

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

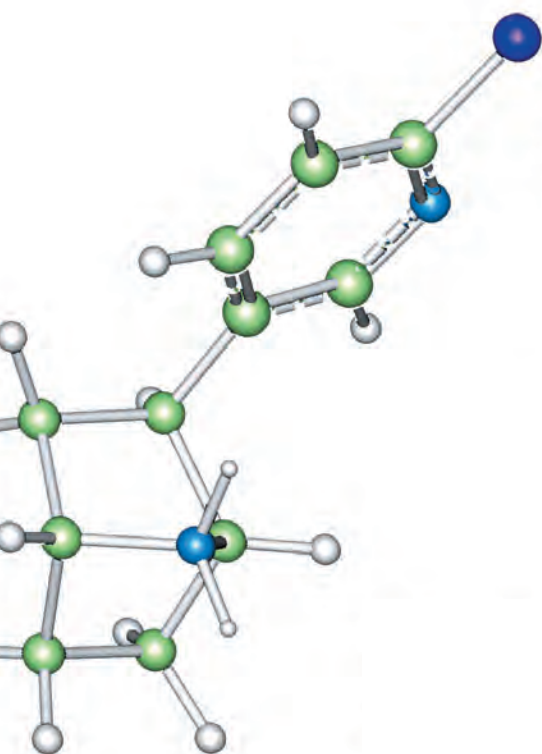
VOL.19 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Daño cerebral y neurodegeneración: Papel protector de la melatonina y su aplicación clínica



Integramos la investigación básica y aplicada al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

www.ifth.es

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029 Madrid

Tel./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es

I F TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. luis.gandia@uam.es

VOCALES

Valentín Ceña Callejo
Universidad Castilla La Mancha
c.e. valentin.cena@gmail.com

José Brea
Universidad de Santiago de Compostela
c.e. pepo.brea@usc.es

Julio Cortijo Gimeno
Universidad de Valencia
c.e. julio.cortijo@uv.es

Rosario Jiménez Monleón
Universidad de Granada
c.e. rjmonleon@ugr.es

Francisco Sala Merchán
Universidad Miguel Hernández
c.e. fsala@umh.es

Jorge Fuentealba Arcos
Universidad de Concepción, Chile
c.e. jorgefuentealba@udec.cl

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

DIFUSIÓN

Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Sociedad Española de Farmacología
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª Pl.
Facultad de Medicina. UCM
Avda. Complutense, s/n
28040 - Madrid
Telf. +34 647 987 722
correo-e: socesfar@socesfar.com
http://www.socesfar.com

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco
28049 Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: ifth@uam.es
http://www.ifth.es

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

Mercè Pallàs Lliberia

Vocales:

José Manuel Brea Floriani
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

Junta Directiva del IFTH

Directora:

Manuela García López

Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

Director Gerente:

Arturo García de Diego

Vocales:

Antonio García García
Cristóbal de los Ríos Salgado
Javier Egea Maíquez
Rafael León Martínez
Francisco Abad Santos
María Cano Abad

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

Presidente:

Antonio García García

Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

Director:

Arturo García de Diego

Patrona secretaria:

Manuela García López

Administración

M^{ra} José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Inieta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Miguel Puerro Vicente
Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la SEF/SEF y la FTH. Además, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

actualidad en farmacología y terapéutica

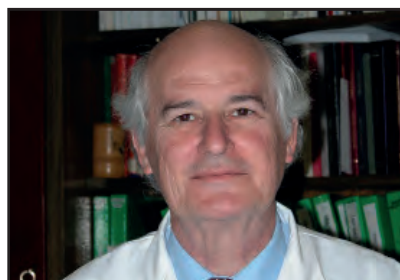
aft

VOL.19 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



7



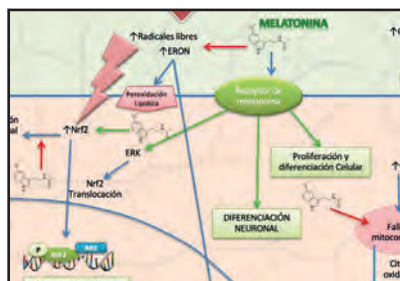
10



13



17



35



52

**35. Daño cerebral y neurodegeneración:
Papel protector de la melatonina y su
aplicación clínica**





Vol 19 Nº1

Índice

Marzo 2021

7. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La investigación cooperativa

10. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Ciencia jubilar: receptor P2X7

13. EDITORIAL INVITADO

13. 40 años no son nada... La Sociedad de Farmacología de Chile, a propósito de una pandemia

17. Geoffrey Burnstock 1929-2020

22. La epidemia de adicción a opioides en los Estados Unidos

25. PowerPoint: una herramienta útil de manejo delicado

28. De los canales iónicos al ojo seco. Una pequeña historia de emprendimiento con final feliz

32. Asociación Argentina de Farmacología Experimental: legado, presente y futuro

35. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Daño cerebral y neurodegeneración: Papel protector de la melatonina y su aplicación clínica

45. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes

48. CASOS FARMACOTERÁPICOS

Aplicación de la farmacogenética en Psiquiatría: depresión resistente a tratamiento

50. CULTURA Y FÁRMACOS

50. 'Refranes y otras paremias'

52. Recetario Poético

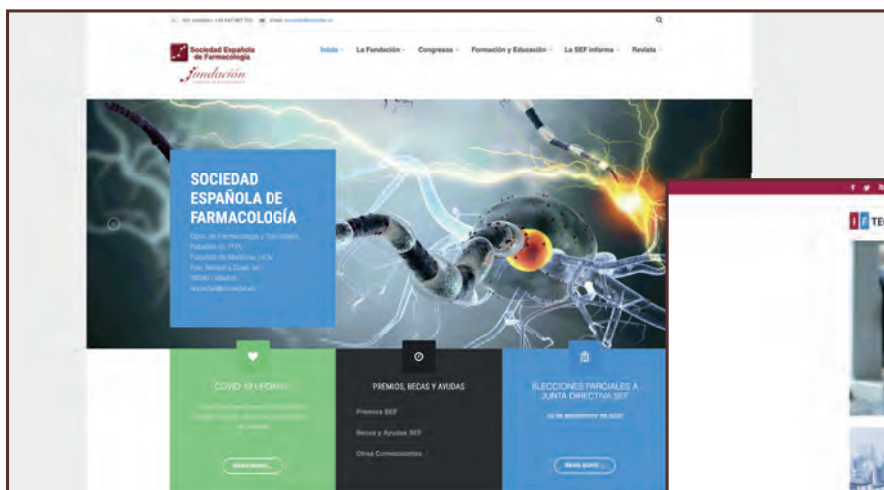
54. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es





Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

La investigación cooperativa

La forma de realizar la investigación científica en general ha cambiado de forma muy significativa desde los tiempos en los que grandes investigadores como Santiago Ramón y Cajal o Camilo Golgi realizaban los experimentos personalmente apoyados en un núcleo muy reducido de colaboradores hasta el momento actual, en el que la complejidad de los problemas a abordar, especialmente en el campo de la investigación biomédica, requiere de la colaboración de especialistas en diversas áreas de investigación, algo que es muy difícil de conseguir en un único grupo de investigación por muy grande que este sea.

La investigación cooperativa ha establecido una nueva forma de investigar

Esta necesidad de cubrir amplias áreas de investigación con especialistas versados en las mismas llevó al nacimiento del concepto de “Big Science” sobre todo en el campo de la física de partículas donde existía la necesidad de utilizar grandes equipos como aceleradores lineales, detectores de neutrinos o de ondas gravitacionales que estaban fuera del alcance no solo de los grupos de investigación individuales sino incluso de la capacidad de investigación individual de la mayoría de los países. La utilización de estos grandes equipos y, sobre todo, el análisis de los resultados requería equipos formados por un gran número de investigadores con experiencia en diversos campos, lo que, como he indicado anteriormente, no estaba al alcance de modelos de investigación basados, no ya en una única institución, sino en un único país. Este concepto de “Big Science” se extendió a otras áreas científicas como la Biomedicina donde el elemento fundamental no consistía tanto en la capacidad de utilizar infraestructuras de alto coste, sino en organizar la relación entre investigadores que trabajando en distintos campos tuvieran un objetivo común focalizado en

un problema relevante para la salud bien fuera desde el punto de vista diagnóstico o terapéutico.

En España, el Instituto de Salud Carlos III recogió esta idea y en 2005 generó los Centros de Investigación Cooperativa en Red (CIBERs) y las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) con el objetivo de reunir grupos de investigación de excelencia en centros de investigación focalizados en grandes problemas patológicos: enfermedades hepáticas, diabetes, epidemiología, enfermedades neurodegenerativas, infección por HIV, etc. Estos centros incluían tanto grupos de investigación clínicos como básicos. El objetivo de estos centros consistía en potenciar mutuamente la capacidad de resolver problemas moleculares y de biología celular de los investigadores más básicos junto a la capacidad de los investigadores clínicos de identificar los problemas relevantes para la salud de la población en cada una de dichas áreas. Estos CIBERs y RETICS estaban basados en la idea de “Big Science” con una particularidad: dada la dispersión de los grupos de excelencia por toda la

geografía nacional, era mucho más realista el integrarlos en un Centro o Red que no requiriera una localización física común y utilizar las herramientas que proporcionaban las tecnologías de la información y comunicación para establecer el contacto y la coordinación entre los miembros de esos centros de investigación cooperativa. En esto, el ISCIII fue, en cierta medida, un adelantado a su tiempo, ya que esas formas de comunicación han demostrado y están demostrando actualmente, durante la pandemia producida por el virus SARS-Cov-2, su utilidad en prácticamente todos los campos de actividad tanto en la vida social como laboral incluyendo el sistema productivo, la docencia y la investigación.

Tanto los CIBERS como las RETICS han sido un éxito desde el punto de vista científico ya que han generado un gran número de sinergias entre los investigadores básicos y clínicos que forman parte de dichos centros. La evolución del CIBER que conozco de manera más próxima, CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) representa el modelo seguido por todos estos centros de investigación cooperativa. CIBERNED comenzó, en una etapa inicial, estableciendo entre los grupos de investigación clínicos y los básicos, un lenguaje común para plantear los problemas de investigación, algo que, aunque a primera vista parece sencillo, no es tan simple como parece. Una vez establecido este lenguaje común, comenzaron a fructificar las colaboraciones y las sinergias necesarias para realizar una actividad científica que ha sido y está siendo extraordinariamente productiva: CIBERNED no tiene nada que envidiar, en cuanto al número y la calidad de las publicaciones realizadas anualmente a ninguno de los centros, ubicados en una sede física, que son considerados punteros en investigación en España confirmando que la investigación cooperativa es un modelo que no solo funciona muy bien, sino que también es muy productivo para la ciencia española.

Una variante de la investigación cooperativa que se ha ido implantando en

un buen número de empresas, incluyendo empresas farmacéuticas, consiste en utilizar lo que se ha venido llamando “open innovation” (investigación abierta) que supuso un importante hito en como las grandes empresas enfocaban el desarrollo de nuevos productos. Focalizándonos en la industria farmacéutica, anteriormente a la aparición de este concepto el desarrollo del principio activo de un nuevo fármaco se realizaba exclusivamente en los departamentos de I+D de las propias compañías. Esto se debía, sobre todo, a la necesidad de proteger los hallazgos realizados que podrían convertirse en un nuevo producto en el mercado. Esta aproximación a la investigación implicaba el desarrollo de grandes departamentos de I+D que, obviamente, a pesar de su tamaño no podían cubrir todos los aspectos innovadores necesarios para desarrollar un nuevo medicamento, lo que hacía que la velocidad de desarrollo del nuevo producto fuera, en general, lenta y muchas veces incompleta debido al rápido desarrollo de las tecnologías innovadoras utilizadas en investigación biomédica y a la dificultad para cubrir todas las áreas de investigación necesarias para desarrollar el producto. Por esta causa, se produjo un doble cambio de mentalidad: las compañías farmacéuticas se volvieron hacia fuentes externas a ellas que fueran generadoras de conocimiento y que pudieran cubrir tanto las necesidades tecnológicas como generar ideas innovadoras para producir nuevos medicamentos y acelerar de manera muy importante el desarrollo de nuevos productos que llegaran al mercado. Este cambio en el enfoque del problema por parte de las empresas farmacéuticas se acompañó de un cambio en la mentalidad de los grupos de investigación académicos que incrementaron marcadamente su interés en colaborar con la industria para desarrollar nuevos productos en contraste con la actitud mucho más rígida, frecuentemente de rechazo, frente a los planteamientos investigadores de la industria que había existido en las décadas anteriores. Conviene resaltar que el abordaje “open innovation” se basa en un intercambio de información, obviamente

Los Centros de Investigación Biomédica en Red del ISCIII y el concepto de “open innovation” son dos ejemplos de éxito de la investigación cooperativa

La investigación básica sigue jugando un papel muy importante en el desarrollo de compuestos que puedan llegar al entorno clínico

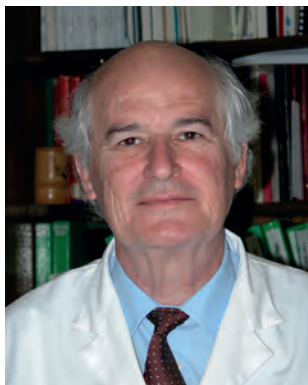
protegido por acuerdos de confidencialidad, un tipo de acuerdo que no es exclusivo de las relaciones industria-academia, sino que también aparece en otros documentos que se firman para establecer colaboraciones científicas entre grupos académicos como son los acuerdos de consorcio que se firman como punto de partida de proyectos de investigación financiados por la Unión Europea.

Un ejemplo que demuestra la importancia que tiene la investigación cooperativa para el desarrollo de nuevos productos en el campo de la biomedicina lo ilustra el desarrollo de vacunas para la infección por COVID-19, enfermedad que comenzó a finales de 2019 y para la que actualmente, marzo de 2021, ya existen 6 vacunas disponibles, cuatro de ellas ya aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (Pfizer BioNtech, Moderna, Astra-Zéneca y Janssen) y dos más aprobadas en Rusia (Sputnik) y China (Sinovac). Teniendo en cuenta el tiempo que históricamente se ha tardado en desarrollar vacunas frente a patologías importantes, este rápido desarrollo de las vacunas actualmente disponibles frente a COVID-19 no se habría producido sin una investigación cooperativa entre la industria farmacéutica y grupos académicos.

Finalmente, dentro de la visión amplia de lo que es y significa la investigación cooperativa, me gustaría referirme a un concepto que ha ido desarrollándose y adquiriendo peso entre los gestores de la ciencia, tanto en España como en el entorno de los países occidentales como es la aplicabilidad/traslación de la investigación. En el campo de la biomedicina, esta aplicabilidad suele entenderse como la capacidad potencial de la investigación desarrollada de alcanzar el entorno clínico generando compuestos que puedan ser utilizados como elementos diagnósticos o terapéuticos. Aunque este es un concepto importante, su aplicación no debe confundirse con relegar el papel primordial que juega la investigación básica a la hora de desarrollar nuevos medicamentos que alcanzan el mercado. Sería un error emplear, como un elemento negativo para aquellos proyectos no dirigidos directamente

a la traslación de sus resultados, un filtro de aplicabilidad inmediata en los parámetros aplicados a la hora de valorar la financiación de los proyectos de investigación, ya que la historia está llena de ejemplos de investigaciones básicas que han dado lugar al desarrollo de medicamentos importantes como el acto de serendipia de Fleming que dio lugar al descubrimiento de la penicilina o la observación del efecto terapéutico de la planta quinghaosu, utilizada en fitoterapia tradicional china, que llevó a aislar la artemisina y sus derivados ampliamente utilizados en el tratamiento del paludismo resistente a la cloroquina. Por tanto, nunca está de más resaltar la importancia que tiene la investigación básica no dirigida en el desarrollo de fármacos con una aplicación terapéutica en un futuro próximo.

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com


Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Ciencia jubilar: receptor P2X7

El receptor P2X7 es un canal iónico. Lo he conocido por mi participación, a través de la Fundación Teófilo Hernando, en un proyecto europeo Marie Sklodowska-Curie, llamado PurinesDX, una red de investigadores enfocada a la formación de 14 doctorandos. Dos de ellos acaban de finalizar y defender sus tesis doctorales en mi laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Francesco Calzaferri y Cristina Ruiz Ruiz.

Con la codirección del doctor Cristóbal de los Ríos, un excelente químico médico, Francesco ha obtenido una colección de compuestos derivados de purinas. Se valió de varios modelos celulares para definir su perfil farmacológico en relación con el receptor P2X7. En HEK293 que expresan el receptor humano, un regalo del profesor Francesco di Virgilio de la Universidad de Ferrara, Francesco estudió la captación de la sonda fluorescence YO-PRO-1, que permea el poro del receptor P2X7 cuando este se estimula con su agonista natural, el ATP. Por otra parte, en estas mismas células, cargadas con la sonda fluorescente para el calcio fura-2, también estudió la cinética de la entrada de calcio por el canal, medida como una función de la elevación de la concentración citosólica del calcio. También durante una estancia en Munich, Francesco estudió sus moléculas en oocitos de rana que, al estimularlos con ATP, generan una corriente iónica de entrada, debida a la permeabilidad del poro P2X7 para sodio y calcio. Finalmente, estudió la liberación del IL-1 β en macrófagos de ratón estimulados por ATP.

De los 31 compuestos sintetizados y explorados, obtuvo alguno que ejercía un efecto alostérico positivo sobre el receptor P2X7. Pero más interesantes fueron dos compuestos que bloqueaban el receptor, particularmente, el ITH15004. El potencial terapéutico de la diana P2X7 está despertando un interés creciente, dada la implicación de este receptor en los procesos de inflamación en general y de la neuroinflamación presente en las enfermedades neurodegenerativas, en particular. El ya doctor Calzaferri publicó el grueso de su tesis en la primera revista de química médica, el Journal of Medical Chemistry y ya se encuentra en Montpellier iniciando su posdoctorado. Ideas claras sobre los pasos a seguir en una carrera científica con expectativas de éxito, como las de Francesco.

La segunda contribución de nuestro grupo al proyecto europeo PurinesDX está relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En nuestro Instituto Fundación Teófilo Hernando-UAM, tenemos debilidad por el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y la

He desarrollado con éxito, la dirección de un proyecto europeo con 2 becarios y una dotación de medio millón de euros, en mi estatus social actual de jubilado

El proyecto se ha gestionado a través de la Fundación Teófilo Hernando porque en España no se nos permite a los jubilados pedir proyectos de investigación como IP

búsqueda de fármacos neuroprotectores para mitigar o detener su progresión, una vez diagnosticadas. En este contexto, hace ya más de una década que el grupo de Jorge Matías-Guiu del Hospital Clínico San Carlos y el mío, establecimos una fructífera colaboración para el estudio de la ELA. Entre otros hallazgos observamos que el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes de ELA, ejercía una acción neurotóxica sobre un cultivo primario de motoneuronas de embrión de rata, y que algunos fármacos ejercían un efecto neuroprotector. Maite Yáñez, una posdoctoranda de la Universidad de Santiago, protagonizó muchos de estos experimentos. Pues bien, con estos y otros hallazgos, cuando Tobías Engel invitó a la Fundación Teófilo Hernando a participar en el proyecto europeo PurinesDX, planteé la ELA como segundo proyecto para la becaria Cristina Ruiz.

La patogénesis de la ELA es compleja y todavía poco clara. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto énfasis en el papel de la neuroinflamación y por ende en el receptor P2X7, como elementos relevantes en la patogénesis de esta incapacitante enfermedad. En una tesis previa realizada por Enrique Calvo, habíamos estudiado las alteraciones en la excitabilidad neuronal, los canales iónicos, la exocitosis y las alteraciones sinápticas en un ratón transgénico modelo de ELA muy utilizado, el denominado SOD1/G93A. Por ello, decidimos explorar la hipótesis de si un bloqueante del receptor P2X7 afectaría de alguna manera la aparición de los síntomas paralíticos en este ratón.

