

avance y
PERSPECTIVA

ORGANO DE DIFUSION DEL
CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL I. P. N.

*Los fármacos y el dolor,
la enfermedad y la sexualidad*



9 770185 141010



CINVESTAV

Contamos con 6 Unidades en el país para impulsar el desarrollo científico

Nuestra misión es la investigación de frontera en las disciplinas que cultivamos y la formación de recursos humanos (maestros y doctores en ciencias) del más alto nivel académico.

Contamos con 6 unidades de desarrollo científico y tecnológico en Mérida, Saltillo, Guadalajara, Irapuato, Querétaro y un laboratorio de investigación en reproducción animal en Tlaxcala, además de las instalaciones en la Ciudad de México. En las unidades de los estados se atiende, conjuntamente, a más del 34% de los estudiantes de maestría y/o doctorado y se

realiza más de un tercio de la actividad de investigación en diversas áreas de la ciencia y la tecnología.

En todas las entidades federativas del país hay egresados del CINVESTAV desempeñando tareas vinculadas a la docencia, a la investigación o al desarrollo tecnológico.

En cada unidad, como parte de los objetivos globales del CINVESTAV, se aspira al fortalecimiento de la vinculación de los trabajos de investigación con las necesidades de los sectores industrial y social.



Distribución de estudiantes por unidades



(1) UNIDAD CD. DE MEXICO
(2) UNIDAD SALTILLO
Ingeniería cerámica,
Ingeniería metalúrgica

(3) UNIDAD GUADALAJARA
Telecomunicaciones
Control automático
Diseño electrónico
(4) UNIDAD IRAPUATO
Biotecnología e ingeniería
genética de plantas

(5) UNIDAD QUERETARO
Ciencia e ingeniería de
materiales
(6) UNIDAD MERIDA
Física aplicada y teórica
Recursos del mar
Ecología humana



Centro de Investigación
y de Estudios Avanzados del IPN
CINVESTAV



Portada: Huangshan, 1997

La obra que se reproduce en las fotografías incluidas en este número es del artista plástico Jan Hendrix, a quien agradecemos su colaboración.

Avance y Perspectiva, órgano de difusión del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, CINVESTAV, es una publicación trimestral. El número correspondiente a octubre-diciembre de 2003, volumen 22, se terminó de imprimir en noviembre de 2003. El tiraje consta de 5,000 ejemplares. *Editor responsable:* Susana Quintanilla. Oficinas: Av. IPN No. 2508 esquina calzada Ticomán, apartado postal 14-740, 07000, México, D. F. Certificados de licitud del título del No. 1001 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Reserva de Título No. 577-85 otorgado por la Dirección General del Derecho de Autor de la Secretaría de Educación Pública. Publicación periódica: Registro No. 01603-89, características 220221122, otorgado por el Servicio Postal Mexicano. *Negativos, impresión y encuadernación:* GVG Grupo Gráfico S. A. de C. V., Leandro Valle 14-C, Colonia Centro, 06010, México, D. F. Tel.: 5579-0865 *Avance y Perspectiva* publica artículos de divulgación y notas sobre avances científicos y tecnológicos. Los artículos firmados son responsabilidad de los autores. Las instrucciones para los autores que deseen enviar contribuciones para su publicación aparecen en la última página de esta revista. Se autoriza la reproducción parcial o total del material publicado en *Avance y Perspectiva*, siempre que se cite la fuente. *Avance y Perspectiva* se distribuye en forma gratuita a los miembros de la comunidad del CINVESTAV y a las instituciones de educación superior. Suscripción personal por un año: \$150.

CINVESTAV

Rosalinda Contreras Theurel
Directora General

José Mustre de León
Secretario Académico

Jorge Torres Muñoz
Secretario de Planeación

Enrique Campesino Romeo
Secretario Administrativo

Luis Alfonso Torres Gómez
Asesor de la Dirección General

Luis Enrique Moreno Armella
*Asesor en asuntos de difusión
e imagen institucional*

Manuel V. Ortega Ortega
*Asesor para la creación
de la Fundación CINVESTAV*

AVANCE Y PERSPECTIVA

Susana Quintanilla
Directora editorial

Alonso Fernández-Guasti
Coordinador de este número

Gloria Novoa de Vitagliano
Editora asociada

Martha Aldape de Navarro
Coordinación editorial

Ricardo Salas § Frontespizio
Iván Ávalos
Diseño y cuidado de la edición

Carlos Villavicencio y Gustavo Ávila
Fotografía

Verónica Arellano y Ma. Eugenia Ávila
Apoyo editorial

Josefina Miranda López
María Gabriela Reyna López
Captura

CONSEJO EDITORIAL

J. Víctor Calderón Salinas
Bioquímica

Luis Capurro Filograsso
Unidad Mérida

Marcelino Cerejido
Fisiología

María de Ibarrola Nicolín
Investigaciones Educativas

Eugenio Frixione
Biología Celular

Jesús González
Unidad Querétaro

Luis Herrera Estrella
Unidad Irapuato

Gabriel López Castro
Física

Luis Moreno Armella
Matemática Educativa

Angeles Paz Sandoval
Química



Centro de Investigación
y de Estudios Avanzados del IPN
CINVESTAV

avance@mail.cinvestav.mx

T/E 57 47 70 76

www.cinvestav.mx/publicaciones

SUMARIO

AVANCE Y PERSPECTIVA

Fármacos que producen dependencia física y adicción	211
<i>Silvia L. Cruz y Carolina López</i>	
Emplear o no fármacos para el alivio del dolor	219
<i>Francisco Javier López-Muñoz y Vinicio Granados</i>	
¿Tomar o no fármacos	227
relacionados con la actividad sexual?	
<i>Alonso Fernández-Guasti y Gabriela Rodríguez-Manzo</i>	
Tres patologías en busca de un fármaco	235
<i>Luisa Rocha, Alfredo Meneses y Fernando Peña</i>	
Hipertensión arterial	243
<i>Enrique Hong, Guadalupe Bravo y Rafael Villalobos-Molina</i>	
La migraña y la búsqueda interminable de su tratamiento	251
<i>Carlos Villalón y David Centurión</i>	
Estudios moleculares sobre las alergias	257
<i>Claudia González</i>	

DOCUMENTOS

Palabras de José María Fraustro Siller,	265
<i>Ceremonia de entrega de los premios Arturo Rosenblueth 2002</i>	
Discurso de Felipe Alejandro Uribe Campos,	269
<i>Premios Arturo Rosenblueth 2002</i>	
Palabras de Rosalinda Contreras Theurel,	271
<i>En ocasión de la entrega de los premios Arturo Rosenblueth 2002</i>	

MATICES

El CINVESTAV, cifras y hechos	275
Distinciones académicas del CINVESTAV en 2003	279

NOTICIAS DEL CINVESTAV	283
------------------------	-----

LIBROS Y REVISTAS

<i>Natural colorants for food and nutraceutical uses</i>	287
--	-----



FÁRMACOS QUE PRODUCEN DEPENDENCIA FÍSICA Y ADICCIÓN

SILVIA L. CRUZ Y
CAROLINA LÓPEZ

INTRODUCCIÓN

LAS SUSTANCIAS QUE MODIFICAN LA PERCEPCIÓN, LAS EMOCIONES Y/O el estado de ánimo son conocidas con el nombre genérico de sustancias psicoactivas. Evidentemente en la práctica clínica es deseable modificar un estado de ánimo con el propósito de aliviar la ansiedad generalizada, la depresión o un trastorno obsesivo compulsivo, por citar sólo algunos ejemplos. Uno de los grandes logros de la medicina moderna es haber desarrollado fármacos eficaces para el tratamiento de diversos trastornos de ánimo con lo cual la calidad de vida de un gran número de personas se ha incrementado notablemente. Gracias a este avance trastornos que en el pasado eran incapacitantes y requerían hospitalización pueden ser tratados en consulta externa con muy buenos resultados. Esto ha sido posible por la investigación clínica y científica que ha llevado al desarrollo de nuevas moléculas, de diversas formas farmacéuticas y de regímenes de dosificación apropiados para el tratamiento de distintos trastornos.

Dentro de las sustancias psicoactivas no sólo se encuentran las medicinas que controlan los trastornos del estado de ánimo, del sueño o de la ansiedad, sino las drogas de abuso, llamadas así por su alta capacidad para producir adicción. La experiencia indica que hay que ser cauteloso con los compuestos que conforman esta categoría ya que su consumo conlleva el riesgo de perder el control sobre la cantidad ingerida, con las consecuencias negativas asociadas para el sujeto y la sociedad.

¿En qué consisten las diferencias entre las medicinas psicoactivas y las drogas de abuso? La respuesta a esta pregunta es compleja y requiere tener en cuenta que los efectos de los fármacos dependen no sólo de sus mecanismos particulares de acción sino de las condiciones de las personas que los consumen, del régimen de dosificación (cuánto y cuándo se toma), de la forma farmacéutica (pastilla, tableta dispersable, jarabe, ampollita para inyección, parche de liberación prolongada, etc.) y de la vía de administración. Por eso, una misma sustancia puede ser muy útil cuando se usa de manera controlada en un hospital y muy peligrosa cuando se vende en el mercado negro como droga.

Un ejemplo claro es la morfina. Su uso en hospitales y por personal capacitado da excelentes resultados en el alivio del dolor intenso en casos de cáncer terminal; sin embargo, cuando es utilizada con fines de alteración de la conciencia es una droga peligrosa. No es lo mismo que una persona enferma reciba morfina a dosis bajas, con administraciones espaciadas para aliviar el dolor, a que una persona sana se inyecte dosis elevadas de la misma sustancia 5 o 6 veces en un día (como ocurre con algunos adictos) para alcanzar un efecto de intoxicación o evadirse de una realidad que no le resulta agradable. Otro ejemplo: las benzodiazepinas son eficaces en el tratamiento de trastornos de ansiedad y del sueño, como anticonvulsivantes y como anestésicos de muy corta duración. Su utilidad clínica está fuera de toda duda, pero su uso continuo durante periodos prolongados puede llevar al desarrollo de dependencia física.

En casos como éstos es frecuente que cuando el médico prescribe alguna sustancia psicoactiva el paciente se pregunte si existe o no el riesgo de volverse adicto o dependiente a ella. Es importante aclarar que no es lo mismo adicción que dependencia física y que las sustancias de uso médico, si se consumen bajo supervisión y con una correcta adherencia al tratamiento, son una buena alternativa terapéutica aunque puedan producir dependencia física. Por el contrario, esas mismas sustancias si se consumen como drogas de abuso, al igual que otras drogas que no tienen utilidad médica, producen un deterioro clínico significativo de consecuencias importantes.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

En el terreno de las sustancias psicoactivas es necesario distinguir entre abuso, dependencia, tolerancia y adicción. El *Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales* en su cuarta edición (DSM-IV) define al *abuso de sustancias* como un patrón desadaptativo de consumo con consecuencias adversas significativas y recurrentes para el usuario, tales como incumplimiento de obligaciones importantes, consumo recurrente de las sustancias en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso, o problemas legales, sociales e interpersonales frecuentes. Cuando se han presentado uno o más de estos problemas a lo largo de los últimos doce meses se considera que hay abuso. En el caso de las drogas se puede ejemplificar con alguien que ha empezado a experimentar con la cocaína de manera frecuente, que ha llegado tarde a su trabajo o escuela a causa de ello, que se ha excedido en sus gastos para poder adquirirla y/o que tiene problemas con su familia por el consumo de esta sustancia. Para los fármacos de prescripción médica, el panorama puede ser, al menos superficialmente, diferente. En este caso se habla de abuso cuando hay un consumo diferente al prescrito por el médico. Esto incluye tomar la sustancia por sus efectos subjetivos, en cantidades mayores o con más frecuencia de lo recomendado, por razones diferentes a las que fueron indicadas o por rutas de administración distintas a la recomendada (por ejemplo, por vía intravenosa en lugar de oral), todo ello con consecuencias adversas para la salud.

