en **negritas**.

7. EXAMEN DE MANUSCRITOS. La comisión de publicaciones, que examinará los manuscritos, devolverá a los autores aquellos cuyo contenido no se adapte al habitual de la Revista o no se ajuste a las presentes normas, solicitando, en todo caso, las modificaciones que estime oportunas.

8. PRUEBAS. Deberán devolverse debidamente corregidas, en un plazo máximo de ocho días a partir de la fecha de envío, pasado el cual perderá el trabajo su turno de publicación. En la corrección de pruebas, que deberá realizarse con gran atención, no se admitirán modificaciones del texto original.

9. CUOTAS DE PUBLICACIÓN. La publicación del trabajo implica el pago por los autores o Centros de trabajo, de una cuota que corresponde sólo al coste parcial de los gastos de composición, exceptuándose aquellos artículos que fueran requeridos por los editores.

RULES FOR ORIGINALS PUBLICATION

A. Characteristics

1. *NATIONAL PHARMACY ROYAL ACADEMY ANNALS* is a quarterly magazine. In order to be published, the mentioned magazine will take into account the works done in connection wit the pharmaceutical science and related areas, linked to basic and applied research.

2. The magazine will mainly include the following sections:

REVIEWS: performed by specialists and by request of Publication Commission, will be dedicated to updating and final preparation surveys. After due consideration of the Board of Editing could be accepted reviews and not requested doctrinal articles.

ORIGINAL ARTICLES: not previously published surveys in connection with pharmaceutical science and related areas, will be edited. The wording has to be concise and the extent will depend on the results. The mentioned results are to be rigorous and original.

BRIEF COMMUNICATIONS: have to include a description of the remarks and the status of the research in course. The text will not exceed from five pages (paper size A4), (doubled-spaced), with a maximum of two-three graphs/tables, and including 10-12 bibliographic abbreviated references at maximum.

ACADEMIC INFORMATION: will inform about the different courses, scientific sessions and others, which the magazine deem necessary.

B. Operating instructions

1. PRESENTATION. One original and two copies have to be delivered to the NATIONAL PHARMACY ROYAL ACADEMY SECRETARY. In addition to this, the original electronic format (WORD) has to be provided.

First page: will include the following: Title of the survey (in English and in Spanish), authors, and the complete address (e-mail and telephone included) of the working center where the survey has been developed. Moreover, it has to be included an abbreviated title, three or four words.

Second page: include a repetition of the title and a summary (maximum 200 words), both in English and Spanish. Summaries will be followed by a maximum of five key words.

The review surveys, in Spanish or in English, have to include an extensive summary (1-2 sheets, size A4) in the language different from the original one. In addition to this, the standard summary has to be included (maximum 200 words).

2. WRITING. Original documents have to be typewritten single-spaced using A4 paper, with the following format: Letter type: Times New Roman; size: 12 points; margin superior: 6 cm, inferior: 6 cm; left: 4,2 cm, right: 4,2 cm; headed: 5,2 cm and foot of page: 5,2 cm. Number of words: 10.000. Maximum of pages: 30. Ilustrations: 8 as maximum.

It is recommended to include a critical section, an experimental section and a discussion of the results. Additionally, when deemed necessary, may be included a thanks giving appendix.

The introduction must include the aims and the objectives and be as brief as possible.

A reference to prior surveys, from the author or from third parties, has to be made in connection with the current survey, if it is deemed necessary to a better comprehension of the work.

The experimental part has only to include the needed data to re-perform the experiments.

Regarding short communications, the justification, the approach, the methodology, the results, and related comments, have to be written following a logical process (it is required not to include separations on the mentioned process). A brief summary in English and Spanish language is required.

3. SYMBOLS. When writing the author is subjected to International System of Symbols regarding units, symbols and abbreviations.

4. BIBLIOGRAPHY. The bibliographic references have to be illustrated at the end of the original documents, consecutively numbered. Letter size: 10.

The names of the magazine will be taken from the published abbreviations of Chemical Abstracts, Bibliographic Guide for Editor & Authors. C.A. 1974.

Set out below are some model-examples:

a) Articles published at magazines. Author name in Small capital letter and title of the magazine in Italics: Dunne, A. (1986) J. Pharm. Pharmacol. *38:97-101.*

b) Books. Author name in Small capital letter and title of the book in standard format: BARTOS, J. Y PESEZ, M. (1984) Practique de l'analyse organique colorimétrique et fluorimétrique. 2ª édition. Masson - París.

5. TABLES AND GRAPHS. A joint use is not allowed except for exceptional reasons. A minimum use of graphs is required. The graphs, when possible, must be based on the same axis structure.

The graphs can be delivered by paper, photography, slide or in a disc (format TIFF, JPG, ...). The authors must indicate the appropriate size of the graphs.

The required size of the graph is 1.5 millimetre high.

The footnotes are required to be shown on a separate page at the end of the survey.

The location of the graphs must be indicated through a frame.

A footnote showing the number of the graph is required.

6. TYPE. The authors must provide in their original works the different type of letters used in accordance with:

— Single underline - *Italics.*
— Double underline - SMALL CAPITAL LETTERS.
— Triple underline - CAPITAL LETTERS.
— Single underline **- black.**

7. Review of surveys. The Magazine Committee will review the surveys. The works which do not comply with the mentioned rules will be sent back with a list of modifications required.

8. TESTS. As a result of the abovementioned review, the amended document must be delivered within eight days beginning at the date of the return. Apart from the required modifications, amendments will not be accepted.

9. PUBLICATION RATE. As a result of the publication, and taking into account the different costs involved in the mentioned publication, a publication rate is required. The publication rate is not applicable to surveys requested by the editors.

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com

CODEN ARAFAY – 72(E)-227/468

ISSN 1697-4271