Cristina organizó meticulosamente un estudio longitudinal para explorar la posibilidad de que un antagonista P2X7 pudiera afectar la evolución de la enfermedad en el ratón SOD1/G93A. Utilizó el compuesto JNJ-47965567, un potente bloqueante del receptor P2X7, que permea la barrera hematoencefálica y que nos facilitó el Dr. Marc Ceuster, un miembro del Laboratorio Janssen-Cilag

(Johnson and Johnson), asociado al proyecto PurinesDX. Con gran regocijo, Cristina encontró que la administración crónica de este compuesto, en el periodo que va desde p60 (edad posnatal de 60 días) hasta P160, edad cercana al punto final de muerte prematura, retrasaba la aparición de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, el fármaco no prolongó la supervivencia de los ratones ELA. Un dato curioso de estos experimentos fue el hecho de que los efectos beneficiosos fenotípicos del compuesto de Janssen, solo se observaron en las hembras. Cristina completó su tesis con un interesante estudio con técnicas de PET, realizado durante una estancia en el Centro de Neurociencias del País Vasco. Con ello pudo analizar la evolución de la expresión del receptor P2X7 y de un marcador mitocondrial, para conocer mejor la evolución patogénica de la ELA en el ratón SOD1/G93A. Cristina ha visto recompensados sus esfuerzos en publicaciones en revistas de gran calidad.

He aprendido un montón sobre este huido receptor purinérgico, quizás el más estudiado de todos los receptores cuyo agonista fisiológico es el ATP. Recientemente fallecido, el profesor Geoffrey Gurnstock está considerado como el padre de este complejo grupo de receptores purinérgicos. Para hacerse una idea de la atención que está recibiendo, me gustaría citar el reciente Simposio Europeo sobre la temática, celebrado en Santiago de Compostela, magníficamente organizado por la profesora María Teresa Miras Portugal en Santiago de Compostela. Al Simposio acudieron Francesco y Cristina para presentar allí su trabajo. Me contaron que asistieron varios centenares de científicos y que el nivel de las ponencias fue excepcional, en la frontera del conocimiento. María Teresa ha hecho notables contribuciones en este campo, particularmente con el receptor P2X7 y su papel regulador de la neurotransmisión sináptica en el sistema nervioso central.

He sido muy afortunado, porque el Departamento de Farmacología me permita continuar activo en mi laboratorio, en mi condición de profesor emérito

Es llamativa, para mi, la incursión que he hecho en este campo ya en mi estado jubilar. Por dos razones: la una porque siempre he sido fiel a una línea de investigación relacionada con la farmacología de la neurotransmisión y, más recientemente, la neuroprotección. La otra por las circunstancias de mi incorporación al proyecto PurinesDX. Cuando Tobías Engel me invitó a participar en el proyecto europeo, mi universidad me dijo que un jubilado no podía optar al mismo vía UAM. Decidí entonces hacerlo a través de la FTH que, dada su experiencia en ensayos clínico, le pareció a Tobías que complementaba y enriquecía el proyecto de nueve investigadores principales de varios países europeos. Viene a cuento este comentario porque en España se cultiva la norma de “entrar por el aro”, la ley, los estatutos, la rigidez. Y como contraposición, la flexibilidad de otros países, particularmente el mundo anglosajón y muy especialmente los Estados Unidos. ¿Por qué no va a ser viable un proyecto de investigación dirigido por un científico en su edad jubilar? ¿Qué criterio racional dicta que un científico que tiene ideas y las desarrolla con éxito durante toda su vida, vaya a dejar de tenerlas repentinamente el día después de su jubilación?

La ciencia obliga a ejercer el pensamiento crítico más que ninguna otra profesión. Esa actividad no se debería interrumpir de un día para otro. Si algunos jubilados deseamos continuar aportando nuestras ideas y saberes a la sociedad, sin remuneración alguna más allá de nuestra pensión, la sociedad debería abrirnos sus puertas. Yo he sido muy afortunado porque la UAM y el Departamento de Farmacología me hayan permitido continuar en mi laboratorio y en mi despacho en mi condición de profesor emérito, renovable cada año. Pero no lo he sido tanto en las convocatorias oficiales de proyectos de investigación, que tenemos vetadas los profesores eméritos.

Al contarles este proyecto de investigación europeo, que he dirigido en mi etapa jubilar, quisiera reivindicar la inclusión de los eméritos en las convocatorias nacionales y autonómicas de financiación de la ciencia. Si nos dejan en Europa, y España es una nación europea, ¿no es un contrasentido este doble rasero?

La Universidad Rockefeller tiene a bien contratar a científicos de renombre, añosos, con un buen salario. No tienen horario ni normas. Únicamente les piden que si se les ocurre alguna idea la comuniquen. La Rockefeller debió aprender esta estrategia de los indios Sioux o los Comanches, que recurrían a la sabiduría de sus mayores para resolver conflictos.

Antonio García García
agg@uam.es

40 años no son nada... La Sociedad de Farmacología de Chile, a propósito de una pandemia

Jorge Fuentealba Arcos

Presidente de la Sociedad de Farmacología de Chile.

A petición de mi Maestro, el Dr. Antonio G. García, comencé estas líneas sentado contemplando el verdor del verano en el hemisferio sur, en Concepción (Chile), la frontera norte de la Patagonia Chilena, y el comienzo de la Araucanía (territorio Mapuche), tierras mencionadas por Alonso de Ercilla en su oda a esas tierras en “La Araucana”. Desde esta tribuna comparo los agradables 25 grados, acompañados de una suave brisa del Pacífico, con el manto blanco que cubre por estos días a la península ibérica, y en especial a Madrid, que no se veía hace más de 40 años (o 50 tal vez dicen los reportes), los mismos que hoy luce la Sociedad de Farmacología de Chile (SOFARCHI), y que me hacen pensar que a pesar de las diferencias climáticas, las distancias y las diferentes necesidades para potenciar la disciplina en nuestros países, hoy tenemos desafíos comunes representados icónicamente por esta devastadora pandemia, que nos ha exigido humanamente, y nos ha puesto a prueba desde el punto de vista científico y del académico.

La Sociedad de Farmacología de Chile nace aproximadamente hace 40 años atrás, como producto de una historia previa de científicos que cultivaron la disciplina, muchos de ellos formados en países de Europa y Estados Unidos. Desde el tiempo del que se recogen las primeras evidencias de la disciplina en Chile, años 50s y 60s, siempre ha existido un continuo interés por el desarrollo de la farmacología básica y clínica, y ya en los 70s nace la Sociedad de Farmacología de Chile, impulsada por el Dr. Jorge Mardones Restart en la Universidad de Chile, y acompañado de un selecto grupo de académicas y académicos como el Dr. Eduardo Lecalennier, Dra. Ximena Acevedo Escobar, Dra. Rosa Alvarado Carvajal, Dra. Selfa Contreras Villar, Dr. Raul Corrales Viesbbach, Dr. Roberto García Ortíz, Dr. Sergio

Guerrero Alcalde, entre la decena de farmacólogos y farmacólogas que le dieron nacimiento a esta Sociedad; hoy día cuenta con cerca de 300 socios, con una importante participación de jóvenes investigadores en formación y recientemente formados, a alero de las diferentes líneas de investigación de los socios y socias con más experiencia, que se encuentran repartidos por la larga y estrecha faja de tierra de casi 4.200 kms de largo, que contiene desde especies desérticas capaces de resistir alturas sobre los 2400 metros o -20°C en la región antártica, donde la naturaleza se convierte en un laboratorio maestro para la búsqueda de compuestos farmacológicamente activos, para su caracterización y potencial uso en el tratamiento de enfermedades.

Hoy, la pandemia del SARCov-2, asociada de forma muy importante a la voluntad y decisión de los gobiernos de las principales potencias mundiales, han roto los paradigmas del desarrollo de fármacos, que nos mostraban largos tiempos para el desarrollo de uno, pero que a partir de la necesidad de contar con alternativas que nos permitan interrumpir el ciclo de contagios de esta pandemia devastadora, han demostrado nuestra inédita capacidad de resolver y poner a disposición de la humanidad, alternativas terapéuticas en menos de 1 año. La pandemia ha cambiado nuestras formas y estilos de vida, pero también ha roto las barreras del desarrollo de fármacos como los conocíamos en los últimos 50 o 60 años.

Decisión y Voluntad, son elementos que han prevalecido en este histórico logro; pero deben ser principios rectores en nuestra misión como científicos, de relevar la importancia que tienen la generación de conocimiento, la formación de nuevos investigadores, y del rol que tiene la ciencia

para nuestras naciones y sus sociedades, es un trabajo que debemos desarrollar en conjunto, para que no se pierda del horizonte y de la percepción de la población, la importancia que la ciencia tiene. Decisión y Voluntad que han permitido desarrollar una fuerte relación de la SOFARCHI con la SEF, y que han permitido una permanente y estrecha colaboración que se ha ido robusteciendo en el tiempo, y en la última década con mayor intensidad; que duda cabe que unos de los factores inicialmente condicionantes de ello ha sido la invaluable amistad entre sus miembros, pero que se ha consolidado con una permanente contribución en actividades conjuntas; reflejo de ello ha sido la participación de farmacólogos españoles en los recientes congresos de Chiloé 2017, Puerto Varas 2018 y Concepción 2019; como también de socios de SOFARCHI en la reunión de La Palma de Gran Canaria 2019 (Figura 1). Sin embargo, no solo las reuniones científicas han sido objeto de un fructífero vínculo, sino que también, la participación conjunta en proyectos de investigación concursables,



Figura 1. Dr. Jorge Fuentealba Arcos , durante su participación en Calidad de Presidente SOFARCHI junto a la Directiva SEF y otras sociedades invitadas, en su ponencia y en la mesa redonda final del congreso SEF 2019.



Figura 2. El Dr. Antonio G. García, Firmando el Libro de Visitas Distinguidas, con motivo de la Celebración del Centenario de la Universidad de Concepción.



Figura 3. Dr. Ramón Sotomayor Zárte (U. de Valparaíso), durante su ponencia en el Congreso SEF 2019. Centenario de la Universidad de Concepción.



Figura 4. Dr. José Leonardo Guzman (U. de Concepción), durante su ponencia en el Congrso SEF 2019.



Figura 5. El homenajeado Dr. Antonio G. García con la Medalla Centenario UdeC, en compañía del Rector Dr. Carlos Saavedra Rubilar.

que se ha concretado con mucho éxito y demuestran la fortaleza del trabajo conjunto, más allá de las distancias que hoy en día han sido extintas gracias a la pandemia que combatimos, y fruto del desarrollo de las tecnologías de comunicación. La formación de nuevos científicos y doctores ha permitido que doctorandos visiten y complementen su formación en centros españoles en diversas partes de la península. Demostrando con ello, que la articulación es una poderosa herramienta y potencia el crecimiento de la disciplina desde todos sus ámbitos de abordaje.

Producto de estas acciones, en el año 2019, la Universidad de Concepción, sede del congreso anual de SOFARCHI 2019, y en el pleno de sus celebraciones del primer centenario de esa casa de estudios, reconoció con la Medalla Centenario UdeC (Figura 2) Al Dr. Antonio G. García por su trayectoria como farmacólogo, y como formador de un importante número de investigadores Chilenos, entre los que me incluyo junto a la Dra Ana María Cárdenas,

por nombrar solo algunos. Fueron cerca de 15 investigadores, la gran mayoría de ellos socios SEF, los que compusieron la distinguida delegación que participó en la mencionada reunión.

Esto debe motivarnos a mantener una activa articulación y una agenda continua de trabajo, que nos permita comenzar a reestablecer una red iberoamericana de Farmacología, que gestione y fomente el intercambio de científicos y estudiantes, que potencie la disciplina, y que pueda formalizarse a través de alguna iniciativa internacional para ello, anhelo que hemos perseguido sin éxito en algunas de las convocatorias CYTED y otras instancias de financiación. Esto nos permitirá mantener un rol clave como líderes científicos y de opinión en los ámbitos farmacológicos, de fomento de la Farmacología y de continuar con el desarrollo de la Farmacología hispanoamericana, ¿Tardaremos? Pues lo que haya que tardar...40 años no son nada...

Geoffrey Burnstock 1929-2020

Homenaje a un neurocientífico, especialista en el sistema nervioso autónomo, pionero en la investigación de los nucleótidos extracelulares y el primero en plantear la idea y presentar sólidas evidencias en favor de la señalización purinérgica.

Claudio Coddou A.^{1,2} y J. Pablo García-Huidobro T.³

¹Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica el Norte y ²Millennium Nucleus for the Study of Pain (MiNuSPain) ³Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile y CEDENNA.

Difícil es despedir a un maestro, a un creador incansable, a un escritor prolífico que combinó de manera insuperable la investigación científica de frontera con las vivencias familiares, el arte y la literatura. Además de investigador, esculpió acertadamente en madera, incursionó en la pintura, viajó por el planeta, leyó la literatura universal, y gozó a plenitud la música, la danza y la amistad con sus colegas y compañeros de trabajo diseminados por los 5 continentes.

Como científico destacado y neurocientífico de avanzada descubrió que los nucleótidos, las cuatro unidades básicas que forman los ácidos nucleicos tienen una doble vida tanto en el interior de todas las células como una acción extracelular. Así como las proteínas se forman por los aminoácidos que tiene múltiples roles en la fisiología celular, Burnstock y colaboradores descubren que la adenosina 5'-trifosfato, mejor conocido como ATP, tiene además de sus reconocidos roles clásicos, tales como su papel en el metabolismo energético celular, precursor de mensajeros como AMPc, sustrato de enzimas que transfieren el grupo fosfato a otras proteínas, cumple además funciones extracelulares, donde actúa como una molécula de señalización y como un neurotransmisor. Este hallazgo, ocurrido hace 48 años, constituyó en su época una total novedad, casi una herejía biológica (1). Esto constituye la base de su genialidad y enmarca el verdadero tenor de su aporte a la

biología celular moderna. Burnstock y sus colaboradores, demostraron el rol de ATP como transmisor químico de neuronas, y de señales extracelulares auto y paracrinas en una variedad de células, desde las sanguíneas, las óseas, a las vasculares, renales, hepáticas, del músculo esquelético y liso, las neuronas centrales y periféricas. Prácticamente no hay célula, animal y humana, ajena a su doble rol en la fisiología celular. Consistente con dicho rol, nucleótidos asociados como ADP, UDP, UTP, CTP, también son reconocidos por una variedad de receptores extracelulares de la membrana plasmática. Siete de estos receptores son canales iónicos (P2X) activados casi exclusivamente por ATP y derivados estructurales trifosfato, mientras otros 8 clones asociados a proteínas G (P2Y) reconocen como ligandos tanto a ADP o pirimidinas como UDP, UTP, CDP, o CTP (2). Estos receptores se han encontrado ampliamente expresados en una variedad de células del reino

Difícil es despedir a un maestro, a un creador incansable, a un escritor prolífico que combinó de manera insuperable la investigación científica de frontera con las vivencias familiares, el arte y la literatura

Geoffrey Burnstock publicó un récord inalcanzable de más de 1400 artículos científicos y fue reconocido por el ISI como el investigador más prolífico en Farmacología durante el decenio 1994-2004

animal y vegetal, desde bacterias hasta hemicordados (3). Si bien ATP es un mensajero extracelular en plantas, sus receptores vegetales son distintos a los clonados en animales (4), lo que demuestra aún más la amplitud universal de los hallazgos de Burnstock.

Como consecuencia de sus descubrimientos, se pudo dilucidar el mecanismo celular y molecular de medicamentos de uso habitual en la clínica como ticlopidina o clopidogrel y congéneres, antagonistas no competitivos y selectivos del receptor P2Y₁₂ usados como anti-agregantes plaquetarios. Hay otros compuestos purinérgicos que se están experimentando para el tratamiento del dolor, y en patología oftálmica, todos vinculados con los receptores purinérgicos ya mencionados.

Es digno de destacar que Burnstock participó proactivamente a lo largo de 60 años en muchas de estas investigaciones, contribuyendo en muchos de los descubrimientos críticos que sustentan este nuevo paradigma de la biología celular. Este hecho, puede quizás explicar que publicó un récord inalcanzable de más de 1400 artículos científicos y fue reconocido por el ISI como el investigador más prolífico en Farmacología durante el decenio 1994-2004. Más aún, el descubrimiento que ATP extracelular es una señal tan ampliamente difundida filogenéticamente, lo hace un atractivo postulante como mensajero químico ancestral, primitivo, que quizás participa desde los comienzos de la vida en esta doble funcionalidad, lo que le distingue con una rica historia desde los albores de la vida misma.

Es necesario señalar que, unido a una rica vida experimental, el profesor Burnstock mantuvo a lo largo de su carrera una dedicación docente y sobre todo no eludió la vida administrativa como director de Departamento, de Institutos y toda la distracción que estos cargos ocupan junto con la obligación de la búsqueda de recursos monetarios para sustentar sus proyectos que conducen a hallazgos experimentales. Fue tutor de más de 100 tesis doctorales y de magister tanto en Inglaterra como en otros países.

¿Cómo y dónde nació la observación original que derivó en estos conceptos?

Burnstock, usó en los 60, en Australia la técnica "sucrose gap" para medir cambios en la actividad eléctrica y contráctil de la musculatura lisa. Mediante el uso de antagonistas colinérgicos y adrenérgicos reveló una actividad contráctil no-colinérgica y no-adrenérgica remanente, la que posteriormente identificó como la señalización purinérgica. Pero todo este proceso no fue para nada rápido ni mucho menos fácil; el primer paso fue satisfacer todos los criterios que se usan para determinar si una molécula puede ser denominada neurotransmisor. Estos son: ser sintetizada y almacenada por terminales sinápticos, su aplicación exógena debe producir efectos similares a los de la estimulación nerviosa, debe demostrarse su liberación después de una estimulación eléctrica por un mecanismo dependiente de calcio, y deben existir enzimas que la degraden o un mecanismo de recaptación para su inactivación. Todos estos criterios los cumplía el ATP pero faltaba uno muy importante para poder comprobar su papel como neurotransmisor: identificar un antagonista que bloquee las acciones de este, los que en ese momento aún no estaban disponibles. Sin embargo y tras leer los trabajos de Drury y Szent-Györgyi (5) que hablaban de acciones extracelulares de las purinas, y de P. Holton (6) quien describió la liberación de ATP luego de la estimulación antidrómica de nervios sensitivos, Burnstock se convence de que el ATP era el responsable de esta actividad no-colinérgica y no-adrenérgica y acuñó el término de señalización purinérgica en un trabajo seminal para el área, el que se tituló "Purinergetic Nerves" (1). Sin embargo, esta idea no fue bien recibida en la comunidad científica, debido principalmente a los ya reconocidos roles del ATP como principal fuente de energía intracelular, por lo que la idea de que además tuviese un rol extracelular fue fuertemente cuestionada por sus contemporáneos y este cuestionamiento se mantuvo por casi 20 años. De manera anecdótica se transcriben dichos sobre la hipótesis purinérgica que demuestran la audacia de Burnstock y la resistencia de la comunidad científica al desarrollo de sus ideas. "When I left Australia for University College London in 1975, at my farewell party, the Professor



Figura. De izquierda a derecha Juan Pablo García-Huidobro Toro, Geoffrey Burnstock, Sonja Buvinic y Claudio Coddou. La foto fue tomada en el XIV Congreso Mundial de Farmacología, realizado en julio del 2002 en San Francisco, USA.