El fenómeno de adicción es complejo, ya que involucra un trastorno de la conducta en el cual la droga se convierte en una parte fundamental de la vida de un individuo. De acuerdo con el DSM-IV, se habla de adicción cuando se presenta un deterioro clínicamente significativo como consecuencia del consumo de una sustancia. Se caracteriza por la presentación de tres o más de los siguientes signos en algún momento de un periodo continuo de doce meses:

1. tolerancia
2. dependencia física
3. consumo de la sustancia en cantidades mayores o por periodos más largos de lo que originalmente se pretendía
4. deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
5. empleo de tiempo cada vez mayor en actividades relacionadas con la obtención o el consumo de la sustancia
6. reducción importante de las actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia
7. consumo continuo de la sustancia a pesar de tener conciencia del daño que ocasiona.

La tolerancia se define por cualquiera de las siguientes situaciones: a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir el efecto deseado; b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con el consumo repetido. La dependencia física, por su parte, se manifiesta



ta por la aparición de un síndrome de abstinencia específico al suspender el consumo de la sustancia.

Como se puede observar, el que una persona sea adicta no significa que no esté consciente del daño que esto le ocasiona. Al contrario, sabe que la droga es nociva para su salud, quisiera tomar menos o interrumpir su consumo y ha tratado de hacerlo, pero no lo consigue.

Es importante recalcar que la dependencia física no es sinónimo de adicción, sino sólo uno de sus componentes. Cuando hay dependencia física, la suspensión del consumo de la sustancia lleva a la presentación de malestares físicos claramente observables. En el caso de la abstinencia a opioides, morfina y heroína por ejemplo, se presenta lacrimación, sudación, piloerección, diarrea y pérdida de peso, entre otras cosas. Esto significa que el organismo ya se había adaptado a funcionar en presencia de la sustancia y su ausencia le ocasiona trastornos importantes. Por otro lado, la adicción

es más compleja y tiene que ver con toda la conducta del individuo, y no sólo con los cambios físicos.

El consumo crónico de algunas sustancias psicoactivas de prescripción médica puede producir dependencia física. El médico que las prescribe sabe que estas medicinas deben tomarse con precaución y no pueden suspenderse abruptamente a riesgo de presentar un síndrome de abstinencia. Por ello, recomienda una supervisión estrecha y, llegado el momento, una suspensión gradual de la dosis hasta lograr su retiro. ¿El hecho de que se produzca dependencia física es razón suficiente para no tomar estas medicinas? No, ya que constituyen elementos terapéuticos muy valiosos. Es razón suficiente, eso sí, para seguir exactamente las indicaciones del médico tratante y para no automedicarse con ellas.

El consumo crónico de las llamadas drogas de abuso es diferente porque constituye un riesgo real para la salud de las personas e influye negativamente en la sociedad. En la tabla 1 se resumen los efectos de algunas de las principales sustancias que conforman este grupo. Como puede observarse, algunas de ellas producen efectos inmediatos que pueden poner en peligro a las personas y todas producen efectos crónicos indeseables. Como ejemplo de riesgo durante la intoxicación, los depresores del sistema nervioso producen un deterioro marcado del juicio y de la coordinación locomotora, lo cual es incompatible con el manejo de vehículos y maquinarias; las metanfetaminas producen agresividad y violencia en algunas personas, mientras que el GHB pérdida de conciencia. Como ejemplo de efectos adversos por uso crónico, los estimulantes producen trastornos cardiovasculares e infartos cerebrales; los inhalables daño neuronal y los cannabinoides pérdida de la memoria, por citar sólo algunos. La gran mayoría de las drogas de abuso tienen en común el hecho de que pueden producir adicción,

es decir, la pérdida de control del consumo de una sustancia con deterioro significativo de la calidad de vida del adicto, conciencia del daño que se está produciendo, deseos infructuosos de interrumpir su consumo, etc. Algunas investigaciones recientes muestran que en los adictos se producen cambios de larga duración que afectan profundamente el funcionamiento de algunas vías de gran valor adaptativo para los humanos. Nos referimos a las áreas del cerebro que conforman lo que se conoce como "el sistema de recompensa" o las "vías del placer". Aunque las diferentes drogas tienen efectos específicos, la gran mayoría produce una liberación de dopamina en algunos núcleos particulares del cerebro: el área ventral tegmental y el núcleo accumbens, por mecanismos directos o indirectos. Inicialmente, esta estimulación se percibe como placentera pero cuando es excesiva y repetida se desarrolla una regulación a la baja de larga duración (meses) de los receptores a dopamina del subtipo D_2 . Esto se traduce en una disminución de la transmisión dopaminérgica en estas áreas del cerebro. Si en estas condiciones se suspende el consumo de la droga, los estímulos naturales (bebida, comida, actividad sexual) ya no producen una activación significativa del sistema mesolímbico dopaminérgico, lo cual se manifiesta en un estado de anhedonia o falta de interés generalizado, característico de los adictos.

EL ESTUDIO DE LOS PSICOFÁRMACOS EN EL LABORATORIO

El hecho de que la adicción y los efectos de los fármacos psicoactivos sean tan complejos representa un reto para la investigación en el laboratorio. Una aproximación consiste en diseccionar algunos componentes del fenómeno o de la droga en estudio controlando la mayor cantidad posible de variables para establecer relaciones causa-efecto. Por ejemplo, entre los

SUSTANCIA	EFFECTOS AGUDOS	EFFECTOS A LARGO PLAZO
<i>Cannabinoides</i> Hashish, mariguana	Euforia, disminución del tiempo de reacción, confusión, pérdida de coordinación locomotora.	Tos, infecciones respiratorias frecuentes, pérdida de memoria, ansiedad, tolerancia y adicción.
<i>Estimulantes</i> Anfetaminas Cocaína MDMA o éxtasis Metanfetaminas Nicotina	Aumento de frecuencia cardíaca, de presión arterial y del metabolismo. Incremento del estado de alerta y de la energía, sensaciones exhaltantes. Se presentan, además: • Para <i>anfetaminas</i> : aumento de la frecuencia respiratoria y alucinaciones. • Para <i>cocaína</i> : aumento de la temperatura. • Para <i>MDMA</i> : efectos alucinógenos, hipertermia, aumento de la empatía y de sensaciones táctiles. • Para <i>metanfetaminas</i> : agresividad, violencia y conducta psicótica.	Reducción del apetito, pérdida de peso, ritmo cardíaco rápido e irregular que puede llevar a infarto. Además: • Para <i>anfetaminas</i> : falta de coordinación, ansiedad, pánico, paranoia, agresividad, tolerancia, adicción y psicosis. • Para <i>cocaína</i> : falla respiratoria, dolor abdominal, infartos cerebrales, convulsiones, dolores de cabeza. Para <i>MDMA</i> : pérdida de memoria. • Para <i>metanfetaminas</i> : daño cardíaco y neuronal, pérdida de memoria, tolerancia y adicción. • Para <i>nicotina</i> : trastornos respiratorios y cardiovasculares, cáncer, tolerancia y adicción.
<i>Depresores</i> Alcohol Barbitúricos Benzodiacepinas GHB	Disminución de la ansiedad, sensación de bienestar, disminución de las inhibiciones, baja capacidad para concentrarse, sedación y somnolencia.	Confusión, fatiga, deterioro de la coordinación locomotora, de la memoria y el juicio, tolerancia y adicción. Además: • Para <i>GHB</i> : convulsiones y pérdida de reflejos.
<i>Alucinógenos</i> LSD Mescalina y Psilocibina	Estados alterados de percepción (se "oyen" colores, se "ve" música). Además: • Para <i>LSD</i> y <i>mescalina</i> : aumento de frecuencia cardíaca y presión arterial, pérdida de apetito y debilidad. • Para <i>psilocibina</i> : nerviosismo y paranoia.	Presentación de desórdenes mentales crónicos y eventos posteriores al consumo en donde se reviven los efectos percibidos durante la intoxicación ("flashbacks").
<i>Opioides</i> Morfina Heroína Codeína	Alivio del dolor, euforia y somnolencia, depresión respiratoria, constipación y pupilas en punta de alfiler.	Tolerancia, dependencia física y adicción. Puede haber muerte por depresión respiratoria.
<i>Anestésicos disociativos</i> Ketamina PCP (polvo de ángel)	Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial con deterioro de la coordinación locomotora. Además: • Para <i>ketamina</i> (a dosis altas): delirio y depresión respiratoria. • Para <i>PCP</i> : pánico, agresión y violencia.	Pérdida de la memoria. Además: • Para <i>PCP</i> : pérdida de apetito y depresión.

TABLA 1. EFECTOS DE ALGUNAS SUSTANCIAS DE ABUSO

antidepresivos de uso clínico se han caracterizado diferencias importantes en la eficacia de los inhibidores de la MAO (como el moclobemide) y los inhibidores de la recaptura de la serotonina (como la fluoxetina). Por ello, en nuestro laboratorio se estudia el mecanismo de acción de los antidepresivos que actúan en diferentes sistemas de neurotransmisión con el fin de analizar posibles combinaciones farmacológicas que pudieran mejorar su efecto y/o disminuir sus reacciones adversas. Estos estudios pretenden contribuir también a conocer las bases biológicas de la depresión y su relación con otros trastornos emocionales como la ansiedad y el estrés. Los cambios fisiológicos que ocurren en el trastorno de ansiedad y los mecanismos de acción de los compuestos ansiolíticos son también de gran interés ya que, si bien las benzodiacepinas son los fármacos más utilizados en el tratamiento de este trastorno, su capacidad para producir tolerancia y dependencia física hacen necesaria la búsqueda de nuevos compuestos. Para ello, en el laboratorio hemos estudiado los efectos de extractos de plantas (fitofármacos) que han sido utilizadas tradicionalmente como tranquilizantes con el fin de analizar su potencial para el tratamiento de la ansiedad. Finalmente, en nuestro grupo estamos interesados en establecer el posible efecto ansiolítico de algunas drogas de abuso (como los inhalables) y su posible participación en el establecimiento de la adicción.

En lo que se refiere a la investigación de las drogas de abuso, uno de los puntos que resulta especialmente atractivo es el estudio de los diferentes efectos de los opioides. Estos com-

puestos producen dependencia física, tolerancia y adicción, pero con diferentes cursos temporales. En el laboratorio existen modelos experimentales en los que puede inducirse tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina sin desarrollar dependencia física. También es posible disminuir la tolerancia a los efectos deseables de los opioides mediante manipulaciones farmacológicas. Debido a que estos fenómenos pueden separarse, estamos interesados en caracterizar y desarrollar fármacos que sean capaces de contrarrestar los efectos de la morfina sin desencadenar un síndrome de abstinencia. Una de las preguntas experimentales que resulta interesante es ¿cuáles son los procesos celulares que subyacen al desarrollo de la dependencia física? En el laboratorio hemos encontrado que bajo ciertas condiciones experimentales es posible inducir dependencia después de una sola administración de morfina y con tiempos de exposición muy cortos. Esto sucede en sistemas fisiológicos relativamente sencillos como puede ser una rata espinal en donde se anula la participación de los centros cerebrales o el ileón de cobayo, que es un pedazo de intestino delgado cuyas neuronas tienen receptores a opioides. Con estos sistemas es posible hacer algunas manipulaciones farmacológicas para determinar la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión. Otro tema de interés es determinar si existen diferencias en los efectos de las drogas de acuerdo con el sexo de los animales. En este sentido, hemos visto que el aumento de la presión arterial que se observa durante la abstinencia a la morfina es fásico e intermitente en machos pero gradual y constante en hembras.