Geoffrey
Burnstock: *On
one occasion,
a scientist
said to me, 'I
am going to
devote my life
to destroying
the purinergic
hypothesis'*

of Medicine introduced me as 'the inventor of the purinergic hypothesis'. Y otra frase notable que refleja la resistencia a las ideas de Burnstock: On one occasion, a scientist said to me, 'I am going to devote my life to destroying the purinergic hypothesis'.

A los pocos años de plantear su hipótesis, Burnstock descubre que el ATP también podía ser secretado desde terminales simpáticos, hecho que al principio lo desanimó e incluso lo llevó a cuestionar su hipótesis purinérgica, pero luego la pudo conciliar con el concepto de co-transmisión que nació en ese tiempo. Se postuló entonces que el ATP se co-secreta junto a la NA desde terminales simpáticos; ambos ejercen acciones complementarias. Este concepto complicó aún la transmisión simpática, pero le proporcionó a la hipótesis purinérgica un sólido sustrato neuroquímico y fisiológico. Luego de 20 años de acumular evidencias y la hipótesis seguir siendo resistida por la mayoría de la comunidad científica internacional, ocurre un hecho significativo que fue un punto de quiebre favorable a la hipótesis purinérgica de Burnstock: se identifican mediante aplicaciones de la emergente biología molecular, los primeros receptores purinérgicos. Si bien a la fecha se conocían

receptores para adenosina (Daly 1985), en la década de los noventa se clonaron los primeros receptores para nucleótidos, los primeros en identificarse fueron los receptores P2Y, los que se conocen como receptores acoplados a proteínas G (7,8). El propio Burnstock junto a su compañero de estudios, y amigo de la vida, el distinguido bioquímico y biólogo molecular, E. Barnard, descubrieron conjuntamente el primer receptor P2Y. Al año siguiente, se publica simultáneamente en la revista Nature la secuencia de dos receptores P2X, que son canales iónicos (9,10); en esta tarea no participó Burnstock directamente, pero sí A. North, un colaborador más joven y experto electrofisiólogo. Se estableció además, que la estructura de los receptores P2X es trimérica, es decir, el receptor funcional está formado por tres unidades homólogas o diferentes, lo que se ratificó con la estructura cristalina del receptor. A partir de estos hallazgos fundamentales, se produjo un crecimiento exponencial del número de investigadores dedicados al estudio de la señalización purinérgica. Quince años después, se cristalizó por primera vez parte de la secuencia del receptor purinérgico P2X4 de pez zebra (11), lo que consolidó definitivamente el concepto de la señalización purinérgica

estableciendo ligandos naturales y sintéticos de los múltiples receptores para nucleótidos y permitió entender detalles del mecanismo de apertura del canal conformado por el trímero del receptor P2X4. Quedó demostrado con total certeza que los receptores P2Y y P2X son todos diferentes a los de adenosina. Esta valiosa información validó la señalización purinérgica en una gran diversidad de tejidos y células, multiplicándose el número de investigadores purinérgicos en los 5 continentes.

Nacieron sociedades científicas tanto en Europa (como la de Italia, Alemania, España) como en América (Estados Unidos y Brasil) dedicadas a reunir especialistas en esta disciplina. Se realizan congresos anuales o bianuales de estas sociedades solas o asociadas entre sí. Cada dos años, se realiza un congreso mundial llamado "Purines", que reúne a investigadores de todo el planeta para discutir los nuevos hallazgos en torno a la señalización purinérgica. Como regla general una vez es en USA y la otra en Europa o Asia. Consciente del crecimiento de la disciplina, Burnstock y seguidores fundaron una revista internacional "Purinergic Signalling", dedicada a difundir trabajos originales o de divulgación y de discusión de la literatura en temas purinérgicos. Todo este despliegue de actividades y oportunidades que evidenciamos hoy no habría ocurrido jamás sin la perseverancia y la visión del profesor G. Burnstock, quien jamás se rindió ante las críticas y se dedicó a demostrar mediante el ejercicio del método científico la validez de su hipótesis purinérgica en la diversidad celular.

Impacto de la investigación purinérgica en Chile

En los últimos 20 años el número de investigaciones, tesis de pre-grado, magister/doctorado y las publicaciones internacionales lideradas por chilenos en el tema de la señalización purinérgica ha aumentado consistentemente. Los principales investigadores purinérgicos en Chile que sistemáticamente ha realizado publicaciones en receptores y mecanismos purinérgicos y sus líneas de trabajo incluyen a los doctores:

Claudio Acuña-Castillo, introdujo en Chile el ratón mutante de P2X7 para estudios

del P2X7R en inmunología, señalización purinérgica en células del sistema inmune en animales wt y KO P2X7R

Nelson Barrera: Biología estructural de receptores P2X y estudios de modelamiento de la modulación alostérica por metales y medicamentos; interacción de receptores P2X con otros receptores de membrana

Sonja Buvinic: Estudia aspectos moleculares de receptores purinérgicos en músculos esqueléticos de la unidad máxilo-facial, estudios en biopsias humanas. Extensión de estos estudios a epitelios de la cavidad oral.

Claudio Coddou: Inicialmente estudió e identificó los sitios de regulación alostérica de receptores P2X para metales, especies reactivas de oxígeno y sitios de fosforilación de receptores P2X. Actualmente estudia el papel de la señalización purinérgica en diversos modelos tales como el cáncer gástrico y la señalización del dolor.

Carlos Escudero: Fisiología purinérgica en vasos umbilicales y rol de nucleótidos en patologías

Jaime Eugeni: Señalización purinérgica en el tronco respiratorio y en los ritmos respiratorios. Estudios electrofisiológicos y de secreción de ATP y co-transmisores como D-serina y D-aspartato en troco cerebral y neuronas en cultivo.

Jorge Fuentealba: Estudio de la participación de Receptores purinérgicos P2XR, en la fisiopatología de enfermedades como Alzheimer y otras enfermedades neurodegeneración.

J. Pablo García Huidobro y colaboradores: Primero en estudiar señalización purinérgica en Chile, quien usó el modelo de la transmisión simpática en el conducto deferente de la rata. Pionero en el estudio en usar receptores purinérgicos artificialmente mutados expresados en oocitos de *Xenopus Laevis* para establecer el rol crítico de algunos aminoácidos en la modulación alostérica de receptores P2X por Cu(II) o Zn(II) y otros metales traza. Modelación del receptor P2X4 e identificación bioinformática de sitios y mecanismos de modulación alostérica.

Mauricio Henríquez: Papel de la señalización purinérgica en la fisiología vascular del pulmón .

Enrique Jaimovic, con la postdoc S. Buvinic establecieron el rol del ATP en la excitación contracción-transcripción del músculo esquelético; estudios tanto en fibras únicas y cultivos de células musculares. Sus investigaciones han demostrado la secreción de ATP y su funcionalidad a nivel de fibra única.

Margarita Montoya K, rol del receptor P2X7 en la señalización de citoquinas en células del sistema inmune como células NK y otras.

Juan Carlos Sáez: Especialista en la fisiología celular de conexinas y panexinas y su participación en sinapsis eléctricas; transporte de ATP por estos canales iónicos entre células y hacia el espacio extracelular.

Luis Sobrevía y colaboradores: Estudia el rol de adenosina en células HUVEC; mecanismos de transducción de señales y regulación de la expresión génica de receptores adenosina por diferentes señales

Manuel Villalón, rol del ATP y la señalización purinérgica en la fisiología de células ciliadas del tracto respiratorio humano

Proyecciones de este campo de investigaciones

Este listado de científicas y científicos interesados en la señalización purinérgica, es un fiel reflejo del creciente interés de esta disciplina a nivel nacional. Los intereses experimentales abarcan desde las neurociencias, la respuesta inmune y sus variados y complejos mecanismos, la contracción muscular esquelética y lisa, la fisiología del endotelio vascular, del epitelio respiratorio, y aspectos bioinformáticos de los receptores P2X y sus mecanismos de modulación alostérica. La transmisión purinérgica "llegó para quedarse" en la biología celular y farmacología de Chile porque ha echado profundas raíces en muchos grupos experimentales a lo largo del país. Además, este grupo tan variado de investigadores garantiza amplias proyecciones de sus estudios y hallazgos a la BioMedicina. En los últimos doce años, se han efectuado dos simposios purinérgicos al alero de la Sociedad de Farmacología de Chile y en 2008, un workshop Purinérgico internacional como parte de una reunión satélite del Congreso de la Asociación Latinoamericana de Farmacología que se

llevó a cabo en el recién inaugurado hotel Enjoy de Coquimbo en 2008. En los próximos años, sin dudas, veremos nuevos eventos y aplicaciones de las purinas a la medicina. La Sociedad de Farmacología de Chile estará atentos a estos acontecimientos.

Referencias

1. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev*, 1972; 24(3):509-581.
2. Coddou C, Yan Z, Obsil T, Huidobro-Toro JP, Stojilkovic SS. Activation and regulation of purinergic P2X receptor channels. *Pharmacol Rev*, 2011;63(3):641-683.
3. Verkhatsky A. Early evolutionary history (from bacteria to hemichordata) of the omnipresent purinergic signalling: A tribute to Geoff Burnstock inquisitive mind. *Biochem Pharmacol*, 2020. 114261. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114261.
4. Choi J, Tanaka K, Liang Y, Cao Y, Lee SY, Stacey G. Extracellular ATP, a danger signal, is recognized by DORN1 in Arabidopsis. *Biochem J*, 2014;463(3):429-437.
5. Drury AN, Szent-Györgyi A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol*, 1929; 68(3):213-237.
6. Holton P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. *J Physiol*, 1959; 145(3):494-504.
7. Webb TE, Simon J, Krishek BJ, Bateson AN, Smart TG, King BF, Burnstock G, Barnard EA. Cloning and functional expression of a brain G-protein-coupled ATP receptor. *FEBS Lett*, 1993; 324(2):219-225.
8. Lustig KD, Shiau AK, Brake AJ, Julius D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90(11):5113-5117.
9. Brake AJ, Wagenbach MJ, Julius D. New structural motif for ligand-gated ion channels defined by an ionotropic ATP receptor. *Nature*, 1994; 371(6497):519-523.
10. Valera S, Hussy N, Evans RJ, Adami N, North RA, Surprenant A, Buell G. A new class of ligand-gated ion channel defined by P2x receptor for extracellular ATP. *Nature*, 1994; 371(6497):516-519.
11. Kawate T, Michel JC, Birdsong WT, Gouaux E. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state. *Nature*, 2009; 460(7255):592-598.

La epidemia de adicción a opioides en los Estados Unidos

R. Maldonado

Laboratorio de Neurofarmacología del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), PRBB, Universitat Pompeu Fabra, c/ Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.

Los opioides han sido utilizados durante siglos para el tratamiento del dolor y continúan representando una herramienta de gran utilidad para el manejo terapéutico de los cuadros de dolor severo cuyo abordaje suele ser bastante complejo. En el ámbito de la Farmacología, siempre hemos insistido en la necesidad de un uso racional de esta importante herramienta terapéutica con el fin de que el beneficio de su prescripción siempre supere al riesgo que conlleva la posible aparición de los efectos indeseables de estos fármacos.

El buen manejo de los opioides en el tratamiento del dolor permite sin duda minimizar dos de los más importantes riesgos asociados a su consumo, el desarrollo de un trastorno adictivo y la sobredosis. Sin embargo, los criterios para la prescripción de los opioides han cambiado de manera drástica en las últimas décadas en los Estados Unidos de América (EEUU) y en paralelo una epidemia de consumo de opioides ha ido consolidándose en este país con unas nefastas consecuencias en términos sanitarios y socio-económicos. Las condiciones anteriormente restrictivas de prescripción de fármacos opioides en EEUU comenzaron a abrirse de manera amplia y se incluyeron nuevas patologías tales como el dolor lumbar, el dolor gastrointestinal o el colon irritable (“Opiate deaths demand serious action”, 2017). Algunos opioides semi-sintéticos como la hidrocodona y sobre todo la oxycodona, comenzaron a prescribirse de manera muy extensiva. Estos opioides son analgésicos efectivos

pero que al igual que otros opioides tradicionales también producen efectos euforizantes y proporcionan al usuario una experiencia placentera que aumenta el potencial riesgo de abuso. La oxycodona y la hidrocodona comenzaron a utilizarse de manera amplia en procesos que con anterioridad eran abordados mediante el empleo de fármacos analgésicos/antiinflamatorios no esteroides, tales como los dolores derivados de las intervenciones odontológicas. Estas intervenciones también acontecen en sujetos jóvenes que son mucho más vulnerables a desarrollar un consumo abusivo de drogas.

Como resultado de estos cambios en los criterios de prescripción, los estadounidenses consumieron unas 50.000 dosis prescritas de analgésicos opioides por millón de personas cada día en 2015, lo que costó a la nación medio billón de dólares anuales (World Drug Report, 2020a). De los más de 10

millones de personas en todo el mundo que consumen en la actualidad opioides con prescripción médica (World Drug Report, 2020b), 2 millones han desarrollado un trastorno de consumo abusivo (What is the U.S. Opioid Epidemic, 2019), lo cual revela que en muchos casos estos opioides no han sido prescritos de una manera adecuada. Los problemas asociados a este consumo masivo de opioides también fueron apareciendo en paralelo. En este sentido, 67,367 muertes por sobredosis de drogas en EEUU ocurrieron en 2018 y los opioides estuvieron involucrados en el 69.5% de estas muertes (Hedegaard et al., 2020). Aunque la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) publicó pautas para orientar a las compañías farmacéuticas hacia el desarrollo de analgésicos opioides que son más difíciles de abusar, la crisis de los opioides aún continúa siendo una emergencia nacional en EEUU que se desarrolla de manera progresiva y en tiempo real, sin una solución fácil a corto plazo (World Drug Report, 2020a). Los opioides de prescripción fueron poco a poco abriendo el camino a un incremento en el consumo de la heroína y el fentanilo que son actualmente las 2 principales drogas responsables de la crisis de sobredosis de opioides en los EEUU. En este sentido, 808.000 personas consumieron heroína en 2018 y 15.349 muertes se atribuyen a sobredosis de heroína ese año (Hedegaard et al., 2020). La síntesis ilícita de fentanilo y opioides sintéticos similares aumentó de manera exponencial y estas drogas de fácil transporte debido a las ínfimas dosis requeridas se introdujeron mediante contrabando de manera masiva en los EEUU (United States Drug Enforcement Administration), contribuyendo al rápido aumento de las muertes por sobredosis de opioides en los últimos años (National Center for Health Statistics and WONDER, 2012; Jones et al., 2018; Hedegaard et al., 2020). La tasa de muertes por sobredosis de drogas que involucran opioides sintéticos distintos de la metadona, y que incluyen sobre todo drogas como el fentanilo y sus análogos, aumentó de 0,3 por 100.000 en 1999 a 9,0 en 2017 (Hedegaard et al., 2020). Así mismo, es importante destacar que la Organización Mundial de la Salud ha señalado este

año que tan solo 1 de cada 8 personas que necesitan tratamiento por abuso de drogas lo reciben en la actualidad (World Drug Report, 2020a). Esta ausencia de tratamiento y apoyo a los enfermos adictos resulta particularmente dramática en el caso de la epidemia de opioides al tratarse de drogas con alta toxicidad cuyo abuso fuera de control facilita la incidencia de sobredosis letales.

Las sucesivas epidemias de abuso de drogas se han venido trasladando en la mayor parte de los casos de EEUU a Europa en un plazo de tiempo relativamente corto. Sin embargo, han transcurrido bastantes años desde el inicio de la epidemia de opioides en EEUU y aunque el consumo de opioides ha aumentado en la mayor parte de países, este incremento no ha llegado en Europa Occidental a niveles comparables a los que persisten en EEUU. ¿Qué ha hecho Europa Occidental para diferenciarse de EEUU en lo referente a la epidemia de opiáceos? Muchos aspectos diferencian la sanidad en la Unión Europea y en EEUU, incluyendo una cobertura sanitaria mucho más extendida en la Unión Europea que en EEUU. Sin embargo, el punto esencial para entender esta evolución desigual de la epidemia ha sido muy posiblemente la diferente política de prescripción de fármacos opioides. La prescripción de fármacos opioides ha aumentado de manera exponencial en EEUU desde la década de los 90 cuando las presiones ejercidas por determinadas compañías y grupos de interés consiguieron ampliar el rango de condiciones requeridas para la prescripción de los fármacos opioides. Por fortuna, estos cambios no ocurrieron en Europa. La inclusión de la prescripción de opioides en las patologías e intervenciones anteriormente mencionadas no tuvo fundamento alguno desde un punto de vista médico ni científico, que son los únicos argumentos que hubieran podido justificar dichos cambios. Por otra parte, la necesidad de tratamiento y apoyo a los enfermos que padecen un proceso de adicción de opiáceos es una evidencia que no podemos obviar. Un adecuado abordaje terapéutico de estos pacientes puede resultar costoso, pero sin lugar a dudas representaría un importante punto de inflexión para esta epidemia de opioides que tantas vidas está costando.

Los fármacos opioides son excelentes herramientas terapéuticas para combatir el dolor y la epidemia de opiáceos en EEUU no debe en ningún momento evitar que podamos seguir combatiendo el dolor con todas las herramientas disponibles, incluida por supuesto la utilización de fármacos opioides. Estos fármacos han permitido, y deberán seguir permitiendo disminuir el sufrimiento asociado a determinados cuadros de dolor severo. Sin embargo, las condiciones terapéuticas para la prescripción de los fármacos opioides deben siempre estar regidas por criterios puramente médicos y científicos. La experiencia médica debe guiarnos en todo momento para poder obtener el máximo beneficio de estos fármacos minimizando los importantes riesgos que debemos sopesar en el momento de su prescripción. Los avances científicos nos están permitiendo conocer cada vez mejor los fármacos opioides y hoy en día sabemos cómo prescribir estos fármacos para tratar el dolor severo y evitar los cuadros de tolerancia, dependencia física y potencial de abuso que un uso no racional conllevaría. Estos criterios médicos y científicos deben siempre preponderar sobre cualquier otro tipo de interés o factor de presión externa para de esta manera poder paliar de manera eficaz el sufrimiento asociado al dolor y evitar al mismo tiempo las graves consecuencias que pueden ocurrir cuando criterios externos a la ciencia toman el protagonismo a la hora de decidir la prescripción de los fármacos opioides.

Referencias

- a. Hedegaard, H., Miniño, A. M., and Warner, M. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2018. NCHS Data Brief, 2020; 1–8.
- b. Jones, C. M., Einstein, E. B., and Compton, W. M. Changes in synthetic opioid involvement in drug overdose deaths in the United States, 2010-2016. JAMA, 2018; 319: 1819–1821.
- c. National Center for Health Statistics, and data base WONDER; 2012. Disponible en: <http://wonder.cdc.gov/mortsql.html>.
- d. Opiate deaths demand serious action. Nature, 2017; 551: 541–542.
- e. United States Drug Enforcement Administration. Disponible en: <https://www.dea.gov/factsheets/fentanyl>.
- f. What is the U.S. Opioid Epidemic? 2019. Disponible en: <https://www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/index.html>.
- g. World Drug Report 2020a. United Nations, 2020. doi:10.18356/6ebecec0-en.
- h. World Drug Report 2020b. United Nations, 2020. doi:10.18356/025e247e-en.

PowerPoint: una herramienta útil de manejo delicado

Carlos Gancedo

Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC-UAM. Madrid.

Cuando un aeda recitaba, establecía una comunicación entre él y sus oyentes a través de la palabra; también lo hacía a través de la música, pero no a base de elementos visuales específicos. Sin embargo, la necesidad de usar esos elementos en ciertas actividades debió de sentirse muy pronto entre los grupos humanos; quizá las pinturas rupestres que hoy nos fascinan fuesen ilustraciones de conferencias sobre cómo cazar, recoger miel, o pelear (según la RAE una conferencia es la “exposición oral ante un público sobre un determinado tema de carácter didáctico o doctrinal”).

Desde la época de las cuevas a la de las conferencias o seminarios actuales han transcurrido más de diez mil años, pero la necesidad de ilustrar con imágenes lo que se cuenta se ha seguido sintiendo a lo largo de este tiempo. La expresión “una imagen vale más que cien - otros dicen mil- palabras” ha calado tan hondamente que, con la ayuda de la tecnología, ha hecho que nos encontremos inmersos en una cultura de la imagen.

El uso de ilustraciones que pudiesen ser vistas, no solo por una persona, sino por una audiencia empieza posiblemente con el desarrollo de la linterna mágica. Este aparato es usado para la enseñanza de la botánica por Madame de Genlis en Francia a fin del siglo XVIII, y en Norteamérica, una conferenciante itinerante pionera, Anne Clarke, influida por las obras pedagógicas de Madame de Genlis, usó, ya a principios del

siglo XIX, una linterna mágica portátil fabricada en Inglaterra por un empresario que también vendía placas de cristal con ilustraciones (Granville, 2014). Pasando por los epidíscopos, los proyectores y los retroproyectores hemos llegado, desde la linterna mágica, a los ordenadores con el ubicuo programa “PowerPoint” de Microsoft. Este programa ha permitido satisfacer fácilmente la manifiesta sed de ilustraciones de numerosos presentadores. Lawrence Bragg, premio Nobel de Física en 1915, escribió que «a los conferenciantes les encantan las diapositivas: si se hiciese un juego de asociaciones, la palabra *charla* evocaría inmediatamente la respuesta *diapositiva*» (Bragg, 1966). Qué duda cabe que una buena ilustración es un gran complemento de una charla, pero lo que tiene que ser una ayuda no puede convertirse en un protagonista o en un estorbo y,

Una buena ilustración es un gran complemento de una charla, pero no puede convertirse en un protagonista o en un estorbo

Una pantalla convertida en un despliegue de ilustraciones no sostiene una buena presentación

desafortunadamente, eso ocurre con más frecuencia de la deseada. El problema de las malas ilustraciones no es nuevo; ya en 1950 se abordaba esta cuestión (Van Pelt, 1950) y aunque se ha seguido escribiendo sobre el mismo asunto, parece que ha servido para poco y que hay que volver a tratar este tema. Todos hemos asistido a seminarios, charlas, conferencias, incluso impartidas por excelentes investigadores, en las que las ilustraciones eran un rápido desfile de diapositivas con imágenes minúsculas, tablas imposibles de descifrar, plagadas de abreviaturas solo para iniciados. Si esto ocurría con las antiguas diapositivas que requerían bastante trabajo para confeccionarlas, a veces con participación de técnicos especializados en fotografía, la probabilidad de que nos encontremos con un carrusel parecido ha aumentado con la relativa facilidad de preparar ilustraciones proporcionada por PowerPoint, programa considerado por muchos presentadores como un pincel mágico. Sin embargo, una pantalla convertida en un despliegue de ilustraciones no sostiene una buena presentación. He aquí lo que escribía hace unos años sobre esto el gran bioquímico Gottfried Schatz en un artículo que debía ser casi de obligada lectura para presentadores: “Cuando las diapositivas dominaban la tierra la complejidad de un diagrama estaba limitada por la habilidad o la paciencia de los dibujantes. Pero ahora estamos hablando del siglo XXI y el límite es el cielo. Llena la pantalla con todo lo que tengas...” (Schatz, 2003). Ciertamente, muchos de nosotros hemos asistido a presentaciones en las que se exhibían figuras con movimiento, gráficas adjuntas, a toda velocidad y a veces conectadas con un video que no funcionaba, y la culpa se le ha atribuido al programa mencionado. Criticando la estructura de plantillas predeterminadas, se publicó hace unos años un artículo cuyo título “Power corrupts. Power Point corrupts absolutely”

(Tufte, E. 2003) ha sido ampliamente utilizado (una búsqueda en Google con ese título, me devuelve en el momento de esta escritura 506.000 resultados en 0,64 segundos). El llamativo enunciado ha conducido, a mi entender, a reacciones vehementemente descalificadoras del programa, proporcionándole una mala reputación inmerecida. Pero ese programa no es el responsable de una mala presentación; es solo una herramienta y así lo han visto varios expertos en comunicación (Atkinson 2004). El problema está en el mal uso de la herramienta; surge cuando el trabajador en vez de dominarla es dominado por ella. La pregunta es inmediata ¿por qué es dominado por ella? Posiblemente haya varias respuestas porque el problema puede tener causas diferentes según la ocasión en que se produzca. En el caso de su uso en clases una cierta “comodidad” que permite repetir vez tras vez lo mismo (García, 2020) y la creencia de que un diluvio de proyecciones demuestra que se está muy familiarizado -y quizá al día- con el asunto de la clase. El uso de una pizarra exige más trabajo de preparación y además se considera anticuado. Sin embargo, el ritmo de escribir en la pizarra explicando lo que se está tratando permite al estudiante seguir y participar intelectualmente en el asunto en cuestión. En el caso de un conferenciante, el uso (inadecuado) de la herramienta puede darle la sensación de que impresiona a la audiencia con el torrente de ilustraciones. No se da cuenta de que “una charla diseñada para impresionar más que para informar no suele lograr ninguna de las dos cosas” (Schatz, 2012). Quizá en ambas situaciones haya un punto originario común: el ignorar a la audiencia y centrar la presentación en la conveniencia o arrogancia del presentador, olvidando que de lo que se trata es de lograr una comunidad de oyentes guiada por el presentador. Personalmente, creo que los problemas que causa el mal uso

de PowerPoint son solo “cuantitativamente” distintos de los que se encontraban en presentaciones con otro tipo de herramientas. Un recorrido por la literatura existente -en papel y en la Red- sobre presentaciones con y sin PowerPoint enseña mucho sobre el asunto que nos ha ocupado; cómo combinar de forma adecuada palabras e imágenes; en definitiva, cómo hacer buenas presentaciones. Entre muchos, muchísimos, ofrezco dos que abordan de forma breve, pero directa, cómo hacer bien una presentación: uno de ellos lleva el agudo título de “Los siete pecados capitales de un presentador” (St. James, 2012), el otro, se inicia centrando su atención en la importancia de la preparación de las ilustraciones (Alon, 2009).

Schatz (2012) opina que no se debe “seguir tolerando presentaciones que ahoguen a la audiencia en un diluvio de información innecesaria” y que la única manera de intentar evitar esto es mediante la enseñanza, ya incluida en el curriculum académico, “no para lograr oradores brillantes, sino científicos que comprendan la diferencia entre lo importante y lo accesorio y que enfoquen sus presentaciones en la esencia de la materia tratada”.

Dado el aumento de las presentaciones no presenciales, cuyo incremento debido a la situación sanitaria se ha unido al creciente uso de seminarios on-line y *webinars*, es quizá necesario un comentario adicional sobre el número de ilustraciones en esas presentaciones. Mientras que, en una presentación usual, la comunicación no verbal es muy importante y ocupa un espacio importante, esta se pierde en bastantes formatos de presentaciones no presenciales y es posible que los “huecos” producidos haya que rellenarlos con ilustraciones que no distraigan, pero que mantengan la atención.

PowerPoint puede ser una gran ayuda; nada contra esta herramienta, siempre que se use

con criterio. Al final, todo depende del sentido común del usuario. El escritor Erich Kästner confiaba poco en ese sentido y escribió: “Creía en el sentido común como en un milagro. Y eso estaría bien y sería hermoso si creyese en milagros. Pero eso, precisamente, se lo impedía el sentido común” (Kästner, 1999). Tengamos una visión más optimista y confiemos en que los presentadores usen de él y podamos disfrutar de clases o charlas con PowerPoint interesantes y capaces de engancharnos.

Referencias

1. Alon, U. How To Give a Good Talk. *Molecular Cell*, 2009; 36:165-167.
2. Atkinson, C. Five Experts Dispute Edward Tufte on PowerPoint. www.sociablemedia.com, 2004. Accesible en https://www.academia.edu/2007224/Five_experts_dispute_Edward_Tufte_on_powerpoint?email_work_card=view-paper
3. Bragg, L. The Art of Talking about Science. *Science*, 1966;154:1613-1616.
4. García, A. La lección magistral. *iSanidad*, 2020; 20 agosto. Accesible en: <https://isanidad.com/167792/leccion-magistral-antonio-g-garcia/>
5. Granville G. Mistress of Her Art: Anne Laura Clarke, Traveling Lecturer of the 1820s. *The New England Quarterly*, 2014; 87: 709-746.
6. Kästner, E. Conferencia en el Pen-Club en Zürich. En: *Das große Erich Kästner Lesebuch*. (Sylvia List. Ed.). dtv 1999. Munich, Alemania. (Traducción de la frase en el texto por el autor del artículo)
7. Schatz, G. How Not To Give a Seminar. *FEBS Letters*, 2003; 534:5-6.
8. Schatz, G. The Endangered Bond. *Science*, 2012; 335:635.
9. St. James, D. Seven Deadly Speaker Sins. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 2012; 4: 217-218.
10. Tufte, E. PowerPoint Is Evil: Power Corrupts. PowerPoint Corrupts Absolutely. *Wired*, 2003; 11.09. Accesible en <http://bioinfo.uib.es/~joemiro/TecBasAula/PPEvil.pdf>
11. Van Pelt, J.R. Lantern Slides and Such. *American Scientist*, 1950:450-460.

Una buena presentación combina de forma adecuada palabras e imágenes

De los canales iónicos al ojo seco. Una pequeña historia de emprendimiento con final feliz

Carlos Belmonte

Catedrático de Fisiología General y Especial, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández.

Antonio García-García, uno de esos amigos incondicionales a los que resulta difícil negar algo, me pidió no hace mucho escribir un relato corto para AFT, en el que contara una de mis incursiones en la “investigación traslacional.” Me he decidido por la penúltima aventura emprendida en tan accidentado territorio, con la esperanza de que pueda entretener un rato a esos colegas que, además de enfrentarse al reto de conseguir descubrimientos importantes, pretenden convencer a la sociedad de que su trabajo sirve también para algo “útil de verdad”.

Pertenezco a una generación ya proveya, que eligió el cultivo de la Ciencia como una vocación casi sacerdotal, inspirada en la visión cajalana de que la investigación científica es, antes que nada, una fuente de inmensa satisfacción íntima, por lo que sus practicantes no deben buscar, en **frase de Cajal**, “el fácil aplauso de las multitudes” ni esperar recompensas económicas. Para la gente con tal bagaje a la espalda, admitir el enfoque utilitarista que los gestores políticos de la ciencia han intentado introducir gradualmente en la investigación pública no ha resultado fácil y menos aún, hacerlo realidad. En ese terreno, la investigación biomédica tiene cierta ventaja ya que, en ella, la posibilidad de que sus descubrimientos repercutan beneficiosamente en la salud está siempre presente, lo que hace más sencillo intentarlo. Aun así, para muchos

investigadores tratar con un mundo en el que el éxito solo se mide en dinero resulta desconcertante y no siempre se compadece con los exigentes valores éticos de la Ciencia. Sin embargo, no es justo desdeñar las sólidas razones sociales y económicas que apoyan, cada día con mayores evidencias, la necesidad de que la Ciencia “baje al barro” y ayude a solucionar algunas de las apremiantes demandas del mundo real todavía sin resolver.

Aceptando esa premisa, ya desde los años 80 mi grupo de investigación ha intentado patentar sus hallazgos científicos, cuando vislumbraba en ellos una posibilidad realista de aplicación comercial. El final práctico de muchas de esas iniciativas no ha sido demasiado exitoso, debido a la inexperiencia, falta de recursos y, sobre todo, a una dedicación insuficiente en la

etapa más esencial del recorrido: convertir el descubrimiento experimental en un producto final comercialmente viable; tarea larga, difícil y sobre todo, alejada de los intereses y capacidades habituales del científico. La historia que cuento abajo muestra, como contraste esperanzador, la posibilidad de que un desarrollo algo menos convencional de esa tarea, lleve finalmente a lograr introducir con éxito el resultado de un descubrimiento científico en el mercado farmacéutico.

En el año 2010 demostramos experimentalmente que las fibras nerviosas sensibles al frío de la córnea, descubiertas por nosotros años antes, detectaban descensos minúsculos de temperatura gracias a la abundante expresión del canal iónico termosensible TRPM8. Su anulación por manipulación genética en ratones, silenciaba la normalmente continua actividad espontánea de esas fibras corneales y reducía a la mitad la secreción lagrimal basal. Estos datos sugerían que el disparo de las mismas, dependiente del TRPM8, mantenía, de modo reflejo una producción constante de lágrimas. Descubrimos también que las caídas de temperatura corneal causadas por una mayor evaporación de la película lagrimal cuando hay cambios ambientales (sequedad, corrientes de aire), modificaban la actividad de esas fibras de frío. Propusimos, por fin, que las terminaciones nerviosas de frío en las mucosas actúan también como sensores de la desecación, postulando la existencia en los mamíferos, de un sistema de regulación neural que mantiene estable la humedad de las mucosas corporales expuestas al medio ambiente. Tras confirmar nuestras observaciones en humanos, publicamos los datos en *Nature Medicine*. Antes, protegimos con una patente la posibilidad de modular la secreción lagrimal o salivar

con fármacos que actúen sobre el canal TRPM8, a fin de tratar patologías como el ojo seco, o la sequedad bucal, que afectan a en el mundo a casi mil millones de seres humanos.

La tramitación de esa patente, propiedad legal de la Universidad Miguel Hernández, seguía más de un año después, su cansino curso. Un día recibí desde Barcelona la llamada de un autodefinido emprendedor, que me dijo haber descubierto nuestra patente buceando en Internet. Atraído por sus posibilidades de desarrollo, había seguido el rastro hasta dar conmigo como primer inventor. Me propuso ocuparse del desarrollo y explotación de la patente y le pedí que viniera a Alicante para discutirlo personalmente. Un par de días después aparecía en mi despacho un muchacho joven, ataviado con su seguramente mejor traje, llamado Patrick Tresserras. Sorprendido, le pregunté qué edad tenía y me contestó que 27 años, añadiendo que no me lo había dicho antes por miedo a que no le tomara en serio... había estudiado ciencias empresariales y trabajado en una empresa químico-farmacéutica. En las dos horas siguientes, me explicó pormenorizadamente su intención de encontrar un fármaco nuevo para el tratamiento del ojo seco y desarrollarlo hasta el ensayo clínico, para explotarlo luego comercialmente, fundando una compañía. La idea de usar un agonista de TRPM8 que estimulara la secreción lagrimal le había impresionado y me proponía que lleváramos adelante a medias el proyecto. Me divertió y atrajo la combinación de seriedad y análisis sólido, con el entusiasmo que transmitía al describir su plan, aunque le dejé claro que ser responsable de una compañía y tener que preocuparme de su gestión estaba muy lejos de mis intenciones futuras. Me aseguró de inmediato (y así lo cumplió

hasta el final) que él se encargaría de todos los trámites legales y de gestión, así como de buscar financiación y echar a andar la compañía. Tenía unos pequeños ahorros para cubrir sus gastos iniciales y sólo me pedía que le ayudara en los aspectos científicos y médicos del desarrollo del fármaco que eligiéramos. Me lo llevé a comer y al terminar montó en un antiguo coche de aire estudiantil y regresó a Barcelona con su propuesta aceptada.

En los días siguientes, Patrick se puso manos a la obra y creó una spin-off, con la UMH y yo mismo como socios, a la que llamamos Avizorex Pharma, SL. En unos meses ésta había negociado la licencia de la patente con la UMH, extendiéndola a todo el mundo y obtenido varios apoyos financieros públicos y privados para empezar el trabajo. Logró igualmente co-financiación pública para la parte experimental del ensayo de potenciales agonistas en nuestro laboratorio en Alicante, la contratación de un experto en farmacología ocular e incluso algunos premios para Avizorex y él mismo por el rápido avance de su proyecto empresarial. La asociación entre el profesor mayor y el emprendedor joven funcionaba plenamente. Manteníamos contactos muy frecuentes y cordiales, en los que me consultaba las alternativas posibles a los problemas que le iban surgiendo, cuando lo creía necesario. Pero ambos teníamos claro que él era el CEO de Avizorex con todas sus consecuencias y yo me mantuve en mi papel de socio, amigo y consejero cuando era necesario. Tras lograr incorporar un fondo español de inversiones como accionista y tras decidir la molécula adecuada, a la que llamamos AVX-12, la compañía desarrolló una formulación para administrarla como colirio e iniciar los tests regulatorios preclínicos de tolerancia y toxicidad. Patrick se rodeó de un pequeño equipo, que se apretaba en una reducida oficina del Parque Científico de Barcelona

y fichó a una Organización de Investigación por Contrato (CRO) encargada de desarrollar el estudio clínico del AVX-12 en humanos. Tras algunas gestiones con los responsables de la Agencia Española del Medicamento en las que participé, ésta nos autorizó a llevar adelante un estudio clínico Fase 1/2a. Disponíamos ya de resultados positivos de seguridad y Patrick y yo volamos a San Francisco para llevar a cabo una maratónica serie de entrevistas con fondos de inversión y compañías farmacéuticas de todo el mundo. Pese a la buena acogida que nos dispensaban, todas preferían esperar a disponer de los resultados clínicos de nuestro ensayo antes de implicarse. La multiplicación de gastos con la puesta en marcha del estudio y los retrasos que se produjeron amenazaron financieramente a la compañía cuando estábamos muy cerca del final. Afortunadamente, un pequeño grupo de amigos personales vino al rescate con una inversión adicional. Al fin, los resultados del ensayo clínico fueron buenos y Patrick se lanzó a negociar el futuro de Avizorex con los contactos que habíamos hecho en USA. Pocos meses después cerrábamos su venta a una compañía farmacológica norteamericana por una muy considerable cantidad de dinero inicial, pagos diferidos y participación en los eventuales beneficios.

Los avatares de esta experiencia empresarial, no difieren mucho, a grandes rasgos, de los que han acompañado a intentos semejantes protagonizados por otros investigadores científicos. Lo que hace distinta a esta aventura y por ello digna de ser contada, es que la iniciativa partió de un emprendedor joven, con ambición por triunfar y volcado en su sueño, que fue quien nos buscó y no a la inversa. Creo que ese ha sido, precisamente, el factor que la condujo al éxito.

Mencionaba arriba lo difícil y poco atrayente

que nos resulta a los científicos compaginar la investigación con el largo y complicado proceso de transformar el descubrimiento en un producto de utilidad comercial. Temo que, al menos en el desarrollo de nuevos fármacos, la búsqueda de compañías farmacéuticas o de potenciales inversores interesados en el desarrollo de nuevas patentes, no va evitar al científico tener que llevar en solitario al menos parte de ese proceso, pues esos fondos y compañías establecidas prefieren disponer de datos clínicos sólidos, antes de embarcarse en el azaroso proceso de desarrollar un nuevo producto.

En tiempos recientes están surgiendo iniciativas de mecenas y fundaciones privadas o públicas para apoyar a emprendedores que buscan desarrollar sus nuevas ideas o productos propios. Sugiero que identifiquen también a jóvenes bien formados empresarialmente, con vocación emprendedora y ambición por el éxito, a los pidan buscar y descubrir por sí mismos, como en la pequeña historia contada aquí, a científicos ya consolidados, con ideas y patentes atractivas sin explotar, a los que convencer de que ellos son las personas más decididas y necesarias para sacar adelante sus proyectos.