CONCLUSIÓN

A lo largo de este trabajo hemos tratado de presentar un panorama muy general de algunos aspectos de la farmacología de los psicofármacos. Lo que podríamos mencionar, en resumen, es que las sustancias psicoactivas de prescripción médica constituyen un grupo particular de sustancias que sólo deben ser consumidas por indicación médica y bajo supervisión, mientras que las drogas de abuso son sustancias cuyo consumo representa un riesgo elevado para el individuo y la sociedad y deben evitarse. Para conocer mejor los riesgos en uno y otro caso, la investigación, utilizando modelos experimentales en el laboratorio, constituye una herramienta valiosa e insustituible.

REFERENCIAS

- Cruz, S. L., Balster, R. L. y Woodward, J. J., Effects of volatile solvents on recombinant N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Br. J. Pharmacol.* 131, 1303 (2000).
- Cruz, S. L., Rodríguez-Manzo, G., Gender differences in the cardiovascular responses to morphine and naloxone in spinal rats. *Eur. J. Pharmacol.* 397, 121 (2000).
- Cruz, S. L., Efectos y mecanismos de acción de las drogas de abuso. En *Las Adicciones: dimensión, impacto y perspectivas*, 2ª. Edición. Tapia Conyer, ed. El Manual Moderno, México, 2001.
- DSM-IV. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Editorial Masson, S.A., Barcelona, 1995.
- Estrada-Reyes, R., Alvarez, A. L., López-Rubalcava, C., Rocha, L., Heinze, G., Moreno, J. y Martínez-Vázquez, M. Lignans from leaves of *Rollinia mucosa*. *Zeitschr. Naturforschun* 57, 29 (2002).
- Hernández-Delgadillo, G. P., López-Muñoz, E. J., Salazar, L. A. y Cruz, S. L., Morphine and dipyrone co-administration delays tolerance development and potentiates antinociception. *Eur. J. Pharmacol.* 469, 71 (2003).
- López-Rubalcava, C., Hen, R. y Cruz, S. L., Anxiolytic-like actions of toluene in the burying behavior and plus-maze test, differences in sensibility between 5-HT_{1B} knockout mice and wild type mice. *Behav. Brain Res.* 115, 85 (2000).
- López-Rubalcava, C., y Lucki, I., Strain differences in the behavioral effects of antidepressant drugs in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacol.* 22, 191 (2000).
- Martínez-Mota, L., Estrada-Camarena, E., y López-Rubalcava, C., Indoreneate produces antidepressant-like actions in the forced swimming test via 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacol.* 165, 60 (2002).
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D., Dewey, S. y Wolf, A. P., Decreased dopamine D₂ receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14, 169 (1993).

Para saber más sobre los efectos de las drogas, visite:
<http://www.nida.nih.gov>.

Otra área de interés de nuestro grupo ha sido la caracterización de los efectos de los disolventes orgánicos industriales. Este grupo de drogas ha sido poco estudiado a pesar de su importancia a nivel mundial y de su impacto en la salud pública. Por ello, nuestro laboratorio y otros grupos de investigación se han interesado en los mecanismos celulares de acción de algunos de los principales disolventes de abuso, encontrando que, en general, tienen un efecto complejo similar al del etanol (inhiben receptores excitatorios glutamatérgicos del subtipo NMDA, actúan como moduladores positivos del receptor GABA_A, potencian las corrientes iónicas a través del receptor 5-HT₃, etc.) pero son, en general, mucho más potentes.

Para concluir, conviene recordar que la morfina se comercializó como un fármaco extraordinariamente eficaz para quitar la tos y la cocaína se utilizó como un estimulante en diferentes bebidas que se anunciaban como tónicos. Sólo después de encontrar que algunos consumidores se volvían adictos, se reconocieron los riesgos de estas prácticas. Para que eso no se suceda, actualmente todos los psicofármacos se prueban en el laboratorio para determinar sus efectos secundarios, las formulaciones farmacéuticas más eficaces, los riesgos de producir dependencia física y adicción, así como su posible utilidad terapéutica. Con este cernimiento preclínico han llegado hasta nuestros días sustancias de gran utilidad médica y se han proscrito otras cuyos efectos adversos las hace peligrosas para el consumo humano.



EMPLEAR O NO FÁRMACOS PARA EL ALIVIO DEL DOLOR

FRANCISCO JAVIER
LÓPEZ-MUÑOZ Y
VINICIO GRANADOS

¿QUÉ ES EL DOLOR?

CADA INDIVIDUO APRENDE EL SIGNIFICADO DE LA PALABRA DOLOR A través de la experiencia personal. El dolor puede tener múltiples causas, así como características anatómicas y fisiopatológicas e interrelaciones con aspectos afectivos y motivacionales heterogéneas. Esto hace que su definición sea difícil y que la terminología usada en relación con él sea fuente permanente de confusiones. Debido a ello la International Association for the Study of Pain (IASP) después de un consenso definió al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño. El dolor es una experiencia individual, una sensación que evoca una emoción y ésta puede ser desagradable.

El dolor intenso y prolongado puede desencadenar una serie de respuestas psicológicas y fisiológicas que son potencialmente dañinas en pacientes con problemas cardiovasculares y respiratorios. Puede haber ansiedad, miedo, insomnio y sensación de indefensión. Estos cambios se potencian entre sí y a su vez aumentan el dolor. Al prolongarse, conducen a la ira y al resentimiento. En pacientes ancianos, puede ser una causa de delirio. Además, el dolor crónico puede ser incapacitante por días (cefaleas), por semanas o meses (causalgia) o permanentemente (cáncer, artritis). Muchos pacientes con cáncer terminal viven sus últimos meses de vida con dolor intenso por no recibir el tratamiento adecuado.

LA IMPORTANCIA DE CONTROLAR EL DOLOR

El control del dolor en el ser humano tiene varios aspectos. Aparte del aspecto humanitario y ético, el alivio del dolor permite disminuir la incidencia de complicaciones respiratorias, especialmente en pacientes con dolor abdominal o torácico. También facilita la movilización precoz, con la posible disminución de trombosis venosa profunda. Atenúa la respuesta al estrés con menor liberación de catecolaminas y neuropéptidos, con normalización más temprana del consumo de oxígeno, gasto cardíaco y otras alteraciones que pueden

ser mal toleradas por pacientes geriátricos. La mejoría de la respuesta metabólica ayuda al proceso de cicatrización de heridas y respuesta inmunológica.

ESTRATEGIAS PARA ALIVIAR EL DOLOR

El alivio del dolor se puede lograr mediante diferentes estrategias. La más común y efectiva es la administración de analgésicos (fármacos para aliviar el dolor). Un analgésico es un compuesto que alivia el dolor sin causar pérdida de conocimiento. Dependiendo del tipo de dolor, localización, intensidad, duración y origen, el médico escoge de entre una gama muy amplia el analgésico que permita su mejor control. En general se utilizan analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (tipo aspirina) para tratar el dolor asociado a inflamación como es el caso del dolor postquirúrgico o de enfermedades como la artritis. Si el dolor no cede, o en casos de dolor intenso por cáncer, se utilizan los analgésicos opioides (tipo morfina). Para el manejo del dolor neuropático que usualmente no cede ante el uso de analgésicos antiinflamatorios u opioides se utilizan diferentes opciones con una buena probabilidad de alivio. Algunos antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y anticonvulsivantes (lamotrigina y gabapentina) son efectivos en este tipo de dolor. La administración de analgésicos permitirá aliviar el dolor y suprimir los cambios metabólicos y conductuales inducidos por éste en el organismo. Con el conocimiento que se tiene actualmente del dolor se puede tratar éste de

manera muy exitosa. Desafortunadamente la mayoría de los fármacos utilizados para el alivio del dolor presentan una serie de efectos adversos que pueden llegar a ser graves e incluso fatales, por lo que es muy importante que sólo el médico, después de un análisis cuidadoso de la historia clínica del paciente con dolor, sea quien prescriba los medicamentos para aliviarlo y evitar al máximo la posibilidad de efectos adversos graves. La automedicación con analgésicos es muy común en todo el mundo y aumenta considerablemente las probabilidades de riesgo de estos efectos adversos.

EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Afortunadamente en la actualidad existe una gran cantidad de fármacos que pueden activar diversos mecanismos de acción para aliviar el dolor. Algunos analgésicos imitan la acción de algunas sustancias endógenas que ayudan normalmente a controlar el dolor, mientras que otros bloquean la función de sustancias que transmiten la información nociva. Además, muchos analgésicos pueden actuar a diversos niveles ya sea periférico, espinal y supraespinal, o en todos estos sitios simultáneamente, y de esta manera nos permiten tener la posibilidad de brindar un mejor alivio en la mayoría de los casos. Como es de esperar, el uso de los analgésicos tiene ventajas y desventajas que van a depender de las dosis empleadas, de los esquemas de dosificación, de las características químicas y farmacológicas propias de cada sustancia y de los pacientes o sujetos que reciban tales compuestos.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CON ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (del tipo de la aspirina) son agentes muy eficientes para tratar el dolor, sobre todo de tipo inflamatorio o agudo. Son conocidos como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. La inflamación que acompaña el dolor es un proceso normal, una respuesta protectora del tejido dañado y es activada por la liberación de sustancias o mediadores químicos de los tejidos dañados y de células migrantes. Los mediadores químicos específicos varían de acuerdo al tipo de proceso inflamatorio e incluyen sustancias como histamina, serotonina, prostaglandinas, bradícina e interleucinas, entre otras. Algunas sustancias analgésicas útiles en dolor de tipo inflamatorio son ácido acetil salicílico (aspirina), acetaminofeno, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco y dipirona. Los analgésicos tipo aspirina son compuestos con una diversidad química muy grande, en la que el ácido acetil salicílico (aspirina) es el agente prototipo con el que todos los otros compuestos de la familia son comparados en cuanto a eficacia antiinflamatoria y analgésica. Esto a pesar de que actualmente existen otros fármacos que pueden resultar más útiles debido a que generan menos efectos adversos, como irritación local, irritación gástrica, náusea, vómito, alteración de los procesos de coagulación sanguínea, y perturbaciones metabólicas diversas, además de daño renal y depresión respiratoria. Sin embargo, haciendo una buena selección del compuesto analgésico es posible tener un alivio

adecuado del dolor y minimizar los efectos adversos. También existen algunos casos en los que no es recomendable emplear estos fármacos, por ejemplo, en el caso de hipersensibilidad ante estos compuestos, pacientes con úlcera péptica, hemofilia, insuficiencia renal, cirrosis hepática y en caso de estar en tratamiento con anticoagulantes.