Asociación Argentina de Farmacología Experimental: legado, presente y futuro

Paula Schaiquevich

Investigadora Principal CONICET. Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

La Asociación Argentina de Farmacología Experimental (AAFE) es la principal sociedad de vinculación de científicos argentinos cuyas actividades de investigación se relacionan con la farmacología en todos sus aspectos.

Nuestra querida y respetada sociedad ha transitado 52 años de actividad ininterrumpida, años durante los que han participado diversos científicos de renombre internacional no sólo posicionando la sociedad en el contexto de la investigación de primera línea internacional, sino asimismo, generando vínculos con otras sociedades científicas de la región como la Sociedad de Farmacología de Chile (SOFARCHI).

Repasando su historia, en el año 1968 y a partir de la iniciativa del Profesor Ivan Izquierdo, Director del Departamento de Farmacología de la Universidad de Córdoba, Argentina, se comienza a gestar lo que luego se conocerá como la Asociación Argentina de Farmacología Experimental. Esta asociación se constituye como tal y la integran los socios fundadores incluyendo los doctores M. Rubio, O. Orsingher, L.M. Zieher, M.A. Enero, E. Adler, I. Izquierdo, y S. Langer, reconocidos farmacólogos de nuestro país que tuvieron la visión

de crear esta sociedad científica sin fines de lucro. La existencia y desarrollo de esta sociedad se basó en nuclear a los investigadores que trabajasen en temáticas relacionadas con farmacología experimental y clínica tal de impulsar el desarrollo de esta disciplina en el país, estrechar las relaciones y complementar el trabajo de investigación entre farmacólogos y promover el adelanto y divulgación de los conocimientos en farmacología fomentando el intercambio científico entre los miembros de la sociedad y la vinculación entre farmacólogos de la región.

Desde sus inicios, AAFE fue parte tanto de la Asociación Latinoamericana de Farmacología como de la *International Union of Pharmacology* (IUPHAR), mostrando así la intención de integración científica internacional.

Desde sus comienzos, la fisiología y la farmacología guardan un estrecho vínculo, tal como se pone en evidencia

en las investigaciones del Dr Coviello sobre la participación fisiológica de la angiotensina II en la reabsorción de sodio y agua, la regulación mediada por segundos mensajeros y receptores de membrana, conceptos que actualmente son parte esencial de los programas de farmacología en el nivel universitario. Cabe destacar el legado del Dr S. Langer, siendo sus descubrimientos fundamentales para el desarrollo de la farmacología del sistema nervioso central y periférico, habiendo publicado durante su carrera más de 300 artículos científicos en revistas indexadas. Aquellas experiencias que hoy parecen remotas, sentaron un precedente inigualable con el descubrimiento de los receptores presinápticos alfa 2 de las terminales nerviosas noradrenérgicas y su rol en la regulación de la liberación de neurotransmisores. Sus descubrimientos se extendieron al ámbito de la industria farmacéutica posicionando nuevos fármacos como el antagonista calcico diltiazem y el agonista GABA-A zolpidem.

Años mas tarde, la AAFE presenta un papel fundamental en el desarrollo de estudios de farmacovigilancia y con la introducción de medicamentos similares en el Mercado local, el Dr M. Rubio y su grupo de investigación cobran un rol protagónico en el asesoramiento y desarrollo de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Asimismo, han sido grandes contribuciones aquellas de los Drs E. Borda y L. Sterin-Borda acerca del rol de los anticuerpos contra el receptor β_1 y autoanticuerpos colinérgicos y el rol de las prostaglandinas en patologías odontológicas y síndrome de Sjogren. Cabe mencionar los estudios realizados por el grupo de investigación dirigido por la Dra E. Adler-Graschinsky, pionera en el estudio de los mecanismos fisiológicos de los endocannabinoides y su rol en el sistema cardiovascular. Un

espacio destacado lo ocupan los aportes del Dr D. Cardinali, cuyas investigaciones en el campo de la neurofarmacología, específicamente en el estudio de la actividad de la melatonina en la regulación del sueño e insomnio, han cobrado relevancia internacional. Incluso, no sería apresurado identificar al Dr Cardinali como el científico argentino con mayor número de publicaciones (aproximadamente 500 publicaciones en revistas científicas con referato), índice H (H:64) y con mayor número de citas de los artículos publicados.

Los desarrollos y estudios científicos en farmacología en Argentina no sólo han tenido implicancias directas en medicina humana sino, que han beneficiado el uso veterinario. En este sentido, se destacan los aportes del equipo de trabajo del Dr C. Lanusse, referente nacional e internacional en material de farmacología y farmacocinética de antiparasitarios de uso veterinario con implicancias directas en la salud veterinaria y humana.

Actualmente, y siguiendo las tendencias internacionales, los miembros de la asociación trabajamos activamente en farmacología experimental pero asimismo tenemos una fuerte representación de expertos en farmacología clínica humana y veterinaria. Entre los temas de trabajo se destacan aquellos relacionados con la farmacología oncológica en pediatría y el desarrollo de estudios de farmacocinética como soporte para la elección de vías de administración local de fármacos; la neurofarmacología incluyendo la neurobiología de las adicciones y mecanismos del desarrollo de la depresión y consolidación de la memoria; la farmacología del sistema cardiovascular y en particular los mecanismos de las alteraciones inducidas por el daño de isquemia-reperusión y su prevención; la neuroendocrinoinmunología incluyendo las

alteraciones inducidas por estrés crónico y la acción de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo e inmunidad tumoral; la farmacología de productos naturales con especial énfasis en la farmacología de plantas autóctonas de nuestra región; parasitología; tecnología farmacéutica; radiofármacos; química medicinal, farmacología de anti-inflamatorios; farmacometría y su relación con el monitoreo terapéutico de fármacos y la aplicación en medicina veterinaria.

Para nuclear a los miembros de la asociación con el objetivo fundamental de expandir el conocimiento de la disciplina y el intercambio científico, es que la sociedad realiza de manera interrumpida desde hace 52 años, reuniones científicas anuales de carácter nacional e internacional con los miembros de la asociación y con destacados conferencistas tanto nacionales como internacionales.

Los investigadores jóvenes tienen una participación destacada en estas reuniones anuales lo cual es clave para su formación y continuidad como legado de sus docentes. Para ello, y entre otras actividades, se desarrollan simposios de investigadores jóvenes en los que se exponen avances en las temáticas más destacadas de la farmacología. Asimismo, incentivamos a nuestros jóvenes a participar de la asociación a través del otorgamiento de premios al mejor trabajo científico o tesis doctoral.

Como se desarrolló en párrafos anteriores, la AAFE nuclea la actividad de los farmacólogos del país tal de contextualizar el intercambio de sus conocimientos y experiencias en términos de investigación en farmacología. No obstante, es importante mencionar que nuestra asociación participa activamente brindando conferencias y cursos con carácter abierto a la comunidad para la integración y traslación de los conocimientos científicos acorde a las

necesidades de nuestra sociedad.

La integración de los miembros de la asociación con nuestra sociedad y la dinámica con la que acontecen situaciones que requieren definitivamente de la participación activa del farmacólogo clínico como lo es la pandemia por COVID-19, motiva la adaptación e incorporación de temáticas de investigación clínica de nuestros miembros para satisfacer las necesidades de la sociedad y agencias regulatorias. Es por ello, que nuestra visión es la de ser la asociación científica referente para el asesoramiento técnico social y regulatorio para la toma de decisiones en aspectos relacionados con la farmacología clínica de medicamentos y productos en desarrollo en poblaciones diversas que así lo requieran en Argentina.

En conclusión, la AAFE es una asociación que nuclea expertos científicos quienes trabajan activamente en diversas áreas de la farmacología experimental y clínica, para avanzar en el conocimiento científico y abierta para comprender y acompañar con evidencia científica las demandas de la sociedad y agencias regulatorias, desarrollando sus actividades en el marco de la integración local, regional e internacional. Estrechar los lazos con otras sociedades científicas referentes en la investigación científica farmacológica potencia, fortalece y permite mantener la continuidad de esta especialidad que tanto ha contribuido a lo largo de la historia en el avance de la medicina humana y veterinaria.

Daño cerebral y neurodegeneración: Papel protector de la melatonina y su aplicación clínica

A. Romero¹, E. Ramos.

Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. Avda Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, España.

Presentación

La esperanza de vida a nivel global está experimentando un notable incremento lo cual se traduce en una mayor predisposición de la población a sufrir algún tipo de trastorno neurodegenerativo. Los tratamientos actuales mitigan, parcialmente, el comienzo y progreso de la neurodegeneración. Sin embargo, una molécula altamente conservada, versátil y ubicua como la melatonina podría entrar en escena y emerger como opción terapéutica frente a diferentes patologías neurodegenerativas e isquemia cerebral. A pesar de las prometedoras evidencias preclínicas con esta indolamina, su excelente perfil de seguridad y sus múltiples acciones, hacen necesaria la puesta en marcha de ensayos clínicos para determinar las dosis y el momento óptimo de la administración.

Resumen

Las patologías neurodegenerativas representan un grave problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo. Actualmente, la comunidad científica apunta a distintas dianas biológicas, pero la causa de estos trastornos sigue sin estar clara. En este complejo escenario, la melatonina emerge como una opción terapéutica para contrarrestar la mayor parte de los eventos fisiopatológicos que desencadenan los trastornos neurodegenerativos e isquemia cerebral. Puesto que su producción endógena se reduce durante el proceso de envejecimiento, esta indolamina puede tener un significado particular en las enfermedades relacionadas con la edad. Además, la multifuncionalidad y ubicuidad de la melatonina en el sistema nervioso central, reduciendo la acumulación y agregación de proteínas aberrantes, modulando la respuesta inmune y la neuroinflamación, así como mejorando la biogénesis mitocondrial y neurogénesis, entre otras, convierten a esta indolamina en un agente prometedor frente a la neurodegeneración y daño cerebral por isquemia. La aplicación terapéutica de melatonina se ha visto reforzada por su bajo coste y su toxicidad reducida. Sin embargo, los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a las acciones de la melatonina deben explorarse con mayor detalle y, en consecuencia, esto debería trasladarse al uso de melatonina en ensayos clínicos con pacientes que sufren patologías neurodegenerativas o isquemia cerebral.

Palabras clave

Neurodegeneración, isquemia cerebral, melatonina, neuroinflamación, estrés oxidativo, neurogénesis.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Brain damage and neurodegeneration: Protective role of melatonin and its clinical application

Neurodegeneration is a public health concern affecting millions of people worldwide. The scientific community is pointing several biological targets nowadays, thought these disorders cause remains unclear. In this complex scenario, melatonin arises as a valuable therapeutic resource to counteract most of the physiopathological events trigger by neurodegenerative disorders and cerebral ischemia. Aging reduces the endogenous release of melatonin, and according to this reduction, it may have an essential significance in age-related dysfunctions. Melatonin is ubiquitous in the central nervous system. Indeed, its functionality is related to a decrease in the accumulation and aggregation of aberrant proteins. In this way modulating immune response and neuroinflammation and at the same time improving mitochondrial biogenesis and neurogenesis. In light of these properties, this indolamine is a promising agent against neurodegeneration and brain damage due to ischemia, reinforced by its low cost and non-toxic profile. Nonetheless, the molecular and cellular mechanisms underlying the actions of melatonin should be deeply explored consequently, these should lead to melatonin clinical trials with patients suffering from neurodegenerative disorders and cerebral ischemia.

Key words

Neurodegeneration, brain ischemia, melatonin, neuroinflammation, oxidative stress, neurogenesis.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Mecanismos de neurodegeneración y acción moduladora de la melatonina

Neurodegeneración es el término referido para describir cualquier condición patológica que afecta principalmente a las células neuronales (Przedborski et al., 2003). El número de enfermedades neurodegenerativas reconocidas alcanza alrededor de unos pocos cientos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), entre otras. Sin embargo, todas ellas tienen un factor en común, carecen de opciones terapéuticas. En este complejo escenario, la EA representa más del 60% de los casos diagnosticados de demencia en todo el mundo y constituye un problema socio-económico y familiar (Alzheimer's, 2015). Esta situación ha generado una enorme preocupación entre la comunidad científica, claramente consciente de explorar nuevos enfoques terapéuticos frente a la multiplicidad de eventos fisiopatológicos y mecanismos moleculares relacionados con la muerte de células neuronales.

La comprensión actual de los mecanismos celulares y moleculares que participan en los trastornos degenerativos asociados con la edad y patologías cerebrales continúa siendo escasa y necesita ser explorada en mayor profundidad. Sólo entendiendo estos eventos podríamos pensar en opciones terapéuticas para hacer frente a las características más comunes de los principales trastornos neurodegenerativos: i) Disrupción de la red de la proteostasis (Klaips et al., 2018), lo que conduce a un incremento de agregados proteicos, como el péptido β -amiloide ($A\beta$) en placas extracelulares e hiperfosforilación de la proteína Tau en ovillos neurofibrilares intraneuronales (Wang y Mandelkow, 2016); ii) la disfunción mitocondrial (Zhao et al., 2019) y abundante generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON) que son factores críticos en el desarrollo de un ambiente oxidativo y que afectan a la homeostasis proteica, metabólica y redox de la célula (Angelova y Abramov, 2018); iii) La alteración intracelular del Ca^{2+} (Glaser et al., 2018) y excitotoxicidad por glutamato (Bano y Ankarcona, 2018) que inducen procesos de muerte neuronal; iv) La perturbación de la integridad y regulación autofágica, factor destacado en la disfunción neuronal y deterioro de la neurogénesis (Menzies

et al., 2017); v) el aumento de los mediadores proinflamatorios (Nichols et al., 2019) y la desregulación de la respuesta inmune (Fakhoury, 2016), son todos ellos factores cruciales que regulan el inicio y progreso de la neurodegeneración.

En medio de esta compleja encrucijada, la pregunta que surge es: ¿Sería posible contrarrestar los eventos celulares y moleculares asociados con la neurodegeneración con una terapia basada en una sola molécula? En este contexto, La melatonina (*N*-acetil-5-methoxitriptamina), ha emergido en los últimos años como un destacado agente frente a patologías asociadas con la edad. La glándula pineal es el órgano principal que sintetiza la melatonina, aunque también se sintetiza en varios órganos extra-pineales incluyendo células del sistema inmune, cerebro, epitelio de las vías respiratorias, médula ósea, tracto gastrointestinal, ovario, testículos, piel y probablemente otros (Menendez-Pelaez y Reiter, 1993). En este sentido, es importante tener en cuenta que la producción de melatonina disminuye drásticamente con la edad, lo cual puede ser causa de numerosas disfunciones y cambios fisiológicos (Waldhauser et al., 1998).

La mayor parte de las funciones moleculares ejercidas por la melatonina frente a eventos implicados en la neurodegeneración se reflejan en que: i) su pequeño tamaño y naturaleza anfipática permite su difusión a través de cualquier membrana, alcanzando compartimentos citosólicos, mitocondriales y nucleares (Menendez-Pelaez y Reiter, 1993); ii) la melatonina es un potente secuestrador de radicales libres, tanto directa como indirectamente, inhibiendo la actividad de las enzimas prooxidativas y estimulando las enzimas antioxidantes (Rodríguez et al., 2004); iii) a través de su interacción con dos receptores acoplados a proteínas G de alta afinidad, ejerce acciones reguladoras sobre vías de señalización cruciales en la protección y supervivencia celular (Liu et al., 2016) iv) Desempeña además, un papel destacado como transductor neuroendocrino, favoreciendo la respuesta inmune y actuando como un agente antiinflamatorio eficaz (Hardeland, 2018); v) la melatonina también ejerce múltiples acciones epigenéticas directas en el envejecimiento y enfermedades asociadas a la edad (Hardeland, 2014); y finalmente vi)

la melatonina no es un agente tóxico, incluso a dosis elevadas, y no se han notificado efectos secundarios adversos graves (Andersen et al., 2016).

Concentraciones endógenas de melatonina en el SNC y orgánulos subcelulares

Las alteraciones del ritmo circadiano pueden contribuir a acelerar el envejecimiento y enfermedades asociadas (Logan y McClung, 2019). En este sentido, la melatonina se considera un marcador de ritmicidad circadiana. Descrita inicialmente como reguladora del ciclo de sueño/vigilia, sin embargo, la melatonina modula otros muchos procesos biológicos y puede detectarse en casi cualquier fluido corporal y tejido, de hecho, se sintetiza en la mayor parte de órganos, tejidos y células (Tan et al., 2018). Se estima que el contenido de melatonina a nivel del tracto gastrointestinal es aproximadamente 400 veces mayor que el detectado en la glándula pineal, y que está controlado por ciclos de ingesta de alimentos y no por ritmos circadianos (Raikhlin et al., 1975). Por lo tanto, la melatonina extrapineal no sigue un patrón circadiano, y sus funciones también difieren de la melatonina secretada desde la glándula pineal (Venegas et al., 2012).

La alteración de los niveles de melatonina en el sistema nervioso central (SNC) están, de alguna manera, relacionadas con procesos neurodegenerativos (Hardeland et al., 2015). Por lo tanto, las funciones de la melatonina en el SNC son de gran interés a la hora de explorar nuevas estrategias terapéuticas frente a la neurodegeneración.

Las concentraciones subcelulares más elevadas de melatonina en la corteza cerebral se detectaron en mitocondrias seguidas de membrana, núcleo y citosol (Venegas et al., 2012). La elevada tasa metabólica mitocondrial hace que se genere un exceso de ERON y, por lo tanto, la melatonina a nivel cerebral puede reflejar la adaptación evolutiva de la célula a este entorno oxidativo (Venegas et al., 2012). Siguiendo esta línea, cada mitocondria es probable que produzca melatonina como un factor autocrino o paracrino, protegiendo las células del ambiente oxidativo (Reiter et al., 2017).

Melatonina y actividad mitocondrial en neurodegeneración

Las acciones de melatonina en las mitocondrias se evidenció por primera vez en 2001 (Acuña-Castroviejo et al., 2001) y ha continuado en los últimos años (Ruiz et al., 2018). En la neurodegeneración, la disfunción mitocondrial es un factor relevante que favorece el daño neuronal (Golpich et al., 2017). Estos orgánulos son cruciales en el cerebro, donde existe una elevada demanda de oxígeno (Wongprayoon y Govitrapong, 2017) y sirven como lugar de síntesis y metabolismo de la melatonina (Tan et al., 2013). En las mitocondrias, la cadena de transporte de electrones (CTE), localizada en la membrana interna, es considerada como la principal fuente celular de ERON. En este proceso, la producción y acumulación de ERON puede alterar tanto la estructura como la función mitocondrial. Por lo tanto, parece razonable pensar que se precisen mecanismos de protección a nivel subcelular donde se genera la mayor cantidad de ERON. La melatonina juega un doble papel en las mitocondrias cerebrales, actuando como secuestrador de radicales libres a la vez que inhibe la activación de las caspasas (Suofu et al., 2017), preservando la integridad de este orgánulo (Hardeland et al., 2003) (Figura 1). En condiciones tanto fisiológicas como patológicas, la melatonina mejora la eficiencia proteica de la CTE y modula el flujo de electrones reduciendo su fuga (Acuña-Castroviejo et al., 2003). Estas dos acciones, junto con el mantenimiento de la integridad mitocondrial, protegiendo la membrana de alteraciones de permeabilidad y procesos de peroxidación lipídica (Reiter et al., 2014) o regulando el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM) (Andrabi et al., 2004) hacen de la melatonina, un valioso agente para el óptimo mantenimiento de la función mitocondrial.

Melatonina y regulación de la respuesta inflamatoria en neurodegeneración

En las enfermedades neurodegenerativas, la neuroinflamación es un factor subyacente, que también se asocia con el envejecimiento normal. La inflamación a nivel del cerebro implica una reducción en la concentración de melatonina (Hardeland, 2012;

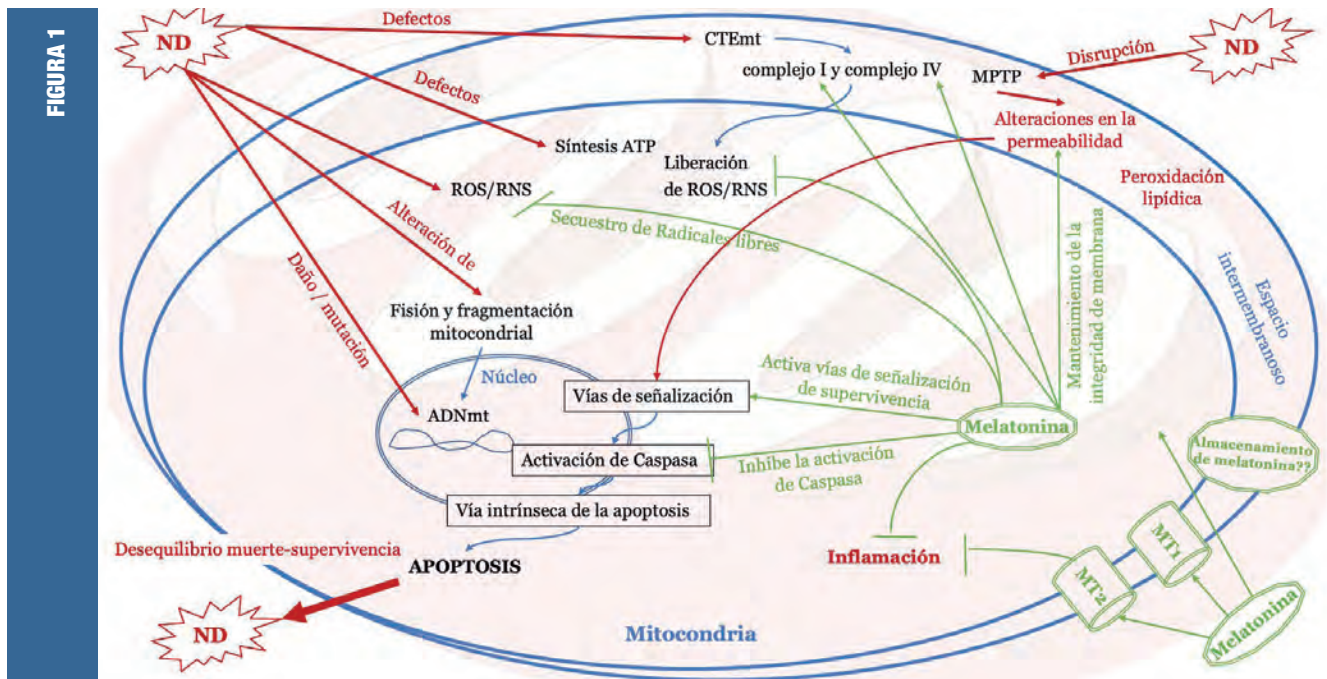


Figura 1. Mecanismos de acción de la melatonina en la mitocondria frente a la neurodegeneración (ND).

2013). Además de su acción circadiana, esta indolamina actúa como modulador un endocrino, paracrino o autocrino (Markus et al., 2013) de la respuesta inmuno-inflamatoria (Carrascal et al., 2018). Los receptores tipo toll (TRLs), expresados muchos de ellos a nivel del SNC, se activan en respuesta a la inflamación dando lugar a factores proinflamatorios (Goodall et al., 2014). La melatonina inhibe la actividad de estos receptores, regulando la respuesta inmuno-inflamatoria (Tamtaji et al., 2019). Además, las ERON activan la cascada inflamatoria (Reuter et al., 2010) Por lo tanto, la capacidad antioxidante de la melatonina puede reducir el estrés oxidativo generado, relacionado con la senescencia celular y la inflamación (Nopparat et al., 2017). Además, en modelos de ratón de la EA el tratamiento con melatonina fue capaz de reducir los marcadores inflamatorios (NF- κ B e IL-1 β), y de modular la expresión génica de genes relacionados con la inflamación, tanto en la corteza como en el hipocampo (Corpas et al., 2018). La regulación de enzimas antioxidantes en la microglía por parte de la melatonina en respuesta a la inflamación, tales como la hemo oxigenasa 1 (HO-1), la NADPH quinona oxidoreductasa-1 (NQO-1) y la γ -glutamilcisteína sintasa (γ -GCLC), preservaría el balance redox (Jumnongprakhon et al., 2015). En

este contexto, la microglía juega un papel fundamental y, más concretamente, la activación del inflamasoma (NLRP3) constituye uno de los puntos clave del inicio del proceso inflamatorio mediante la liberación de las citocinas IL-1 β e IL-18. La modulación/inhibición de NLRP3 por parte de melatonina podría erigirse como un tratamiento novedoso para inhibir procesos de inflamación en el SNC (Liu et al., 2017). En conjunto, estos resultados evidencian la capacidad de la melatonina para mitigar el ambiente inflamatorio y proteger frente a la neurodegeneración.

Cómo la melatonina modula y mejora la neurogénesis

Los eventos moleculares subyacentes a la neurodegeneración afectan a un gran número de poblaciones de células, incluyendo neuronas, astrocitos y células madre neuronales (CMNs). Las CMNs están presentes en el SNC adulto, más específicamente, en la zona subgranular (ZSG) en el giro dentado del hipocampo (GD) y la zona subventricular (ZSV) que recubren el ventrículo lateral, con potencial para generar autoreparación y a través de la proliferación, migración y diferenciación, originar nuevas poblaciones neuronales (Lledo et al., 2006). La neurogénesis en

el cerebro envejecido es un tema de enorme importancia que merece ser explorado. En este contexto, la melatonina podría ser un modulador de la neurogénesis a nivel hipocampal, induciendo un aumento significativo de la supervivencia de las células progenitoras neuronales en el giro dentado tras administrar esta indolamina (8 mg/kg i.p.) en ratones C57/BL/6 durante 14 días. Por el contrario, a los 12 meses no se observó que la melatonina indujera neurogénesis (Ramirez-Rodriguez et al., 2009). Estos hallazgos hacen que nos planteemos i) si la proliferación de células precursoras por acción de la melatonina está mediado a través de sus receptores de membrana (MT1 y MT2) acoplados a proteínas G; ii) que la melatonina actúe parcialmente a través de mecanismos dependientes de los receptores de membrana que regulan las vías de señalización pro-supervivencia en el hipocampo (Chu et al., 2016); ii) La falta de regulación neurogénica por melatonina puede deberse a una disminución en la expresión de receptores de membrana de melatonina durante el envejecimiento.

La melatonina puede promover la diferenciación y proliferación celular mediante mecanismos dependientes de sus receptores de membrana vía MEK/ERK1/2 y PI3K/Akt (Shu et al., 2016). Sin embargo, el carácter anfipático de la melatonina facilita su paso a través de todas las barreras morfofisiológicas promoviendo la diferenciación de oligodendrocitos (Ghareghani et al., 2017) así como la dendritogénesis en el hipocampo por mecanismos mediados por receptores o bien a través de la Ca^{2+} /CaMKII (Dominguez-Alonso et al., 2015).

Estudios recientes sugieren la capacidad de la melatonina para restaurar el deterioro y reducción de la memoria inducida por ácido valproico (Aranarochana et al., 2019) metotrexato (Sirichoat et al., 2019) y/o escopolamina (Chen et al., 2018). Por lo tanto, estos hallazgos apoyan el uso de esta indolamina como un adyuvante neuroterapéutico.

Una de las vías de señalización que mejora la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria, y regula la diferenciación de las CMNs en varios trastornos neuropatológicos, entre ellos la EA (Inestrosa y Varela-Nallar, 2014), EP (Singh et al., 2018) y EH (Dupont et al., 2012) es la Wnt/ β -catenina (Kalani et al., 2008). En este escenario, la melatonina ha dem-

ostrado un aumento de la expresión de b-catenina y activación de la vía Wnt/ β -catenina en las células neuronales (Jeong et al., 2014). Por lo tanto, la modulación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina a través de melatonina puede contribuir tanto a mantener la homeostasis celular, como a aliviar la neurogénesis adulta deteriorada asociada con enfermedades neurodegenerativas.

Otra estrategia clave para preservar la homeostasis neuronal sería modulando la tasa de fosforilación/desfosforilación que ocurre en etapas tempranas de la neurodegeneración (Arribas et al., 2018). Así, se ha encontrado una reducción sustancial (alrededor del 50%) en la desfosforilación de la proteína Tau, en la corteza y el hipocampo de pacientes con EA (Gong y Iqbal, 2008), donde la proteína fosfatasa 2A (PP2A), implicada en el la dinámica de citoesqueleto, el desarrollo, proliferación y muerte celular, así como en la regulación de numerosas vías de señalización, es la enzima más vulnerable. En esta línea, se ha hipotetizado recientemente que la unión directa de la melatonina a PP2A puede explicar su efecto modulador en los ciclos de fosforilación/desfosforilación (Arribas et al., 2018).

Papel de la melatonina en isquemia cerebral

Entre las principales causas de muerte a nivel mundial, el accidente cerebrovascular es la segunda y la principal causa de discapacidad (Guzik y Bushnell, 2017). Sin embargo, la prevalencia y la incidencia no son fáciles de interpretar debido a la falta de estudios globales disponibles. En cuanto al tratamiento, el accidente cerebrovascular no tiene una terapia eficaz para prevenir el daño cerebral. Se acepta que el activador tisular de plasminógeno (t-PA) reduce el daño neuronal después de un accidente cerebrovascular (Zivin et al., 1985). Sin embargo, debe administrarse inmediatamente, por su reducida ventana terapéutica (3,5 horas). Entre los procesos a los que hacer frente en las áreas de penumbra isquémica se incluyen, entre otros, la excitotoxicidad y la alteración homeostática del Ca^{2+} , el daño mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y apoptosis (Paschen, 2000; Chan, 2001; Iadecola y Alexander, 2001; Lo et al., 2005; Niizuma et al., 2010). Se han testado clínicamente varios fármacos que, desafortunadamente,

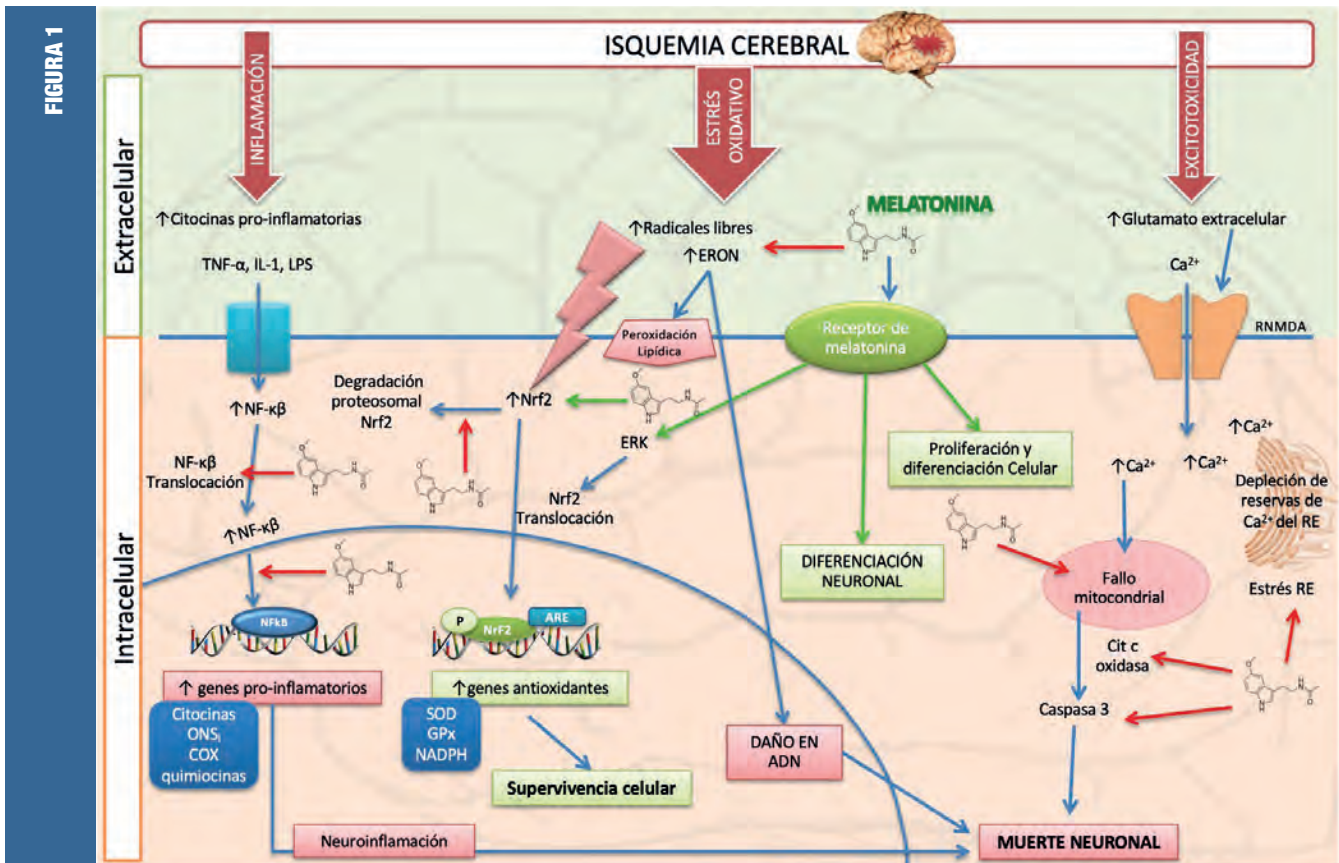


Figura 2. Representación esquemática de los principales eventos fisiopatológicos posteriores a la isquemia cerebral y dianas biológicas donde la melatonina ejerce sus efectos neuroprotectores.

sólo modulan uno o dos de estos complejos eventos patológicos relacionados con accidentes cerebrovasculares.

Como consecuencia de la edad, la glándula pineal acumula depósitos de calcio, que pueden correlacionarse con la disminución de los niveles del principal metabolito de melatonina en orina, la 6-sulfatoximetatonina (Uduma et al., 2011). En 2007, se notificó una elevada incidencia de calcificación pineal en pacientes que experimentaron un accidente cerebrovascular en comparación con sujetos sanos (Makomela, 2007). Esta observación es consistente con estudios posteriores (Kitkhuandee et al., 2014), en los que se evidenció una correlación entre calcificación pineal y hemorragia intracerebral, concluyéndose que la calcificación pineal podría representar un potencial factor de riesgo de infarto cerebral.

Una estrategia interesante para reducir el daño por isquemia cerebral se basaría en el trasplante intracerebral de células madre. En el año 2000 se real-

izó el primer ensayo clínico con células neuronales derivadas del ser humano trasplantadas cerca del área isquémica de los pacientes con accidente cerebrovascular (Kondziolka et al., 2000). Posteriormente se examinó la eficacia de la melatonina liberada en un modelo de accidente cerebrovascular isquémico agudo de oclusión de arteria cerebral media (OACM) en ratas que recibieron injertos de glándula pineal. Los resultados evidenciaron una menor asimetría motora y volumen de infarto respecto al grupo que no recibió injerto. Además, se observaron niveles más elevados de melatonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Borlongan et al., 2003). El potencial neuroterapéutico de melatonina en isquemia cerebral ha surgido fundamentalmente gracias al uso de ratas pinealectomizadas sometidas a OAMC, las cuales presentan un incremento significativo en el volumen infarto, y mayores puntuaciones de discapacidad en la evaluación neurológica (Kilic et al., 1999). La melatonina a dosis de 4 u 8 mg/kg redujo el volumen infarto en un 40% y mejoró significativamente el

déficit neurológico. La pinealectomía se asocia con una marcada reducción en los niveles circulantes de melatonina, y cuando se administra exógenamente a ratas pinealectomizadas, esta indolamina induce neuroprotección (Kilic et al., 1999).

La isquemia cerebral inicia una plétora de acciones en cascada moduladas a través de múltiples vías de señalización. Entender este complejo *status quo* molecular es perentorio con el fin de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. En este escenario, la melatonina ha surgido como un agente versátil capaz de regular un gran número de procesos fisiopatológicos implicados en la isquemia (Ramos et al., 2017) (Figura 2).

En el abordaje de estudios preclínicos, el diseño experimental es un punto crítico para obtener datos sólidos que sean trasladables a seres humanos. La selección de la dosis, la vía de administración, el tiempo, así como el modelo animal de elección tienen una importancia capital. En este sentido, es significativo el uso de ratones C57BL-6J (Kilic et al., 2013). Esta cepa tiene un déficit en la producción endógena de melatonina (Kasahara et al., 2010). Si bien esto puede limitar la traslación a los seres humanos, proporciona un escenario más similar a lo observable en seres humanos de avanzada edad con una exigua producción de melatonina (Waller et al., 2016). Asimismo, las dosis experimentales no sólo deben extrapolarse mediante una simple conversión de peso corporal a una dosis equivalente humana (DEH), el área de la superficie corporal (ASC) también debe utilizarse como método de normalización (Reagan-Shaw et al., 2008).

En los últimos años, muchos científicos han dedicado sus esfuerzos a investigar los mecanismos moleculares para detener el comienzo y la progresión de la cascada isquémica. La melatonina tiene una amplia variedad de acciones conocidas como secuestradora de radicales libres, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, neuromoduladoras y efectos antiexcitotóxicos. También ha emergido como un modulador versátil y eficiente de múltiples vías de señalización implicadas en el daño del tejido neuronal. En este artículo, hemos tratado de proporcionar una visión general de la complejidad de los mecanismos mole-

culares y celulares involucrados en la neurodegeneración. La primera pregunta a responder sobre este asunto debe ser la causa o causas de la neurodegeneración, que sin embargo todavía, a día de hoy, no se han elucidado. Además, los tratamientos disponibles sólo alivian los síntomas o dificultan la progresión de la enfermedad. En este sentido, el perfil farmacológico de la melatonina, caracterizado por su baja toxicidad y alta eficacia, podría facilitar su administración en trastornos neurodegenerativos. A la vista de todas estas observaciones, es imprescindible que se desarrollen ensayos clínicos más ambiciosos para determinar la eficacia de la terapia melatoninérica en patologías neurodegenerativas.