Aunque los analgésicos antiinflamatorios pueden presentar diferentes mecanismos de acción, todos comparten uno en particular: la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (conocida como COX) que participa en la biosíntesis de prostaglandinas. Con el descubrimiento de dos isoformas (COX-1 y COX-2) de esta enzima se propuso que la COX-1 participaba principalmente en funciones fisiológicas como protección gástrica y regulación del flujo renal, en tanto que la COX-2 contribuía principalmente a la generación de dolor e inflamación. Con base en esta premisa se desarrollaron fármacos selectivos para inhibir a la COX-2 sin afectar a la COX-1. Así surgió un nuevo grupo de fármacos con la misma eficacia analgésica y antiinflamatoria que los no selectivos, pero con menos efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal. A medida que estos nuevos fármacos (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, etc.) se utilizan en la clínica, se ha descubierto que también presentan efectos adversos importantes como daño renal y problemas cardiovasculares, principalmente. El lugar de este tipo de compuestos dentro de la terapéutica del dolor se irá conociendo poco a poco en la medida que el uso y los estudios correspondientes se vayan realizando. Entre los me-

canismos adicionales que contribuyen a generar el efecto analgésico de los analgésicos antiinflamatorios está la participación de vías opioides, serotoninérgicas, adrenérgicas y del óxido nítrico-GMPc-canales de potasio, tanto a nivel periférico como central.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CON OPIOIDES

Los compuestos opioides, cuyo prototipo es la morfina, son sustancias de origen natural o sintético que producen efectos similares a los que produce la morfina. La morfina es el principal y mayor compuesto analgésico contenido en la goma de opio obtenida de la amapola y es el agente prototipo de comparación de los analgésicos. En términos generales estos compuestos causan hiperpolarización de las células nerviosas e inhibición presináptica de liberación de neurotransmisores excitadores. Esta acción farmacológica la realizan mediante la interacción con receptores opioides específicos que se encuentran en la membrana de las neuronas sensoriales a nivel del sistema nervioso central y periférico. Esta interacción simula la acción de neurotransmisores inhibidores endógenos, como por ejemplo las endorfinas. Es necesario aclarar que estos receptores específicos también se encuentran en otros sitios, como el tracto gastrointestinal. En términos generales el efecto de los opioides se produce por la interacción del analgésico con tres familias de receptores: μ (mu), δ (delta) y κ (kappa), cada uno de los cuales exhibe diferentes especificidades de unión por los fármacos. Los receptores opioides están presentes en alta den-

sidad en varias áreas del sistema nervioso central que se sabe están involucradas en el procesamiento integrativo del dolor: corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo medio, médula espinal y más recientemente en tejidos periféricos inflamados.

Además de su efecto terapéutico útil para aliviar el dolor de moderado a severo, se sabe que los opioides pueden generar efectos adversos a dosis muy cercanas a las dosis terapéuticas o cuando se dan tratamientos crónicos. Los efectos adversos más comunes son depresión respiratoria, miosis, vómito, urticaria y constipación. En tratamiento crónico existe la posibilidad de generar dependencia y tolerancia analgésica. Aun así es necesario valorar adecuadamente el brindar alivio al paciente y alejarle del sufrimiento del dolor intenso a pesar de los efectos adversos posibles o buscar otras alternativas que le eviten un sufrimiento innecesario. Desde luego existe restricción de uso de estos compuestos en casos de embarazo y lactancia y contraindicaciones para administrar estos compuestos en los casos de depresión respiratoria, retardo de vaciamiento gástrico, sensibilidad a este tipo de compuestos, enfermedad hepática aguda y administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CON MEZCLAS DE ANALGÉSICOS

Una alternativa más para aliviar el dolor es la utilización de las combinaciones de analgésicos. Generalmente se trata de evitar la administración simultánea de fármacos debido a las posibles

interacciones que pudieran presentarse y a que algunas interacciones de fármacos han resultado peligrosas. En el caso particular de los analgésicos, los diferentes grupos de fármacos actúan en diferentes sitios y por diferentes mecanismos de acción, por lo que la administración combinada de analgésicos con diferente mecanismo de acción en dosis adecuadas puede ser un camino para obtener una buena eficacia analgésica con un mínimo de efectos adversos. En la práctica clínica es frecuente el uso de mezclas de analgésicos, pero existía poca evidencia experimental que nos diera a conocer la bondad de los resultados de las mezclas en comparación con el uso de los compuestos individuales, tanto en el hombre como en animales de laboratorio. Sólo algunas combinaciones, entre ellas la de aspirina con fenacetina y cafeína, habían sido sometidas a varios ensayos analgésicos clínicos y de laboratorio. Sin embargo, los resultados obtenidos eran contradictorios, y en algunos estudios se encontraba que el efecto de la combinación no era mejor que el de la administración de aspirina sola, mientras que en otras referencias se indicaba potenciación.

La escasez de este tipo de estudios se debía a las dificultades asociadas con la medición del dolor y analgesia en animales de laboratorio y a la dificultad de establecer diseños adecuados en esos modelos de dolor. En muchos de los modelos experimentales a nivel preclínico, el compuesto es administrado antes de que exista algún tipo de dolor y el estímulo nocivo que se establece para producir dolor es de tipo agudo, ya sea calor, electricidad, presión mecánica o

de tipo químico, y pueden ser muy diferentes a las alteraciones que sufre un paciente y que lo llevan a buscar ayuda médica. En estos modelos lo que se interpreta como analgesia es la prolongación de un tiempo de reacción o la supresión de una conducta dada y es frecuente que se generen respuestas de aprendizaje y condicionamiento si se aplica el estímulo más de una vez sobre el mismo sujeto experimental.

EXPERIMENTOS PRECLÍNICOS DE DOLOR

En el laboratorio Dolor y Analgesia del Departamento de Farmacobiología, a cargo del Dr. Francisco Javier López Muñoz, se desarrolló tanto un modelo experimental (modelo experimental de "Disfunción inducida por dolor en rata"), como una metodología (la determinación de la "Superficie de interacción sinérgica") para poder detectar más adecuadamente el tipo de interacción que se presenta entre dos analgésicos, las combinaciones que generan el más grande efecto de potenciación y la combinación que produce el más eficaz efecto analgésico. Esto ha permitido estudiar y analizar la importancia que tienen combinaciones de analgésicos de tipo opioide con analgésicos de tipo aspirina y de sustancias opioides con inhibidores preferentemente selectivos de la COX-2. Además, se han estudiado los perfiles de efectos adversos que se presentan y los mecanismos de acción que se ven involucrados en los efectos de potenciación analgésica. Los estudios desarrollados a la fecha han demostrado a nivel preclínico que es muy importante el empleo de analgésicos en combinación debido a los efectos de potenciación

analgésica que se pueden generar y a la posible reducción de efectos adversos. Recientemente hemos demostrado la reducción del desarrollo de tolerancia analgésica a morfina por la administración de dipirona, lo cual podría representar una ventaja durante el tratamiento crónico del dolor. Actualmente se está analizando la importancia que estos hallazgos pudieran tener para tratar el dolor en pacientes con dolor intenso.

En el laboratorio del Departamento de Farmacobiología a cargo del Dr. Vinicio Granados Soto también se trabaja en el campo del dolor. Las investigaciones de este laboratorio se han enfocado al conocimiento de la fisiopatología del dolor inflamatorio y neuropático como una posible estrategia para tratar de encontrar fármacos para aliviar el dolor. Además, se ha trabajado intensamente en el estudio de mecanismos novedosos de acción analgésica. Hemos demostrado que la activación de la vía óxido nítrico-GMPc-canales de potasio permite ex-

plicar de manera general el efecto analgésico de diversas sustancias, incluyendo a la morfina y algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Otros fármacos que actúan a través de esta vía incluyen a la gabapentina y al sildenafil. Hemos encontrado que la combinación de gabapentina y la mezcla de vitaminas del complejo B (vitamina B₁, B₆ y B₁₂) es muy útil para aliviar el dolor neuropático en la rata. Observamos que las vitaminas aumentan considerable y significativamente el efecto analgésico de la gabapentina, lo cual pudiera representar un avance en el manejo del dolor neuropático en el ser humano ya que se reducen considerablemente las dosis de gabapentina necesarias para aliviar el dolor y por ende los posibles efectos adversos. También hemos reportado que la combinación de morfina (un analgésico opioide) y lamotrigina (un antiepiléptico) produce efectos analgésicos mayores a su administración individual. La administración de esta combinación podría ser útil para aliviar tanto el dolor in-

CONCLUSIONES

flamatorio (postquirúrgico) como el neuropático y sería de los primeros tratamientos, junto con la gabapentina, que alivian ambos tipos de dolor.

Los investigadores de este laboratorio están también interesados en el fenómeno de la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina cuando se administra de manera crónica. En este sentido, han encontrado que el tratamiento crónico con morfina produce tolerancia analgésica que se acompaña del aumento de la actividad y expresión de la proteína cinasa C (PKC) alfa y gamma a nivel espinal y del aumento de la liberación espinal de glutamato. La inhibición de la PKC espinal restaura el efecto analgésico de la morfina, bloquea la expresión y la actividad de la PKC alfa y gamma, reduce la liberación de glutamato y en total disminuye el desarrollo de tolerancia al tratamiento crónico con morfina. Actualmente se está probando en la clínica la posibilidad de utilizar inhibidores de la PKC para evitar el desarrollo de tolerancia a morfina.

Con los avances espectaculares en el campo del dolor durante los últimos veinte años es inadmisibles que el ser humano lo padezca. Ante la pregunta ¿emplear o no fármacos para aliviar el dolor?, la respuesta es sí. El alivio del dolor es un derecho que tiene el ser humano y hasta la fecha la investigación ha permitido contar con toda una gama de agentes analgésicos para hacer valer ese derecho.

REFERENCIAS

- Argüelles, C. F., Torres-López, J. E. y Granados-Soto, V., Peripheral antinociceptive action of morphine and the synergistic interaction with lamotrigine. *Anesthesiology* 96(4), 921 (2002).
- Déciga-Campos, M., Guevara, U., Díaz, R. I. y López-Muñoz, F. J., Enhancement of Antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *European J. Pharmacol.* 460, 99 (2003).
- Granados-Soto, V., Kalcheva, L., Hua, X. Y., Newton, A. y Yaksh, T. L., Spinal PKC activity and expression: Role in tolerance produced by continuous spinal morphine infusion. *Pain* 85(3), 99 (2000).
- Granados-Soto, V., Torres-López, J. E., Argüelles, C. F. y Ortiz, M. I., The peripheral antinociceptive effect of resveratrol is associated with activation of potassium channels. *Neuropharmacology* 43(5), 917 (2002).
- Hernández-Delgadillo, G. P., Ventura-Martínez, R., Díaz Reval, M. I., Domínguez Ramírez, A. M. y López-Muñoz, F. J., Metamizol potentiates opiate antinociception but not constipation after chronic treatment. *European J. Pharmacol.* 441, 177 (2002).
- Hernández-Delgadillo, G. P., López-Muñoz, F. J., Salazar, L. A. y Cruz, S. L., Morphine and dipyrone co-administration delays tolerance development and potentiates antinociception. *European J. Pharmacol.* 469, 71 (2003).
- López-Muñoz, F. J., Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in the PIFIR model. *Drug Development Research* 33(1), 26 (1994).
- López-Muñoz, F. J., Profile of analgesic interaction between aspirin and d-propoxyphene obtained by means of the surface of synergistic interaction. *Drug Development Research* 35(1), 13 (1995).
- López-Muñoz, F. J., Salazar, L. A., Castañeda, G., Villarreal, J. E., A New model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Development Research* 28, 169 (1993).
- Millan, M. J., The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiol.* 57(1), 1-164 (1999).
- Ortiz, M. I., Torres-López, J. E., Castañeda-Hernández, G., Rosas, R., Vidal-Cantú, G. C. y Granados-Soto, V., Pharmacological evidence for the activation of K⁺ channels by diclofenac. *European J. Pharmacol.* 438, 85 (2002).



¿TOMAR O NO FÁRMACOS RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD SEXUAL?

ALONSO
FERNÁNDEZ-GUASTI Y
GABRIELA
RODRÍGUEZ-MANZO

MUY POSIBLEMENTE LA RESPUESTA A ESTA PREGUNTA SEA LA MÁS difícil de responder de todas aquellas expuestas en esta serie de artículos. De manera natural existen al menos dos tipos de fármacos que pueden administrarse en relación con la actividad sexual, los anticonceptivos y los que se usan para el tratamiento de disfunciones sexuales. Los primeros son de uso (¡y responsabilidad!) fundamentalmente femenina, y si bien no están relacionados con el ejercicio de la actividad sexual sí lo están con las consecuencias de ésta: el embarazo. En contraste, los fármacos que se usan para el tratamiento de disfunciones sexuales son de uso (¡y también de responsabilidad!) casi exclusivamente masculina y están estrechamente relacionados con el ejercicio de la actividad copulatoria *per se* y no con las consecuencias de esta conducta.