Referencias

1. Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Leon, J., Carazo, A., Khaldy, H., 2003. Mitochondrial regulation by melatonin and its metabolites. *Adv Exp Med Biol* 527, 549-557.
2. Acuña-Castroviejo, D., Martin, M., Macias, M., Escames, G., Leon, J., Khaldy, H., Reiter, R.J., 2001. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J Pineal Res* 30, 65-74.
3. Alzheimer's, A., 2015. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 11, 332-384.
4. Andersen, L.P., Gogenur, I., Rosenberg, J., Reiter, R.J., 2016. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 36, 169-175.
5. Andrabi, S.A., Sayeed, I., Siemen, D., Wolf, G., Horn, T.F., 2004. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. *FASEB J* 18, 869-871.
6. Angelova, P.R., Abramov, A.Y., 2018. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett* 592, 692-702.
7. Aranarochana, A., Chaisawang, P., Sirichoat, A., Pannangrong, W., Wigmore, P., Welbat, J.U., 2019. Protective effects of melatonin against valproic acid-induced memory impairments and reductions in adult rat hippocampal neurogenesis. *Neuroscience*.
8. Arribas, R.L., Romero, A., Egea, J., de Los Rios, C., 2018. Modulation of serine/threonine phosphatases by melatonin: therapeutic approaches in neurodegenerative diseases. *Br J Pharmacol* 175, 3220-3229.
9. Bano, D., Ankarcrona, M., 2018. Beyond the critical point: An overview of excitotoxicity, calcium overload and the downstream consequences. *Neurosci Lett* 663, 79-85.
10. Borlongan, C.V., Sumaya, I., Moss, D., Kumazaki, M., Sakurai, T., Hida, H., Nishino, H., 2003. Melatonin-secreting pineal gland: a novel tissue source for neural transplantation therapy in stroke. *Cell Transplant* 12, 225-234.
11. Carrascal, L., Nunez-Abades, P., Ayala, A., Cano, M., 2018. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des* 24, 1563-1588.
12. Chan, P.H., 2001. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 21, 2-14.
13. Chen, B.H., Ahn, J.H., Park, J.H., Choi, S.Y., Lee, Y.L., Kang, I.J., Hwang, I.K., Lee, T.K., Shin, B.N., Lee, J.C., Hong, S., Jeon, Y.H., Shin, M.C., Cho, J.H., Won, M.H., Lee, Y.J., 2018. Effects of Scopolamine and Melatonin Cotreatment on Cognition, Neuronal Damage, and Neurogenesis in the Mouse Dentate Gyrus. *Neurochem Res* 43, 600-608.
14. Chu, J., Tu, Y., Chen, J., Tan, D., Liu, X., Pi, R., 2016. Effects of melatonin and its analogues on neural stem cells. *Mol Cell Endocrinol* 420, 169-179.
15. Corpas, R., Grinan-Ferre, C., Palomera-Avalos, V., Porquet, D., Garcia de Frutos, P., Franciscato Cozolino, S.M., Rodriguez-Farre, E., Pallas, M., Sanfeliu, C., Cardoso, B.R., 2018. Melatonin induces mechanisms of brain resilience against neurodegeneration. *J Pineal Res* 65, e12515.
16. Dominguez-Alonso, A., Valdes-Tovar, M., Solis-Chagoyan, H., Benitez-King, G., 2015. Melatonin stimulates dendrite formation and complexity in the hilar zone of the rat hippocampus: participation of the Ca⁺⁺/Calmodulin complex. *Int J Mol Sci* 16, 1907-1927.
17. Dupont, P., Besson, M.T., Devaux, J., Lievens, J.C., 2012. Reducing canonical Wnt/Wingless signaling pathway confers protection against mutant Huntingtin toxicity in *Drosophila*. *Neurobiol Dis* 47, 237-247.
18. Fakhoury, M., 2016. Immune-mediated processes in neurodegeneration: where do we stand? *J Neurol* 263, 1683-1701.
19. Ghareghani, M., Sadeghi, H., Zibara, K., Danaei, N., Azari, H., Ghanbari, A., 2017. Melatonin Increases Oligodendrocyte Differentiation in Cultured Neural Stem Cells. *Cell Mol Neurobiol* 37, 1319-1324.
20. Glaser, T., Arnaud Sampaio, V.F., Lameu, C., Ulrich, H., 2018. Calcium signalling: A common target in neurological disorders and neurogenesis. *Semin Cell Dev Biol*.
21. Golpich, M., Amini, E., Mohamed, Z., Azman Ali, R., Mohamed Ibrahim, N., Ahmadiani, A., 2017. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 23, 5-22.
22. Gong, C.X., Iqbal, K., 2008. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Curr Med Chem* 15, 2321-2328.
23. Goodall, K.J., Poon, I.K., Phipps, S., Hulett, M.D., 2014. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One* 9, e109596.
24. Guzik, A., Bushnell, C., 2017. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis)* 23, 15-39.
25. Hardeland, R., 2012. Melatonin in aging and disease -multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis* 3, 194-225.
26. Hardeland, R., 2013. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in anti-aging mechanisms. *J Pineal Res* 55, 325-356.
27. Hardeland, R., 2014. Melatonin, noncoding RNAs, messenger RNA stability and epigenetics--evidence, hints, gaps and perspectives. *Int J Mol Sci* 15, 18221-18252.
28. Hardeland, R., 2018. Melatonin and inflammation--Story of a double-edged blade. *J Pineal Res* 65, e12525.
29. Hardeland, R., Cardinali, D.P., Brown, G.M., Pandi-Perumal, S.R., 2015. Melatonin and brain inflammation. *Prog Neurobiol* 127-128, 46-63.

30. Hardeland, R., Coto-Montes, A., Poeggeler, B., 2003. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int* 20, 921-962.
31. Iadecola, C., Alexander, M., 2001. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol* 14, 89-94.
32. Inestrosa, N.C., Varela-Nallar, L., 2014. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease. *J Mol Cell Biol* 6, 64-74.
33. Jeong, J.K., Lee, J.H., Moon, J.H., Lee, Y.J., Park, S.Y., 2014. Melatonin-mediated beta-catenin activation protects neuron cells against prion protein-induced neurotoxicity. *J Pineal Res* 57, 427-434.
34. Jumnongprakhon, P., Govitrapong, P., Tocharus, C., Pinkaew, D., Tocharus, J., 2015. Melatonin Protects Methamphetamine-Induced Neuroinflammation Through NF-kappaB and Nrf2 Pathways in Glioma Cell Line. *Neurochem Res* 40, 1448-1456.
35. Kalani, M.Y., Cheshier, S.H., Cord, B.J., Bababegy, S.R., Vogel, H., Weissman, I.L., Palmer, T.D., Nusse, R., 2008. Wnt-mediated self-renewal of neural stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 16970-16975.
36. Kasahara, T., Abe, K., Mekada, K., Yoshiki, A., Kato, T., 2010. Genetic variation of melatonin productivity in laboratory mice under domestication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6412-6417.
37. Kilic, E., Ozdemir, Y.G., Bolay, H., Kelestimur, H., Dalkara, T., 1999. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19, 511-516.
38. Kilic, U., Yilmaz, B., Reiter, R.J., Yuksel, A., Kilic, E., 2013. Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience* 237, 268-276.
39. Kitkhandee, A., Sawanyawisuth, K., Johns, N.P., Kanpittaya, J., Johns, J., 2014. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23, 249-253.
40. Klaips, C.L., Jayaraj, G.G., Hartl, F.U., 2018. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol* 217, 51-63.
41. Kondziolka, D., Wechsler, L., Goldstein, S., Meltzer, C., Thulborn, K.R., Gebel, J., Jannetta, P., DeCesare, S., Elder, E.M., McGrogan, M., Reitman, M.A., Bynum, L., 2000. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 55, 565-569.
42. Liu, J., Clough, S.J., Hutchinson, A.J., Adamah-Biasi, E.B., Popovska-Gorevski, M., Dubocovich, M.L., 2016. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 56, 361-383.
43. Liu, Z., Gan, L., Xu, Y., Luo, D., Ren, Q., Wu, S., Sun, C., 2017. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF-kappaB/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J Pineal Res* 63.
44. Lledo, P.M., Alonso, M., Grubb, M.S., 2006. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7, 179-193.
45. Lo, E.H., Moskowitz, M.A., Jacobs, T.P., 2005. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke* 36, 189-192.
46. Logan, R.W., McClung, C.A., 2019. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 20, 49-65.
47. Makomela, N.M., 2007. [Elements of system semiotics of the brain and head with cranial vessels of patients with stroke and with risk of stroke development]. *Lik Sprava*, 47-50.
48. Markus, R.P., Cecon, E., Pires-Lapa, M.A., 2013. Immune-pineal axis: nuclear factor kappaB (NF-kB) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci* 14, 10979-10997.
49. Menendez-Pelaez, A., Reiter, R.J., 1993. Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization. *J Pineal Res* 15, 59-69.
50. Menzies, F.M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C.F., Andrews, S.P., Ashkenazi, A., Fullgrabe, J., Jackson, A., Jimenez Sanchez, M., Karabiyik, C., Licitra, F., Lopez Ramirez, A., Pavel, M., Puri, C., Renna, M., Ricketts, T., Schlotawa, L., Vicinanza, M., Won, H., Zhu, Y., Skidmore, J., Rubinsztein, D.C., 2017. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* 93, 1015-1034.
51. Nichols, M.R., St-Pierre, M.K., Wendeln, A.C., Makoni, N.J., Gouwens, L.K., Garrad, E.C., Sohrabi, M., Neher, J.J., Tremblay, M.E., Combs, C.K., 2019. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration. *J Neurochem*.
52. Niizuma, K., Yoshioka, H., Chen, H., Kim, G.S., Jung, J.E., Katsu, M., Okami, N., Chan, P.H., 2010. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta* 1802, 92-99.
53. Nopparat, C., Chantadol, V., Permpoonputtana, K., Govitrapong, P., 2017. The anti-inflammatory effect of melatonin in SH-SY5Y neuroblastoma cells exposed to sublethal dose of hydrogen peroxide. *Mech Ageing Dev* 164, 49-60.
54. Paschen, W., 2000. Role of calcium in neuronal cell injury: which subcellular compartment is involved? *Brain Res Bull* 53, 409-413.
55. Przedborski, S., Vila, M., Jackson-Lewis, V., 2003. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest* 111, 3-10.
56. Raikhlina, N.T., Kvetnoy, I.M., Tolkachev, V.N., 1975. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. *Nature* 255, 344-345.
57. Ramirez-Rodriguez, G., Klempin, F., Babu, H., Benitez-King, G., Kempermann, G., 2009. Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of adult mice. *Neuropsychopharmacology*

- 34, 2180-2191.
58. Ramos, E., Patino, P., Reiter, R.J., Gil-Martin, E., Marco-Contelles, J., Parada, E., de Los Rios, C., Romero, A., Egea, J., 2017. Ischemic brain injury: New insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med* 104, 32-53.
 59. Reagan-Shaw, S., Nihal, M., Ahmad, N., 2008. Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb j* 22, 659-661.
 60. Reiter, R.J., Rosales-Corral, S., Tan, D.X., Jou, M.J., Galano, A., Xu, B., 2017. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci* 74, 3863-3881.
 61. Reiter, R.J., Tan, D.X., Galano, A., 2014. Melatonin reduces lipid peroxidation and membrane viscosity. *Front Physiol* 5, 377.
 62. Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 49, 1603-1616.
 63. Rodriguez, C., Mayo, J.C., Sainz, R.M., Antolin, I., Herrera, F., Martin, V., Reiter, R.J., 2004. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 36, 1-9.
 64. Ruiz, M., Begou, M., Launay, N., Ranea-Robles, P., Bianchi, P., Lopez-Erauskin, J., Morato, L., Guilera, C., Petit, B., Vaurs-Barriere, C., Gueret-Gonthier, C., Bonnet-Dupeyron, M.N., Fourcade, S., Auwerx, J., Boespflug-Tanguy, O., Pujol, A., 2018. Oxidative stress and mitochondrial dynamics malfunction are linked in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Pathol* 28, 611-630.
 65. Shu, T., Wu, T., Pang, M., Liu, C., Wang, X., Wang, J., Liu, B., Rong, L., 2016. Effects and mechanisms of melatonin on neural differentiation of induced pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 474, 566-571.
 66. Singh, S., Mishra, A., Bharti, S., Tiwari, V., Singh, J., Parul, Shukla, S., 2018. Glycogen Synthase Kinase-3beta Regulates Equilibrium Between Neurogenesis and Gliogenesis in Rat Model of Parkinson's Disease: a Crosstalk with Wnt and Notch Signaling. *Mol Neurobiol* 55, 6500-6517.
 67. Sirichoat, A., Krutsri, S., Suwannakot, K., Arana-rochana, A., Chaisawang, P., Pannangrong, W., Wigmore, P., Welbat, J.U., 2019. Melatonin protects against methotrexate-induced memory deficit and hippocampal neurogenesis impairment in a rat model. *Biochem Pharmacol* 163, 225-233.
 68. Suofu, Y., Li, W., Jean-Alphonse, F.G., Jia, J., Khattar, N.K., Li, J., Baranov, S.V., Leronni, D., Mihalik, A.C., He, Y., Cecon, E., Wehbi, V.L., Kim, J., Heath, B.E., Baranova, O.V., Wang, X., Gable, M.J., Kretz, E.S., Di Benedetto, G., Lezon, T.R., Ferrando, L.M., Larkin, T.M., Sullivan, M., Yablonska, S., Wang, J., Minnigh, M.B., Guillaumet, G., Suzenet, F., Richardson, R.M., Poloyac, S.M., Stolz, D.B., Jockers, R., Witt-Enderby, P.A., Carlisle, D.L., Vilardaga, J.P., Friedlander, R.M., 2017. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, E7997-e8006.
 69. Tamtaji, O.R., Mobini, M., Reiter, R.J., Azami, A., Gholami, M.S., Asemi, Z., 2019. Melatonin, a toll-like receptor inhibitor: Current status and future perspectives. *J Cell Physiol* 234, 7788-7795.
 70. Tan, D.X., Manchester, L.C., Liu, X., Rosales-Corral, S.A., Acuna-Castroviejo, D., Reiter, R.J., 2013. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J Pineal Res* 54, 127-138.
 71. Tan, D.X., Xu, B., Zhou, X., Reiter, R.J., 2018. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* 23.
 72. Uduma, F.U., Fokam, P., Okere, P.C.N., Motah, M., 2011. Incidence of physiological pineal gland and choroid plexus calcifications in cranio-cerebral computed tomograms in Douala, Cameroon. *Global Journal of Medical Research* 11, 5-11.
 73. Venegas, C., Garcia, J.A., Escames, G., Ortiz, F., Lopez, A., Doerrier, C., Garcia-Corzo, L., Lopez, L.C., Reiter, R.J., Acuna-Castroviejo, D., 2012. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res* 52, 217-227.
 74. Waldhauser, F., Kovacs, J., Reiter, E., 1998. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 33, 759-772.
 75. Waller, K.L., Mortensen, E.L., Avlund, K., Fagerlund, B., Lauritzen, M., Gammeltoft, S., Jennum, P., 2016. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nat Sci Sleep* 8, 47-53.
 76. Wang, Y., Mandelkow, E., 2016. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci* 17, 5-21.
 77. Wongprayoon, P., Govitrapong, P., 2017. Melatonin as a mitochondrial protector in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 74, 3999-4014.
 78. Zhao, X.Y., Lu, M.H., Yuan, D.J., Xu, D.E., Yao, P.P., Ji, W.L., Chen, H., Liu, W.L., Yan, C.X., Xia, Y.Y., Li, S., Tao, J., Ma, Q.H., 2019. Mitochondrial Dysfunction in Neural Injury. *Front Neurosci* 13, 30.
 79. Zivin, J.A., Fisher, M., DeGirolami, U., Hemenway, C.C., Stashak, J.A., 1985. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science* 230, 1289-1292.

Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes

María Pardo Corral.

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Princesa.

Summary

This article tries to carry out a descriptive sweep on the antipsychotic lurasidone, taking advantage of its recent indication in Spain in the adolescent population (from the age of 13 with a diagnosis of schizophrenia) last October 2020. Within the group of antipsychotics, we place it in the atypical, with the difference for the rest of their group of presenting high antagonist affinity for 5HT-7 serotonin receptors and moderate affinity as a partial 5HT-1A agonist. Clinically, these differences have been related to beneficial effects on mood and anxiety, improving the negative symptoms of the disease and less cognitive impairment. Currently, we have available oral tablets of 18.5 mg, 37 mg, and 74 mg on the market. According to a committee of experts, with few exceptions, we would start with a dose of 37 mg/day and double if we have not achieved the desired effect in two weeks. There is an indication for dose adjustment in kidney and liver failure, starting with the lowest dose available on the market. With good tolerability and neutral effects in terms of glycemic and lipid profile, unlike other antipsychotics, it is currently one of the most prescribed antipsychotics worldwide.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Hablamos en este artículo sobre la lurasidona, un fármaco antipsicótico de reciente autorización, aunque patentado en 2003.

Actualmente, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está autorizado para adultos con diagnóstico de esquizofrenia (desde el año 2013), y adolescentes a partir de 13 años con diagnóstico de esquizofrenia (desde octubre de 2020).

Por la Food and Drug Administration (FDA) está aprobado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años, y para depresión bipolar en adultos y población infanto juvenil a partir de 10 años.

¿Pero de qué estamos hablando?

Estamos hablando de un medicamento que se engloba dentro de los antipsicóticos atípicos, también llamados de segunda generación o antagonistas de serotonina-dopamina.

Como ya sabemos, los antipsicóticos de primera generación tienen el cometido principal de bloquear los receptores dopaminérgicos D2, mientras que los de segunda generación tienen la característica de antagonizar además, los receptores de serotonina 5HT-2. Confiriéndoles el antagonismo de estos últimos receptores, el beneficio principal de asociarse con menor sintomatología extrapiramidal.

¿Y qué lo hace especial?

La diferencia con otros antipsicóticos atípicos, se encuentra en su elevada afinidad en antagonizar los receptores de serotonina 5HT-7.

Además, presenta una afinidad moderada como agonista parcial de los receptores de serotonina 5HT-1A. Y adicionalmente, una afinidad muy baja, casi nula, por receptores histamínicos y muscarínicos.

¿Qué significado le podemos dar a esto a nivel clínico?

Como ya sabemos, se cree que el efecto antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 es el que reduce los síntomas positivos de la psicosis, a través de la disminución de dopamina en el área A10 correspondiente a las vías mesolímbicas.

Por otro lado, el bloqueo de receptores de serotonina 5HT-2A, estimula la liberación de dopamina en el estriado, lo que reduce los síntomas extrapiramidales.

Esta liberación de dopamina también se produce en las vías mesocorticales, combatiendo la hipoactividad dopaminérgica prefrontal que presentan las personas con esquizofrenia. De este modo, se aminoran

los síntomas negativos como la abulia y el empobrecimiento afectivo, siendo considerado un fármaco pro-cognitivo.

Como ya había comentado, presenta agonismo parcial en los de serotonina 5HT-1A, lo que se relaciona con mejoría en el estado de ánimo y en la ansiedad. Al ser agonista parcial, se cree que en situaciones de baja actividad serotoninérgica, actuaría como agonista con un perfil antidepressivo.

El agonismo parcial en los receptores de serotonina 5HT-1A, unido al antagonismo por los receptores 5HT-7 ha sido determinado como relevante, en estudios experimentales en ratones, en la mejoría del aprendizaje inverso, un tipo de función ejecutiva, que depende de la función cortical prefrontal y que se ve afectado en el modelo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia (1).

Y por último al no tener acciones potentes sobre receptores dopaminérgicos D1, muscarínicos M1 e histamínicos H1, tendríamos un menor aumento de peso y una menor somnolencia secundaria.

¿Qué hay de sus propiedades farmacocinéticas? (2)

Sabemos que tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, y niveles plasmáticos máximos 1-3 horas tras la toma.

Actualmente en el mercado, tenemos disponible comprimidos orales de 18,5 mg, 37 mg y 74 mg. Según comité de expertos, salvo determinadas excepciones, comenzaríamos con la dosis intermedia de 37 mg/día, y subiríamos al doble si en un plazo de dos semanas tomando esta dosis no hemos alcanzado la efectividad deseada. En esta circunstancia, continuaríamos subiendo dosis progresivamente cada dos semanas, hasta la dosis máxima recomendada, que es, salvo excepciones, de 148 mg/día.

Lurasidona sufre metabolismo a nivel hepático, mediado principalmente por el citocromo P450 3A4, por lo que estaría contraindicado administrarlo con inhibidores potentes de este citocromo como ketoconazol, eritromicina o claritomicina, así como con activadores potentes del mismo, por ejemplo, la rifampicina o la carbamazepina.

En insuficiencia renal o hepática, no está contraindicado su uso, pero sí indicado el ajuste de dosis. En estos pacientes comenzaríamos con la dosis menor disponible en mercado, 18,5 mg/día, y la dosis máxima recomendada sería inferior a la máxima estándar; en el caso de insuficiencia renal moderada o severa se recomienda dosis máximas diarias de 74 mg, y en el de insuficiencia hepática moderada o grave, de 37 mg.