Frente a alteraciones en el desempeño sexual o disfunciones sexuales claras debe considerarse como una de sus posibles terapias la que involucra el tratamiento con fármacos. Sin embargo, no deben descartarse otras terapias que involucren tratamiento psicológico o la combinación de ambas. Por otro lado, los compuestos anticonceptivos se recomiendan ampliamente para prevenir embarazos no deseados. La introducción de estas dos familias de compuestos ha revolucionado el ejercicio de la actividad sexual ya que, gracias a ellas, se han podido separar los aspectos placentero, recreativo y afectivo de la actividad sexual del estrictamente relacionado con la procreación.

¿SON LOS ANTICONCEPTIVOS FÁRMACOS?

¿CUÁLES SON LOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS?

Sí, los anticonceptivos son fármacos pues son compuestos hormonales derivados de hormonas esteroides naturales. Los más comúnmente utilizados son los orales e incluyen fundamentalmente dos grandes grupos, los anticonceptivos combinados (que mezclan estrógenos y progestinas) y los que contienen únicamente progestinas. Las formulaciones combinadas contienen uno de los siguientes estrógenos sintéticos: etinilestradiol o mestranol y una de las siguientes progestinas:

noretisterona, norgestrel, levonorgestrel, gestodeno, norgestimato, desogestrel, acetato de clormadinona o acetato de ciproterona. Por otra parte hay anticonceptivos que contienen únicamente una progestina, como linestrenol o levonorgestrel. Los anticonceptivos hormonales orales se administran en forma diaria y preferentemente a la misma hora. Durante los últimos años, y de acuerdo con las recomendaciones de varios comités internacionales, las dosis de los compuestos hormonales de los anticonceptivos orales se han reducido considerablemente.

LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS Y SUS EFECTOS COLATERALES

Los anticonceptivos orales combinados actúan por medio de la inhibición de la ovulación. Este efecto, ocasionado fundamentalmente por el componente estrogénico de la fórmula, ocurre a nivel de un área cerebral denominada hipotálamo, en la que se altera la secreción de la neurohormona liberadora de las gonadotropinas, lo que da por resultado la liberación de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) de la hipófisis. Por otra parte, además de inhibir la función reproductiva a nivel neuroendocrino, la administración de estrógenos modifica los mecanismos de implantación y transporte del óvulo fecundado, así como la funcionalidad del cuerpo lúteo. Los efectos colaterales que ocurren con mayor frecuencia durante la ingesta de anticonceptivos orales combinados son náusea, vómito, dolor abdominal y alteraciones en el sangrado menstrual que generalmente están relacionados con la dosis administrada de estrógenos. Estos síntomas se presentan durante los primeros tres meses de la terapia anticonceptiva y en la mayoría de los casos desaparecen al reducir la dosis del componente estrogénico.

Al comenzar la década de los setenta se desarrolló la llamada minipíldora que contiene únicamente cantidades bajas de progestinas que también actúan suprimiendo la ovulación. La eficacia anticonceptiva de este método es menor que la observada con los anticonceptivos combinados y no ha sido bien aceptada debido a la alta incidencia de irregularidades en el patrón de sangrado menstrual. Estos anticonceptivos, sin embargo, son adecuados para mujeres mayores de 35 años o bien para aquellas con intolerancia al componente estrogénico. Por otro lado, existen anticonceptivos inyectables de larga duración que contienen progestinas como el acetato de medroxiprogesterona, el enantato de noretisterona o los implantes subdérmicos que contienen levonorgestrel. De manera similar a los anticonceptivos orales, el efecto anticonceptivo de estas progestinas reside en la inhibición de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) así como de la descarga preovulatoria de LH, efectos acompañados en algunos casos (levonorgestrel) de cambios en las características físico-químicas del moco cervical. Los efectos secundarios de estas progestinas consisten en la presencia de irregularidades en el patrón de sangrado menstrual o amenorrea.

ACCIONES BENÉFICAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS

Además de estos efectos colaterales adversos, en nuestro laboratorio hemos estudiado otras posibles acciones de los esteroides sintéticos que contienen los anticonceptivos, tales como las ansiolíticas y antidepresivas. Si bien estos efectos colaterales no pueden considerarse necesariamente adversos, sí deben tenerse en cuenta para futuros estudios clínicos en mujeres en las que se combina el uso de anticonceptivos o terapias de reemplazo hormonal durante la menopausia y tratamientos con fármacos

ansiolíticos o antidepresivos. Estas investigaciones se han llevado a cabo en estrecha colaboración con investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Nuestros resultados en modelos animales muestran que la noretisterona y el levonorgestrel (las progestinas más comúnmente utilizadas en los anticonceptivos) no producen acciones ansiolíticas. Sin embargo, algunos de sus metabolitos producen claros efectos ansiolíticos que parecen estar mediados por la estimulación del receptor GABA-benzodiacepínico (Picazo *et al.*, 1998). Por otro lado, hemos encontrado que los estrógenos sintéticos dietilelbestrol y etinil-estradiol provocan claros efectos antidepresivos cuando se administran de manera subcrónica. Más aún, estos estrógenos son capaces de aumentar las acciones antidepresivas de compuestos como la desmetilimipramina (Norpramin) o la fluoxetina (Prozac) (Estrada Camarena, *et al.*, 2003).

SI SE HAN TENIDO RELACIONES SEXUALES SIN PROTECCIÓN, ¿PUEDE PREVENIRSE EL EMBARAZO?

Recientemente se han desarrollado dos tipos de compuestos, llamados anticonceptivos postcoitales, que ayudan a resolver este problema. Así, se ha encontrado que la administración de dosis elevadas de estrógenos en el periodo post-ovulatorio temprano previene la implantación del óvulo fecundado. Los compuestos estrogénicos más utilizados para estos propósitos son el dietilelbestrol, el etinil estradiol y los estrógenos conjugados. La eficacia del tratamiento depende del tiempo transcurrido entre el coito y la administración de estrógenos, pero no debe exceder las 72 horas.

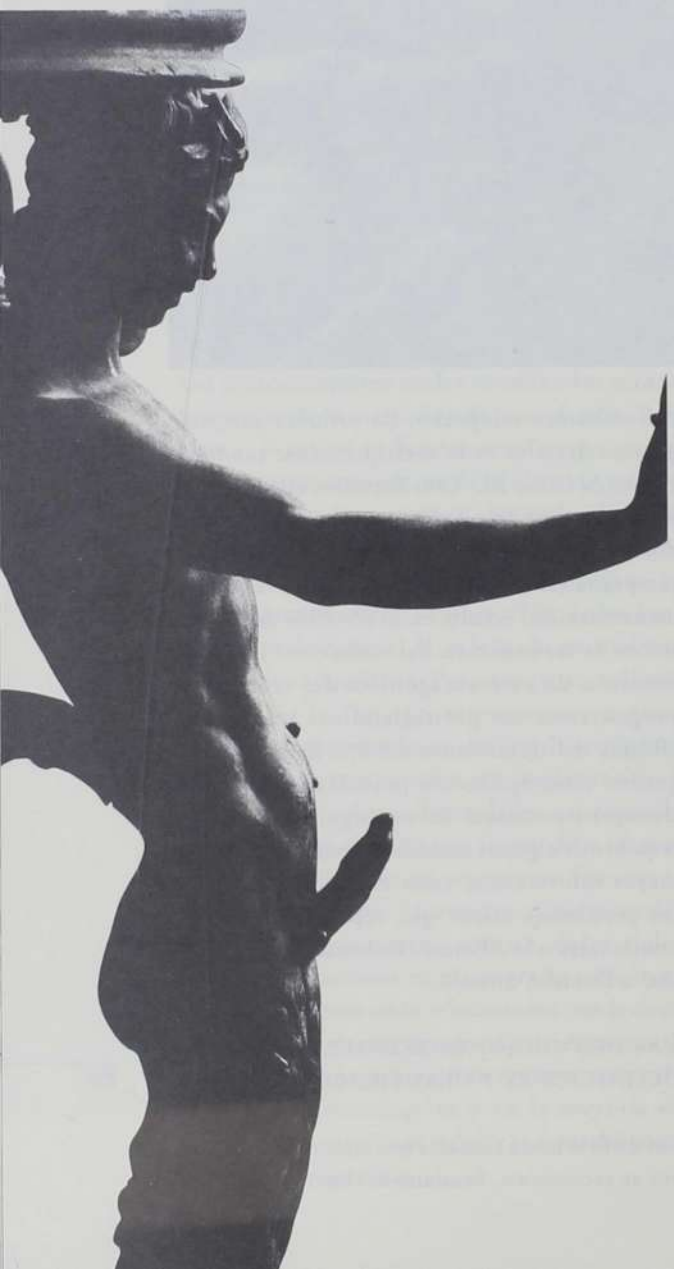
Las antiprogestinas o antagonistas del receptor a progesterona representan el mecanismo más efectivo y seguro para la terminación



del embarazo temprano. La primera antiprogestina descrita es la mefiprestona, también conocida como RU 486. Estudios clínicos han mostrado que la administración oral de una dosis única de RU 486 durante la gestación temprana (antes de 6 semanas desde la última menstruación) resulta en el 65-85% de los casos en la terminación del embarazo. La combinación de este antagonista del receptor a progesterona con prostaglandinas aumenta la eficacia del tratamiento a 96%. Esta antiprogestina tiene aplicación potencial como anticonceptivo postcoital. Sin embargo, su uso clínico requiere de algunas consideraciones éticas (para mayor información sobre estos compuestos y los problemas éticos que representan puede contactarse a la Alianza Nacional por el Derecho a Decidir, ANDAR).

LAS DISFUNCIONES SEXUALES: DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Las disfunciones sexuales son comunes pero rara vez se reconocen, fundamentalmente por falta



de comunicación entre el paciente y el médico. La disfunción sexual puede residir tanto en alteraciones del apetito sexual como de la respuesta sexual misma. Así, existen disfunciones sexuales relacionadas con el deseo sexual (deseo sexual hipoactivo, aversión sexual), con la capacidad de excitación sexual (trastorno de la excitación sexual femenina, disfunción eréctil), con el orgasmo (inhibición del orgasmo masculino o femenino, eyaculación precoz), y otras relacionadas con dolor durante la actividad sexual (dispareunia, vaginismo). Las causas de estas disfunciones sexuales son de origen orgánico y psicológico.

Los fármacos disponibles para tratar las disfunciones sexuales pueden ser clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción en tres clases: los que incrementan la libido (deseo sexual), los que aumentan la potencia y los que favorecen el placer sexual. Varias sustancias tanto de origen animal como vegetal han sido utilizadas por la medicina tradicional de diferentes culturas para estos propósitos. Los principios activos de algunas de ellas han sido identificados farmacológicamente, permitiendo la comprensión de su mecanismo de acción.

En el hombre, la disfunción sexual puede presentarse en diferentes niveles, que incluyen desde problemas de libido y anorgasmia hasta trastornos de los reflejos sexuales tales como disfunción eréctil (impotencia) o alteraciones de la eyaculación (eyaculación precoz). En mujeres, las disfunciones sexuales se relacionan principalmente con alteraciones en la capacidad para iniciar la fase de excitación sexual, para alcanzar el orgasmo y experimentar placer. En términos

generales la disfunción sexual femenina ha sido poco estudiada y la inhibición de estas capacidades se ha relacionado con cambios en el estado de ánimo (ansiedad, depresión) y trastornos hormonales (secreción elevada de prolactina).

LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Es probablemente el trastorno sexual masculino más estudiado. La disfunción eréctil se define como la incapacidad de un individuo para sostener o responder con una erección peneana frente a estímulos sexuales adecuados. Se trata de un padecimiento que incide sobre una proporción elevada de individuos de diferentes edades. Así, se ha calculado que entre los 40 y 75 años de edad un 42% de los varones presenta disfunción eréctil. En México, de acuerdo con datos recientes, alrededor de 40% de los varones entre 40 y 50 años de edad presenta disfunción eréctil y el porcentaje aumenta hasta un 80% después de los 65 años. Se trata de un trastorno de etiología múltiple por lo que sería poco realista pensar que un tratamiento único pudiera resolver el problema de todos los casos. Se calcula que la disfunción eréctil es de origen psicológico en 20% de los pacientes, de origen exclusivamente orgánico en un porcentaje similar (20%) y en el 60% restante las causas son tanto orgánicas como psicológicas. Desafortunadamente, los estudios de este desorden no consideran grupos control adecuados para evaluar las terapias. Los tratamientos farmacológicos más comunes para esta disfunción incluyen drogas vasoactivas y fármacos que

actúan en el sistema nervioso central, como la apomorfina y la yohimbina.

COMPUESTOS QUE SE USAN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Varios investigadores han demostrado que la inyección directa a los cuerpos cavernosos del pene de compuestos vasoactivos como la papaverina, fenoxibenzamina, fentoalmina, imipramina, verapamil, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y la prostaglandina E_1 (PGE_1) inducen erección peneana.

La introducción reciente del citrato de sildenafil (Viagra), un compuesto vasoactivo, ha revolucionado el tratamiento de la disfunción eréctil. La ventaja fundamental de este fármaco sobre los anteriores consiste en el hecho de que es activo por vía oral. Se ha demostrado que los pacientes con disfunción eréctil recobran la capacidad eréctil incluso después de una sola administración del compuesto. Más aún, en algunos pacientes con historias largas de disfunción eréctil, la administración de este fármaco ha producido la recuperación de la función sexual incluso sin tratamiento ulterior. Este compuesto actúa inhibiendo una enzima, la fosfodiesterasa 5, que metaboliza al GMPcíclico, el cual a su vez tiene acciones vasodilatadoras. La selectividad de este compuesto sobre la vasculatura genital parece deberse a la presencia relativamente elevada de esta enzima en ese lecho vascular. Sin embargo, a pesar de sus ventajas se han establecido efectos colaterales relacionados con la vasodilatación en otras áreas del cuerpo:

cefalea y rubor, o con la inhibición de la fosfodiesterasa 5 en la retina, que provoca cambios en la percepción del color. De manera interesante, el uso de este compuesto ha mostrado que una proporción elevada de los casos de disfunción eréctil tiene bases fisiológicas. Por otro lado, en contraste con el resto de los compuestos vasoactivos, el sildenafil no es efectivo en los casos en los que los estímulos sexuales no son los adecuados. Además del sildenafil, actualmente se encuentran en fase de desarrollo dos compuestos con acciones similares, el tadalafil (Cialis) y el vardenafil. La ventaja fundamental del tadalafil consiste en que tiene una vida media mayor que el sildenafil por lo que sus efectos son más duraderos.

La yohimbina es un alcaloide que se obtiene de la corteza de un árbol sudamericano (*Pansinystatia yohimbe*) que se ha utilizado para el tratamiento de disfunciones sexuales en hombres y en mujeres desde tiempos remotos. Recientemente los efectos de esta droga han sido evaluados en varios estudios que han arrojado datos controvertidos. Los resultados muestran que la yohimbina es parcialmente activa en el 50% de los individuos que presentan disfunción eréctil de origen psicológico y fisiológico. Las acciones neurofarmacológicas de este compuesto consisten fundamentalmente en el antagonismo de los receptores α_2 adrenérgicos. Este mecanismo de acción podría explicar tanto sus efectos directos sobre la vasculatura genital como sus acciones en el sistema nervioso central. Debido a su efecto terapéutico débil, al menos en comparación con el sildenafil, y al gran número de efectos colaterales referidos tales como hipertensión,

ansiedad, agitación, diarrea e irritación de la piel, su uso se encuentra muy limitado. Por otro lado, recientemente se ha propuesto el uso de apomorfina, un agonista dopaminérgico, para el tratamiento de la disfunción eréctil psicogénica. De hecho, la administración de este compuesto incrementa la motivación en general y en particular la motivación sexual cuando estos estímulos son los adecuados para el paciente. Sin embargo, la administración de agonistas dopaminérgicos puede producir otros efectos indeseables, como cambios en el estado de ánimo, ansiedad e incluso episodios pseudopsicóticos. En nuestro laboratorio hemos encontrado en un modelo de inhibición sexual masculina que tanto la yohimbina como la apomorfina son capaces de restaurar la actividad copulatoria aparentemente a través de aumentar la motivación sexual (Rodríguez-Manzo, 1999).

DISFUNCIÓN EYACULATORIA Y SU TRATAMIENTO

En la última década se ha logrado un progreso imponente en la biología de la erección, no así en el estudio de la eyaculación, a pesar de la elevada prevalencia de trastornos eyaculatorios en la población masculina. La eyaculación precoz es una alteración en la que la eyaculación se produce muy pronto durante la interacción sexual y en muchas ocasiones no se acompaña de orgasmo, lo que trae como consecuencia que la pareja se sienta decepcionada del encuentro sexual. Esta disfunción se ha asociado con niveles altos de ansiedad. De hecho, su tratamiento psicológico está dirigido de manera importante a disminuir

CONCLUSIONES

En la actualidad cerca de 100 millones de actos sexuales ocurren cada día a nivel mundial dando como resultado 910,000 embarazos. De éstos alrededor del 50% no son planeados y de ellos el 25% definitivamente son no deseados. Por otro lado, se calcula que alrededor de 15 millones de varones en el mundo podrían tener problemas de disfunción eréctil, mientras que la disfunción eyaculatoria es la más común de las disfunciones sexuales masculinas. Estos problemas podrían incrementarse conforme aumenta la expectativa de vida. En todo caso, el diseño de nuevos fármacos que permita el ejercicio sano y placentero de la actividad sexual por un periodo mayor en la vida se traducirá en una mejoría de su calidad.

REFERENCIAS

- Carro-Juárez, M. y Rodríguez-Manzo, G., Exhaustion of the coital reflex in spinal male rats is reversed by the serotonergic agonist 8-OH-DPAT. *Behav. Brain Res.* 118, 161 (2001).
- Carro-Juárez, M. y Rodríguez-Manzo, G., Yohimbine reverses the exhaustion of the coital reflex in spinal male rats. *Behav. Brain Res.* 141, 43 (2003).
- Carro-Juárez, M., Cruz, S. L. y Rodríguez-Manzo, G., Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation. *Brain Res.* 975, 222 (2003).
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A. y López-Rubalcava, C., Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 28, 830 (2003).
- Fernández-Guasti, A., y Rodríguez-Manzo, G., Further evidence showing that the inhibitory action of serotonin on rat masculine sexual behavior is mediated after the stimulation of 5-HT_{1B} receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42, 529 (1992).
- Fernández-Guasti, A., Ansiedad y conducta sexual. *Ciencia* 54, 52 (2003).
- Pérez-Palacios, G. y Larrea, F., Anticoncepción. En *Antología de la sexualidad humana II*. Ed. Porrúa y CONAPO, México D.F., pp. 337-369, 1994.
- Picazo, O., Fernández-Guasti, A., Lemus, A. E. y García, G. A., A ring reduced derivatives of two synthetic progestins induce anxiolytic effects in ovariectomized rats. *Brain Res.* 796, 45 (1998).
- Rodríguez-Manzo, G., Yohimbine interacts with the dopaminergic system to reverse sexual satiation: further evidence for a role of sexual motivation in sexual exhaustion. *Eur. J. Pharmacol.* 372, 1 (1999).
- Rubio, E. y Díaz, J., Las disfunciones sexuales. En *Antología de la sexualidad humana III*. Ed. Porrúa y CONAPO, México D.F., pp. 203-246, 1994.

la ansiedad de los individuos. En ocasiones los tratamientos psicológicos se acompañan de tratamientos farmacológicos, ya sea con anestésicos locales que tienen por objeto retrasar la eyaculación a través de disminuir la sensibilidad del pene, o con compuestos que aumenten el tono serotoninérgico como la clomipramina. Es bien conocido que el aumento en la transmisión serotoninérgica retrasa la eyaculación. De hecho, nosotros hemos encontrado que la estimulación de receptores específicos a serotonina, los receptores 5-HT_{1B}, produce un claro efecto inhibitorio sobre la conducta sexual masculina (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 1992).

Recientemente desarrollamos un modelo de inhibición del reflejo eyaculatorio que nos ha permitido establecer la participación de agonistas del receptor 5-HT_{1A} serotoninérgico (8-OH-DPAT) y antagonistas del receptor alfa₂ adrenérgico (yohimbina) en el restablecimiento de la capacidad eyaculatoria (Carro-Juárez y Rodríguez-Manzo, 2001, 2003). Asimismo este modelo nos permitió mostrar que el control de la respuesta eyaculatoria ocurre a nivel de médula espinal (Carro-Juárez *et al.*, 2003). Si bien esta información no repercute de manera inmediata en el tratamiento de esta disfunción, sí aumenta nuestro conocimiento acerca de las bases biológicas de la eyaculación que permitan el desarrollo de fármacos dirigidos a restablecer su función.



TRES PATOLOGÍAS EN BUSCA DE UN FÁRMACO

LUISA ROCHA
ALFREDO MENESES Y
FERNANDO PEÑA

SE CONOCE COMO FÁRMACO A TODA SUSTANCIA CAPAZ DE PRODUCIR un efecto en un organismo viviente, lo cual generalmente se logra mediante la modificación de alguna porción del protoplasma celular. Una de las características de los fármacos es que, aunque frecuentemente benefician a los pacientes, pueden producir efectos colaterales, es decir, distintos del efecto terapéutico. Por lo tanto, generan malestar y en algunas ocasiones daño a los pacientes. No es infrecuente percatarse de enfermedades iatrogénicas, es decir, inducidas por los médicos por la prescripción de fármacos o por procedimientos utilizados inadecuadamente. El medicamento prescrito puede ser el adecuado, pero si la dosis o el intervalo entre cada dos dosis son inapropiados el paciente puede no curarse o no controlarse, e incluso puede hacerse resistente al medicamento. Esto último se ha observado con antibióticos y con anticonvulsivantes.

Por otra parte, existen patologías que no son tratadas adecuadamente. En este artículo se describen tres de ellas: la epilepsia resistente al tratamiento por fármacos, la disminución de la memoria (en particular en personas de edad avanzada) y la apnea del sueño que sufren los niños de corta edad. El problema fundamental en estos casos es que, al no haber una terapéutica específica, muchas veces se recurre a tratamientos empíricos que no sólo no producen beneficios sino que pueden deteriorar la salud. En las tres patologías que describiremos a continuación no existen tratamientos con medicamentos que curen o produzcan una paliación razonable de los pacientes, pero se han abierto caminos para proporcionar soluciones parciales y dar tiempo al descubrimiento de una terapéutica realmente efectiva.

EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

La resistencia a los medicamentos se ha asociado con cambios a nivel celular, entre los que se encuentran un decremento de los niveles de receptores blanco a dichas sustancias. Un ejemplo de este fenómeno es el de pacientes con epilepsia resistente a fármacos que han

sido tratados crónicamente con benzodiacepinas o agonistas gabaérgicos y en los que existe un decremento de los niveles de sus receptores.