Se administra una dosis única al día, y su absorción es total con alimentos. Además, se ha visto que la toma única nocturna tiene menos efectos adversos de acatisia y somnolencia diurna.

¿Se tolera bien, o tiene muchos efectos secundarios?(2)

La tolerabilidad es, en general, muy buena, con efectos neutros para el metabolismo lipídico y glucémico. Además, se considera neutro en cuanto al control de peso a largo plazo. Y actualmente se cree, que es el único antipsicótico atípico que no alarga la fracción QT del electrocardiograma.

Los principales efectos informados en pacientes con esquizofrenia fueron cefalea (no dependiente de la dosis), acatisia (dependiente de la dosis), náuseas (no dependiente de la dosis), e insomnio y somnolencia (dependiente de la dosis).

En resumen...

Hemos descrito de manera breve y concisa, un nuevo antipsicótico indicado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años. De suma relevancia en esta población, cuya indicación ha sido aprobada hace pocos meses. Con un perfil receptorial peculiar respecto al resto de su grupo, y del que se esperan prometedores resultados en dos aspectos fundamentales; por un lado, en la mejoría de los síntomas negativos de la enfermedad esquizofrénica, y por otro, en la adherencia al tratamiento, ligada como ya sabemos a los efectos secundarios en este grupo de fármacos. En los estudios realizados hasta la fecha (3,4), y como ya hemos citado, su abanico de efectos adversos, parece ser insignificante en aspectos tan relevantes para el paciente como la esfera sexual, o para el clínico, como el metabolismo lipídico.

Sin embargo, cabe recordar que la elección del antipsicótico, siempre debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas y las preferencias de pacientes, cuidadores y médicos.

Bibliografía

1. Rajagopal L, Massey BW, Michael E, Meltzer HY. Serotonin (5-HT)_{1A} receptor agonism and 5-HT₇ receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine-induced deficit in executive functioning in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Feb;233 (4): 649-60.
2. Javed A, Arthur H, Curtis L et al. Orientación práctica sobre el uso de lurasidona para el tratamiento de adultos con esquizofrenia. *NeuroTher* 2019; 8: 215-30. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0138-z>.
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episodes chizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394: 939-51.
4. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77.

Aplicación de la farmacogenética en Psiquiatría: depresión resistente a tratamiento

Antía Gómez Fernández.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

Introducción

En la última década, se han realizado investigaciones farmacogenéticas en diferentes campos. Sin embargo, la aplicación de los hallazgos farmacogenéticos a la práctica clínica no ha sido tan rápida como sería deseable. En este caso clínico, se examina la situación actual de la aplicación clínica de la farmacogenética en el ámbito concreto de los tratamientos psiquiátricos.

Caso clínico

Una mujer de 43 años diagnosticada de trastorno depresivo mayor, presentó su primer episodio depresivo en 2004, durante el período de posparto, y logró una aparente recuperación clínica sin consulta médica. En 2007, visitó a su médico por síntomas de ansiedad y comenzó un tratamiento con paroxetina, que interrumpió después de tres días debido a los efectos sedantes. Ese mismo año, fue admitida en una unidad psiquiátrica de agudos, debido a un trastorno depresivo grave con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo. Fue tratada con venlafaxina 300 mg/día y quetiapina 150 mg/día, pero no logró una remisión completa. Dos años más tarde, en 2009, volvió a ingresar en la unidad de agudos y en el hospital de día por una grave recaída depresiva, y se sometió a un tratamiento con terapia electroconvulsiva (que se interrumpió debido a los graves efectos cognitivos). Posteriormente, se le hizo un seguimiento ambulatorio y se aplicaron diferentes estrategias farmacológicas sin éxito. Finalmente, logró la remisión de los síntomas psicóticos y una mejoría parcial durante el tratamiento con lamotrigina 350 mg/día y aripiprazol 20 mg/día, pero no logró una recuperación completa.

Un factor clave en la gestión clínica de este caso ha sido la dificultad para mantener el cumplimiento terapéutico y optimizar la dosis, debido a los efectos secundarios tales como aumento de peso y somnolencia (quetiapina, clomipramina), efectos secundarios gastrointestinales (bupropión, duloxe-

tina), hematomas (fluoxetina), temblor distal (metilfenidato), acatisia (paliperidona) y posible distonía esofágica (aripiprazol 30 mg/día que remitía cuando se reducía a 20 mg/día).

Pruebas farmacogenéticas: En febrero de 2015, la paciente se sometió a un test farmacogenético, cuyos resultados revelaron que tenía un genotipo compatible con un metabolismo intermedio para la enzima CYP2D6. Esto indica una posible explicación a los problemas de tolerabilidad y los efectos secundarios de muchos de los antidepresivos y antipsicóticos utilizados. Por otra parte, la prueba puso de manifiesto la posibilidad de una respuesta favorable y la baja probabilidad de que se produzcan efectos secundarios con el escitalopram, ya que los resultados indicaron la presencia de una variante genética en el gen ABCB1, asociada a una mayor probabilidad de respuesta positiva a este tratamiento. Además, el escitalopram se metaboliza principalmente por la vía del CYP2C19, es un sustrato menor del CYP2D6 y su principal metabolito activo se metaboliza sólo parcialmente por el CYP2D6, por lo que sería menos probable que presentara problemas de tolerabilidad. La prueba también indicó una mayor probabilidad de respuesta favorable a la lamotrigina, porque la paciente no es portadora de una variante genética en el ABCB1 asociada con la resistencia a varios estabilizadores del estado de ánimo en pacientes adultos polimedica-

A partir de octubre de 2014, la paciente ha sido tratada con escitalopram 10 mg/día y, teniendo

en cuenta los resultados de la prueba, se decidió optimizar la dosis hasta 20 mg/día. Se mantuvo la dosis de lamotrigina 350 mg/día, mientras que la dosis de aripiprazol se redujo para minimizar los efectos secundarios, ya que este fármaco se metaboliza principalmente por la vía del CYP2D6. Se evaluó a la paciente con frecuencia sin que presentara una exacerbación de los síntomas psicóticos.

Después de 3 meses de seguir las recomendaciones, la paciente obtuvo una puntuación mucho mejor en la escala de Impresión Global de Mejora del Paciente (CGI-I). Además, los efectos secundarios fueron evaluados con el cuestionario FIBSER (que revisa la frecuencia, la intensidad y la carga de los efectos secundarios). En la evaluación inicial, la paciente mostró efectos secundarios con una frecuencia del 50%, una intensidad de 4 de 6, y presentó muchas limitaciones en relación con ellos. Sin embargo, después de 3 meses, los efectos adversos estuvieron presentes sólo el 10% del tiempo, con una intensidad de 0 de cada 6.

Discusión y conclusión

En este caso clínico, los resultados del test farmacogenético permitieron identificar un tratamiento óptimo con una menor probabilidad de efectos secundarios, en una paciente que había presentado un gran historial de efectos adversos de la mayoría de los medicamentos probados. Específicamente, los resultados de la prueba condujeron a un aumento de la dosis de escitalopram, algo que no se había hecho anteriormente debido al historial de baja tolerancia de la paciente a medicamentos psiquiátricos. También condujo a una disminución de la dosis de aripiprazol, lo que mejoró la tolerabilidad sin exacerbar los síntomas psicóticos.

Por tanto, el resultado de la prueba será útil en el futuro para el tratamiento y ajuste de dosis de esta paciente. Teniendo en cuenta que el escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6 y que la paciente tiene una función de este citocromo intermedio, es necesario tener precaución, especialmente, si se combina con otros medicamentos de rango terapéutico estrecho que son metabolizados por esta enzima. Si fuera necesaria una combinación, debería considerarse un ajuste de la dosis.

Probablemente, en este caso, si la prueba farmacogenética se hubiera realizado en una etapa temprana, habría sido posible optimizar el tratamiento desde el principio, de modo que se hubiera podido reducir el riesgo de progresión a una enfermedad crónica y evitar síntomas residuales.

Recordamos nuevamente que en la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos, como CYP2D6, CYP2C19 y ABCB1 comentados en este caso, entre otros.

Bibliografía

1. Aguilar E, Monreal JA, Palao DJ. Pharmacogenetics in psychiatry: Clinical case of resistant depression and a previous history of multiple adverse effects. *Actas Esp Psiquiatr.* 2017; 45: 303-6.

‘Refranes y otras paremias’

por **Francisco Sala**

Refranes, proverbios, sentencias, adagios, aforismos, máximas, paremias... Todas ellas palabras con las que nos referimos a frases o dichos que se repiten de forma invariable, y que expresan ideas consideradas correctas por la mayoría de las personas. En dichas frases podemos hallar distintos matices, y así las tenemos más o menos cultas o vulgares, doctrinales o festivas, severas o graciosas, científicas, artísticas, históricas o morales, breves o largas...

Lo que todo
lo cura, no
cura nada

En general, gracias a su brevedad y a su naturaleza musical pegadiza, en muchos casos debida a la rima, son fáciles de retener, y por lo tanto un recurso muy utilizado en la transmisión de ideas y conocimientos, especialmente si es oral. La medicina y la terapéutica no han sido ajenas a ellas a lo largo de muchos siglos de historia, empezando por los “Aforismos” de Hipócrates (1), en los que el sabio de Cos generaliza sus observaciones con un estilo grave y exacto, sencillo pero elegante. A estos aforismos se fueron añadiendo sentencias galénicas y reglas avicénicas, y junto a falsas creencias y supersticiones, dieron origen a un número considerable de refranes (llamémoslos así en conjunto), sujeto de estudio de la denominada paremiología médica.

Existen varias fuentes prestigiosas de refranes médicos, pero vamos a destacar y recomendar expresamente dos; entre sus virtudes también está la de ser recientes. Disponemos de la extensa obra de José y José María de Jaime que recoge, muy bien documentados y clasificados, más de once mil refranes de Medicina, Farmacia y Veterinaria en lenguas hispánicas (2). Por otra parte, tenemos el atractivo libro de Baños y Guardiola, frecuentes colaboradores de AFT, con cientos de refranes relacionados con el dolor, convenientemente agrupados y glosados (3). En este artículo nos limitaremos a comentar brevemente unos pocos refranes

entre aquellos que contienen algún elemento terapéutico o farmacológico.

En general, los refraneros suelen ser bastante triunfalistas en cuanto a virtudes curativas atribuidas a los remedios, especialmente las hierbas. Así tenemos: “*Aceite y romero frito, bálsamo bendito*”, “*Amb el setge, no cal metge*” (con la escrofularia no hace falta médico), “*El orégano todo mal quita*”, “*La salvia, salva*”. Una construcción exitosa es: “*Una manzana cada día, el médico te ahorraría*”, en la que se puede cambiar la palabra *manzana* por la panacea potencial; por ejemplo, la naranja o, más recientemente, la aspirina (4). Esto último hace alusión a las propiedades profilácticas del ácido acetilsalicílico en el cáncer de colon y, sobre todo, en las enfermedades cardiovasculares. En la farmacopea actual, lo que más se acercaría a la categoría de panacea sería el propranolol y sus congéneres, los bloqueantes beta-adrenérgicos, que, por cierto, se prestan con facilidad a la rima. Así tenemos, por ejemplo: “*Beta-bloqueante, cura tanto hormiga como elefante*”, referido a la amplia eficacia y variedad de sus indicaciones, o “*Beta-bloqueantes, hasta contraindicados son interesantes*”, aludiendo a su uso terapéutico en la insuficiencia cardíaca, uno de sus efectos adversos y contraindicación absoluta hasta hace unas décadas.

La contradicción tampoco está ausente en el refranero; como se suele decir también: “*Hay*

Variar
remedios sin
causa
interesante, al
médico
gradúa de
ignorante

refranes para todo”, así que también merece la pena recordar algunos de los que podemos denominar refranes “anti-panaceas”: “*Lo que todo lo cura, no cura nada*” y “*Curar a todos con un mismo unguento, es loco pensamiento*”; lo que trae como consecuencia: “*Enfermedades graves, no se curan con paños calientes ni con jarabes*”, o el consabido “*A grandes males, grandes remedios*” derivados ambos del hipocrático “*A enfermedades extremas, remedios heroicos, excelentes y bien administrados*”, que evidentemente no debemos confundir con una simple cuestión de cantidad, como en el engañoso y erróneo “*A grandes dolores aspirinas gigantes*”. Lo importante pues es el buen criterio en la elección tanto del medicamento como de la dosis, porque “*Variar remedios sin causa interesante, al médico gradúa de ignorante*”.

Si queremos elegir el remedio adecuado a cada situación, aquí tenemos un pequeño recetario condensado: “*Estudiante que a estudiar medicina vienes, los principales medicamentos en la letanía los tienes: la quina, auxilium cristianorum; el opio, consolatrix afflictorum; el mercurio, refugium peccatorum*”. La traducción de las palabras en latín es sencilla en esta sentencia que se atribuye al Profesor Benito Hernando, catedrático de Terapéutica de la Universidad Central. En ella se hace referencia al mercurio, entonces único tratamiento frente a la sífilis, paradigma de enfermedad de transmisión sexual (ETS) y, en aquellos tiempos (finales de siglo XIX), asociada a actividades pecaminosas.

El mismo mensaje terapéutico, aunque algo más mitológico y, sin duda, más sombrío, está presente en el refrán: “*Una noche con Venus, toda una vida con Mercurio*”. Aquí, además de la conocida indicación del mercurio para tratar la sífilis, se hacía alusión a la falta de un remedio curativo definitivo... por supuesto antes de que “*toda una vida con mercurio*” diera paso jubiloso a “*una única inyección de penicilina G benzatina*”. Y sin salir de las ETS, algo análogo sucedió unos años después con la llegada del antivírico aciclovir, que convirtió en falso el adagio “*La diferencia entre el amor eterno y el herpes genital es que el herpes es para toda la vida*”.

Volviendo a nuestros días nos encontramos con fármacos que, sin aspirar a ser panaceas, gozan de un amplio y bien merecido prestigio. Así se recoge en el refrán “*Si la arritmia te acollona, dale amiodarona; y si no sabes lo que ex, dale Trangorex®*” (5), en que se alude al amplio espectro y la gran eficacia clínica de este antiarrítmico bloqueante de canales de potasio cardiacos.

Existen muchas otras paremias con sabor farmacoterapéutico; seguiremos con ellas en otro momento. La entrega de hoy la acabamos con una de vigencia indiscutible: “*Haz caso de la vacuna y no de la luna*”.

Francisco Sala Merchán
Catedrático de Farmacología
Universidad Miguel Hernández
fsala@umh.es

Referencias

1. Zozaya, A. *Aforismos y Pronósticos de Hipócrates*. Madrid, 1904. Edición facsímil de 2008, Editorial Maxtor.
2. Jaime Gómez, J. de, Jaime Lorén, J.M. de. *Paremiología médica española*. Valencia, 2001.
3. Baños, J.E., Guardiola, E. *Dolor y refranes. Una introducción a la paremiología algesiología*. Editorial Noesis, 2001.
4. Esta fórmula está presente en otros idiomas, aprovechando también la rima. Por ejemplo: “*An aspirin a day keeps the doctor away*” en inglés; “*Aspirine du matin, éloigne le médecin*” en francés.
5. Obviamente, Trangorex® es uno de los nombres comerciales de la amiodarona.

Recetario Poético

por **Antonio G. García**

Con el fin de contribuir a la educación humanística de los estudiantes de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, la Fundación Teófilo Hernando (FTH) apoyó la creación y desarrollo del Grupo de Poesía de los Estudiantes de Medicina de la UAM. Asimismo, con los años, se han ido editando tres volúmenes del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”. Los 2000 ejemplares de cada volumen, cuya edición se ha financiado a partes iguales por la FTH y el Decanato de la Facultad de Medicina, se distribuyen gratuitamente a todos los estudiantes de medicina, a los profesores y a los miembros del PAS que lo deseen. La FTH y el Decanato también apoyan los premios del “Concurso Anual de Poesía de los Estudiantes de Medicina de la UAM”. Las poesías han sido seleccionadas y comentadas por los estudiantes fundamentalmente. La originalidad de los recetarios reside, precisamente, en sus comentarios. Ofrecemos aquí algunos ejemplos de poesías comentadas

SI ALGUIEN LLAMA A TU PUERTA

(Gabriel García Márquez)

Si alguien llama a tu puerta, amiga mía,
y algo en tu sangre late y no reposa
y en su tallo de agua, temblorosa,
la fuente es una líquida armonía.

Si alguien llama a tu puerta y todavía
te sobra tiempo para ser hermosa
y cabe todo abril en una rosa
y por la rosa se desangra el día.

Si alguien llama a tu puerta una mañana
sonora de palomas y campanas
y aún crees en el dolor y en la poesía.

Si aún la vida es verdad y el verso existe.
Si alguien llama a tu puerta y estás triste,
abre, que es el amor, amiga mía.

Comentario:

Un grito de esperanza para los corazones rotos que se esconden tras murallas construidas con lágrimas, dolor y juramentos de “nunca me volveré a enamorar”. Si eres de los que piensan que el amor no es para ti, que no te llegará o que duele demasiado, Gabriel García Márquez te da una lista de signos y síntomas para demostrar que te equivocas. Si “algo en tu sangre late y no reposa” y piensas que “cabe todo abril en una rosa”. Pregúntate, tú, que “aún crees en el dolor y en la poesía”, si la esperanza de un amor tan intenso llamando no es digna de abrir una puerta.

María Herreros Pérez
(5º Curso)

NO TE RINDAS
(Mario Benedetti)

No te rindas, aún estás a tiempo
de alcanzar y comenzar de nuevo,
aceptar tus sombras,
enterrar tus miedos,
liberar el lastre,
retomar el vuelo.

No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros,
y destapar el cielo.

No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se esconda,
y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma
aún hay vida en tus sueños.

Porque la vida es tuya y tuyo también el deseo
porque lo has querido y porque te quiero
porque existe el vino y el amor, es cierto.
Porque no hay heridas que no cure el tiempo.

Abrir las puertas,
quitar los cerrojos,
abandonar las murallas que te protegieron,
vivir la vida y aceptar el reto,
recuperar la risa,
ensayar un canto,
bajar la guardia y extender las manos
desplegar las alas
e intentar de nuevo,
celebrar la vida y retomar los cielos.
No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se ponga y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños
porque cada día es un comienzo nuevo,
porque esta es la hora y el mejor momento.
Porque no estás solo, porque yo te quiero.

Comentario:

Este poema trata de una actitud frente a la vida basada en la superación personal. La esencia de estos versos reside no tanto en un positivismo permanente, o en la creación de una coraza que nos aisle de todo sentimiento, sino en considerar los eventos negativos como experiencias. La vida es una constante alternancia de abrumadora felicidad e infinita tristeza, ambas necesarias para darle sentido a nuestra existencia. Por ello, debemos ser capaces de sobreponernos y, como dice Benedetti: “Abandonar las murallas que te protegieron, vivir la vida y aceptar el reto.”

Laura García Aguilar
(4º Curso)

Nuevas normas para los autores (actualizados a marzo de 2021)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualiza-

ción de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardiaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardiaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustenten.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. J. Clin Microbiol, 1979; 10: 80-84.

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): Manual de Microbiología Clínica. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se señalarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. La carta y el Ms. debe enviarse por correo electrónico en la que se especifique que el trabajo es original y no se ha publicado en otra revista.

Redacción

Actualidad en Farmacología y Terapéutica
Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
Campus de Cantoblanco, UAM, Madrid
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

La secretaria del IFTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA NACIMIENTO

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA	
DNI			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros

Remitir a: socesfar@socesfar.es

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es.