Aún se desconocen las causas por las que alteraciones como la epilepsia llegan a convertirse en un trastorno farmacológicamente intratable. Sin embargo, se sugiere que sus bases biológicas son multifactoriales y pueden asociarse a la reorganización anormal de circuitos neuronales, la alteración en los receptores de diversos neurotransmisores, patologías en los canales iónicos, la autoinmunidad reactiva y la penetración alterada de los fármacos antiepilépticos en el foco epiléptico.

Pese a que la intratabilidad es un problema de salud muy importante, son pocos los modelos animales diseñados específicamente para el estudio de los mecanismos implicados en la resistencia de los fármacos antiepilépticos. Debido a ello, es importante la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que induzcan la activación de sistemas inhibidores endógenos para el tratamiento de padecimientos resistentes a los tratamientos farmacológicos tradicionales. Una estrategia que se ha investigado durante los últimos años es el implante de injertos de tejidos productores de neurotransmisores. Sin embargo, se sabe que éstos presentan poca sobrevivencia e integración en el cerebro receptor cuando son implantados. Otras aproximaciones para incrementar la neurotransmisión son el implante de matrices de polímeros biocompatibles liberadores de sustancias en la vecindad de áreas cerebrales afectadas, el empleo de vectores virales (herpes simples) que expresan proteínas específicas, la aplicación de electroterapia cerebral, como la estimulación cerebelar y del nervio vago que se han empleado como tratamientos para evitar las crisis epilépticas.

La estimulación magnética a bajas frecuencias se ha propuesto como una terapia alternativa para el tratamiento de la epilepsia y de

otras alteraciones resistentes a tratamiento farmacológico. Lo anterior se fundamenta en que la aplicación de campos magnéticos a baja frecuencia modifica la actividad eléctrica cerebral, disminuye la incidencia e intensidad de las crisis epilépticas en modelos animales experimentales y reduce los efectos letales de convulsivantes. En pacientes con epilepsia refractaria a fármacos la aplicación de campos magnéticos atenúa las crisis epilépticas y las alteraciones conductuales asociadas a ellas.

La aplicación repetida de campos magnéticos a frecuencias bajas (120 Hz) en el brazo de pacientes con epilepsia refractaria a fármacos y de sujetos con lesiones de piel crónicas y también resistentes a medicamentos mejora de manera importante el estado de salud de los pacientes en aproximadamente un 70% en cuatro meses, lo cual indica que esta terapia es efectiva en pacientes con lesiones crónicas.

Se ha sugerido que los padecimientos refractarios a fármacos se asocian a alteraciones en la permeabilidad a éstos a través de la barrera hematoencefálica. Con respecto a esto, se describe que el estado de refractariedad a medicamentos en cualquier tipo de padecimiento se relaciona con una expresión aumentada del gen de resistencia a fármacos múltiples (MDR1, de acuerdo con sus siglas en inglés) y de la proteína que dicho gen codifica (la glicoproteína-P, PgP1). La PgP1 es una proteína dependiente de ATP, la cual exporta fármacos y material tóxico de las células al torrente sanguíneo. Se sabe que la epilepsia refractaria a fármacos se asocia a un aumento de la expresión de la PgP1 y del gen MDR1 en el cerebro de pacientes con epilepsia médicamente intratable. También existen niveles aumentados de la PgP1 en las lesiones cerebrales de un paciente de cuatro meses de edad con esclerosis tuberal. Es posible que la administración intracerebral de inhibidores de la PgP1, como el (Verapamil o PSC833) evite el transporte del medio

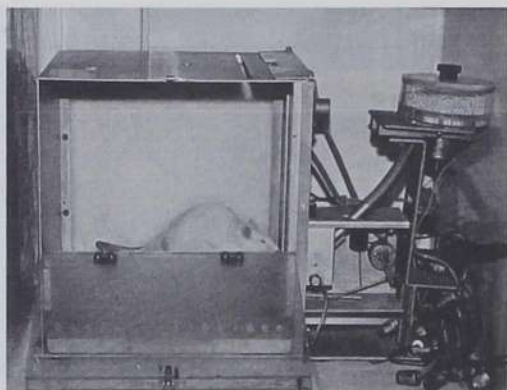


ILUSTRACIÓN 1 (SERIE)

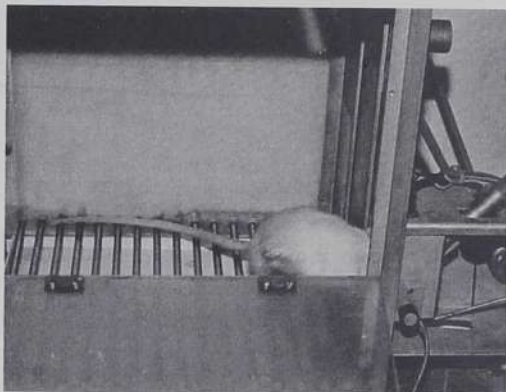
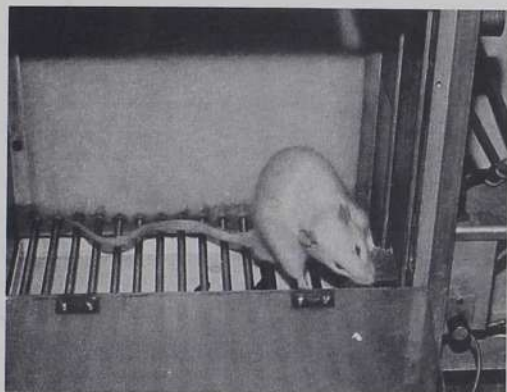
ejemplo tacrina) mejoran o normalizan la memoria. Hasta el momento no se ha identificado un medio que restablezca universalmente la memoria, aunque se ha podido establecer que ciertos fármacos como los anticolinesterasa (la enzima que se encarga de metabolizar la acetilcolina), al demorar el metabolismo de la acetilcolina, pueden detener la pérdida de la memoria en pacientes con Alzheimer, aunque no así la formación de placas amiloides. Este resultado parcial y alentador ha permitido identificar otras sustancias químicas y neurotransmisores que llevan también a cabo la comunicación entre las células nerviosas durante el aprendizaje y la memoria. Esto ha hecho posible la búsqueda de nuevas sustancias que resulten en medicamentos útiles para el tratamiento de desórdenes de la memoria. En el laboratorio de Neurofarmacología de Aprendizaje y Memoria hemos aportado evidencia experimental de que varios sistemas de neurotransmisión están involucrados en los procesos fisiológicos y patofisiológicos que median el aprendizaje asociativo (véase ilustración 1) y la formación de la memoria. Esta información está proporcionando mecanismos para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de desórdenes de la memoria. Por otra parte, no sólo los fármacos pueden restablecer la capacidad de aprender y recordar. También el contar con una larga pre-



paración escolarizada y el ejercicio "mental", es decir, mantener activo nuestro cerebro, pueden ayudar a protegernos mucho contra enfermedades que afectan la memoria. En conjunto, aunque la investigación de la memoria está aún lejos de proponer una "cura", en años recientes ha recibido la incorporación de una gran variedad de investigadores, incluyendo genetistas y biólogos moleculares que, junto con farmacólogos, fisiólogos y psicólogos, están aportando información sobre mecanismos que en un futuro no muy lejano permitirán contar con fármacos y soluciones útiles en el tratamiento de desórdenes de la memoria.

LA MUERTE SÚBITA INFANTIL

Existen patologías para las que la aplicación de estrategias de prevención resultan más convenientes que la prescripción de fármacos. Uno de estos casos es el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), conocida comúnmente como muerte de cuna. En países desarrollados el SMSL representa la causa principal de muerte de infantes entre el primero y doceavo mes de edad. Este síndrome afecta cada año a casi 5000 bebés en los Estados Unidos y a cerca de 2000 en la República Mexicana. El SMSL se define como "la muerte repentina e inesperada de un niño menor de un año de edad, que permane-



ce inexplicable luego de una profunda investigación, que incluye el estudio de autopsia completa, la investigación de la escena de la muerte y la evaluación de la historia clínica del niño y su familia”.

CAUSAS DEL SMSL:

LA HIPÓTESIS CARDIORRESPIRATORIA

Existe una serie de factores y circunstancias epidemiológicas relacionados con el SMSL que podría ayudar a entender esta patología. Es una enfermedad muy relacionada con el sueño, ya que se ha detectado que la mayoría de las muertes ocurre entre la medianoche y las nueve de la mañana. En cuanto a la edad, el 80% de los bebés que mueren de SMSL tienen entre uno y seis meses de nacidos, siendo muy rara la muerte por SMSL una vez alcanzado el año de vida (sólo 5% de los casos). Hay mayor incidencia en niños (6 de cada 10) que en niñas (4 de cada 10) y se presenta con mayor frecuencia en familias con niveles económico y educativo bajos.

Aunque todavía no se han podido determinar las causas involucradas en el SMSL, contrariamente a la definición que establece que el recién nacido es clínicamente normal, se ha podido establecer una serie de anomalías que parecen predisponer a estos bebés. Aun-

que hasta el momento nadie ha podido concretar cuáles son estas anomalías, una de las hipótesis más sólidas sugiere que existe una disfunción del sistema cardiorespiratorio en estos neonatos, particularmente en el control nervioso de la función respiratoria. Se piensa que estos niños presentan una deficiencia tanto en la detección de niveles anormales de oxígeno como en los reflejos fisiológicos que se llevan a cabo para responder a condiciones hipóxicas (Filiano y Kinney, 1994). En nuestro laboratorio estamos interesados en estudiar las neuronas encargadas de generar y controlar el ritmo respiratorio así como la regulación que ejercen distintos neurotransmisores y la hipoxia sobre un grupo de células, llamadas neuronas marcapaso, que pensamos pudieran estar relacionadas con las disfunciones presentes en el SMSL (Peña y Ramírez, 2002). De manera complementaria a la hipótesis de la disfunción cardiorespiratoria en el SMSL, se han identificado factores de riesgo que predisponen a los bebés a morir de SMSL: 1) bebés prematuros y/o con bajo peso al nacer; 2) bebés que presentan apneas frecuentes de causa desconocida; 3) niños prematuros con displasia broncopulmonar o hipoxia neonatal; 4) posneonatos que han presentado lo que se denomina Episodio Aparentemente Letal (sensación de falta de respiración, cambios de coloración, piel morada o pálida, pér-

dida del tono muscular y sobre todo aspecto de muerte inminente); 5) hermanos gemelos o posteriores a una víctima de SMSL; y 6) de manera sobresaliente, hijos de padres fumadores cuya madre continuó el consumo de tabaco durante el embarazo.

¿SE DEBEN DE USAR FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL SMSL?

El uso de fármacos para tratar el SMSL resulta prácticamente imposible, ya que el signo clínico de esta enfermedad es la muerte misma. Esto deja al médico tratante sin otra oportunidad de intervención que no sea la técnica de resucitación cardiorrespiratoria. A pesar de esta limitación terapéutica, se han sugerido varios tratamientos que podrían llegar a funcionar en caso de que se pudiera determinar *a priori* qué niño va a sufrir de SMSL. Entre los tratamientos propuestos están la melatonina, que es una hormona muy relacionada con la regulación de los ritmos biológicos, la teofilina, que tiene un efecto broncodilatador y estimulador de la respiración a través de un efecto directo sobre el centro respiratorio nervioso. Incluso ya ha mostrado efectos terapéuticos en el tratamiento de apneas en el adulto. Finalmente hay quien propone que los estimulantes del SNC, como la cafeína, podrían utilizarse también en el tratamiento de este padecimiento. Es muy importante tomar en cuenta que el uso de estos fármacos tendría sentido únicamente en el caso de que se pudiera determinar qué infante va a sufrir de SMSL, lo que hasta el momento es imposible. También es importante considerar todas las des-

ventajas del uso de estos fármacos en un bebé tan pequeño. Estos problemas dan mayor relevancia al uso de estrategias preventivas que, como veremos a continuación, han resultado ser muy sencillas y han arrojado muy buenos resultados.

MEDIDAS PARA EVITAR EL SMSL

Las medidas de prevención del SMSL están enfocadas a un objetivo muy claro: evitar que el bebé deje de respirar mientras duerme pues, como ya mencionamos anteriormente, es muy posible que los bebés que mueren de SMSL no tengan la capacidad de reaccionar a la falta de oxígeno que se presenta cuando dejamos de respirar. Hasta el momento la mejor forma de prevención, por su sencillez y bajo costo, es cuidar la posición de los bebés cuando están dormidos (Guntheroth y Spiers, 1992). Hoy día está comprobado que lo más conveniente es que los bebés duerman boca arriba (decúbito supino), ya que esta posición permite que las vías aéreas no se obstruyan durante el sueño. Hay algunos bebés que por problemas de salud no pueden dormir boca arriba, y en este caso se recomienda dormirlos decúbito lateral (de lado) pero, en la medida de lo posible, hay que evitar dormirlos boca abajo, pues esta posición favorece la obstrucción de las vías aéreas e incrementa el riesgo de que el bebé deje de respirar. Esta simple recomendación ha tenido resultados sorprendentes. Los países que han llevado a cabo intensas campañas de información acerca de las ventajas de dormir a los bebés boca arriba han reducido hasta en 50% la

incidencia de SMSL. Otras medidas adicionales que pueden contribuir a evitar el SMSL son dormir al bebé en un lugar libre del humo de tabaco, sobre un colchón firme, en buen estado, limpio y despejado, así como nunca tapar su cabeza.

Finalmente hay que mencionar que se han desarrollado dispositivos electrónicos capaces de detectar y/o prevenir situaciones que pudieran favorecer el SMSL: 1) los monitores domiciliarios de la función cardiorrespiratoria detectan cuando el niño presenta apneas; 2) los pulsioxímetros detectan cuando el bebé se encuentra en condiciones hipóxicas. Recientemente se ha sugerido el uso de los dispositivos nasales de presión positiva que permiten mantener las vías aéreas abiertas.

¿CÓMO DORMIR A LOS BEBÉS PARA PREVENIR EL SMSL?

Como conclusión podemos decir que falta mucho por estudiar en el caso del SMSL, lo que motiva las distintas líneas de investigación que se desarrollan actualmente. Por lo pronto, esto mantiene la importancia del uso de estrategias preventivas que son muy sencillas de aplicar y muy efectivas en la reducción de la incidencia de este mal. Es necesario mencionar que si bien los fármacos tienen efecto benéfico en el organismo, no hay que olvidar sus posibles interacciones con otras sustancias endógenas que produzcan a largo plazo efectos nocivos. Asimismo, es recomendable la búsqueda de estrategias terapéuticas alternativas que activen sistemas endógenos o prevengan situaciones patológicas.

REFERENCIAS

- Borst, P., Evers, R., Kool, M. y Wijnholds, J., A family of drug transporters: the multidrug-resistance associated proteins. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 1295 (2000).
- Dombrowski, S. M., Desai, Y. S., Marroni, M., Cucullo, L., Goodrich, K., Bingaman, W., Mayberg, R. M., Bengel, L. y Janigro, D., Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 42, 1501 (2001).
- Kwan, P. y Brodie, M. J., Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 11(2), 77 (2002).
- Kandel, E. R., The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Sci* 294, 1030 (2001).
- Meneses, A., 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 23, 1111 (1999).
- Meneses, A., Pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT₁ to 5-HT₇ receptor subtypes function on a Pavlovian/instrumental autoshaped memory. *Learning and Memory* 10, 363 (2003).
- Filiano, J. J. y Kinney, H. C., A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol. Neonate* 65, 194 (1994).
- Guntheroth, W. G. y Spiers, P. S., Sleeping prone and the risk of sudden infant death syndrome. *JAMA* 267, 2359 (1992).
- Peña, F. y Ramírez, J. M., Endogenous activation of serotonin 2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro. *J Neurosci* 22, 11055 (2002).



HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INCIDENCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

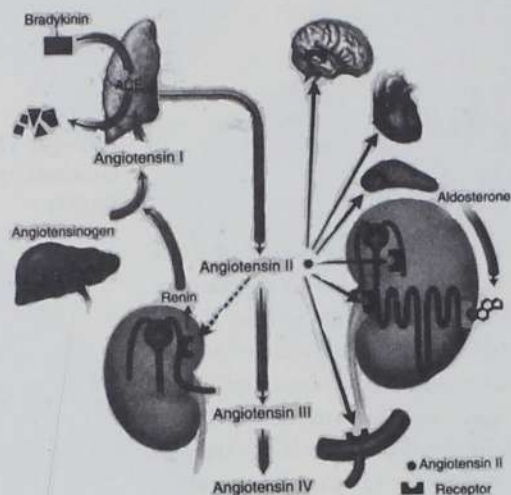
ENRIQUE HONG
GUADALUPE BRAVO Y
RAFAEL
VILLALOBOS-MOLINA

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ES UNA ENFERMEDAD QUE CONSTITUYE UNA de las preocupaciones mayores de los ministerios de salud en prácticamente todos los países del mundo. Ello se debe al gran número de personas afectadas por dicha enfermedad y al pronóstico grave cuando no es controlada adecuadamente. De hecho, el énfasis en la importancia y gravedad que tiene la hipertensión arterial fue señalado inicialmente por las compañías de seguros, que asociaron la hipertensión arterial con el número de pólizas de seguro de vida pagadas por ellas. Dichas compañías notaron que tenían que pagar una mayor proporción de pólizas de los asegurados hipertensos que de los asegurados normotensos. Las cifras relativas al número de hipertensos en el mundo varía de acuerdo al país en donde se haya hecho la encuesta; sin embargo, los resultados de las encuestas indican que la incidencia de la hipertensión arterial oscila entre el 10 y el 20 % de la población total. Por otra parte, se sabe que aunque la hipertensión arterial no produce síntomas durante los primeros años (lo que le ha otorgado el título del sino silencioso), cuando no es controlada adecuadamente suele terminar en una serie de complicaciones como insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, insuficiencia renal y accidentes vasculares periféricos, entre los que se encuentran los cerebrales y los oftálmicos. Todas estas complicaciones pueden poner la vida del paciente en gran riesgo, con excepción del último caso, en el cual el peligro de pérdida parcial de la visión es inminente. Afortunadamente, el control adecuado de la hipertensión arterial reduce las consecuencias de ésta y aumenta la expectativa de vida del paciente hipertenso.

La primera encuesta nacional de enfermedades degenerativas en México permitió conocer que el 27% de los habitantes entre los 20 y los 60 años padecían de hipertensión arterial. Aunque ya se realizó la segunda encuesta, aún no se analizan completamente los resultados.

¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

Antes de continuar con el tema, es necesario conocer a qué nos referimos cuando hablamos de hipertensión arterial. La presión arterial es la

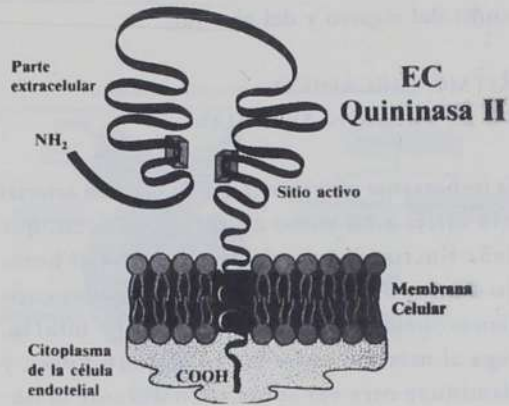


presión que ejerce la sangre bombeada por el corazón sobre los vasos sanguíneos y se habla de hipertensión arterial cuando los valores son mayores de 140 mmHg para la presión sistólica (comúnmente conocida como la presión alta) y 90 mmHg para la presión diastólica (la llamada presión baja). Estos valores se han asignado empíricamente, ya que hace dos o tres décadas los límites normales para la hipertensión arterial eran de 160 y 100 mmHg para las presiones sistólica y diastólica, respectivamente. La disminución en las cifras limítrofes de la hipertensión arterial se establecieron por medio de estudios de salud pública que reunieron datos de varias decenas de miles de personas, en los cuales se correlacionaron estadísticamente los valores de la presión arterial con la aparición de las complicaciones cardiovasculares, renales y oftalmológicas que produce esta enfermedad. En estos estudios se observó que los pacientes que tenían una presión sistólica mayor de 140 mmHg y/o una presión diastólica mayor de 90 mmHg presentaban complicaciones más frecuentemente que los que tenían cifras menores, por lo que se decidió cambiar el criterio anterior de hipertensión arterial. A pesar de lo anterior, el 7° Reporte del Comité

Conjunto Nacional de los EUA para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta ha descrito una etapa de prehipertensión con límites de 120 a 139 mmHg para la presión sistólica y de 80 a 89 mmHg para la presión diastólica, en la que se debe empezar a prestar atención en el control de esos pacientes, en particular si son diabéticos. El énfasis principal está en prevenir el desarrollo de mayor hipertensión, de rigidez en las arterias y el daño renal que ocurre cuando la hipertensión no se controla adecuadamente. La actitud que debe de privar es aumentar intensamente la motivación del paciente hipertenso para que adopte las medidas no farmacológicas adecuadas y, si es necesario, que lleve a cabo el tratamiento farmacológico más apegado a la prescripción médica.

Uno de los problemas principales para el tratamiento de la hipertensión arterial es que aún desconocemos con precisión cuál es la causa o las causas que la producen. En vista de que en el cuerpo humano se producen tanto sustancias vasodilatadoras (que disminuyen la presión arterial) como sustancias vasoconstrictoras (que aumentan la presión arterial), podemos decir en una forma simplista que la hipertensión se debe a un déficit de las sustancias endógenas que producen vasodilatación (como la prostaciclina, la prostaglandina E_2 , el óxido nítrico, el factor natriurético auricular, el factor hiperpolarizante del endotelio, o bien sustancias como la serotonina, las aminas adrenérgicas o el GABA que producen disminución a través de un mecanismo que se inicia en el sistema nervioso central y que disminuye los impulsos simpáticos hacia los vasos sanguíneos, los cuales normalmente producen vasoconstricción), o a un aumento de las sustancias endógenas que producen vasoconstricción (como la angiotensina II, la norepinefrina, el tromboxano A_2 , así como una retención exagerada de sodio). El papel que desempeña el sistema

Representación esquemática de la EC Tisular



nervioso simpático es crucial, ya que la liberación de noradrenalina en las terminales neuroefectoras (que están en contacto directo con el músculo liso arterial) producen vasoconstricción principalmente a través de los receptores adrenérgicos α_1 . La estimulación de estos receptores es seguida de una estimulación de una proteína G_i , de la fosfolipasa C, que genera trifosfato de inositol y diacilglicerol, sustancias que aumentan el calcio intracelular y activan a la proteinquinasa C, lo que resulta en vasoconstricción. Por otra parte, los receptores adrenérgicos α_1 aumentan la fuerza y frecuencia con la que se contrae el corazón, probablemente por medio de un incremento en la formación del AMP cíclico. Adicionalmente se sabe que existe un engrosamiento de la pared arterial, lo que resulta en un aumento de la resistencia periférica y por lo tanto en un aumento de la presión arterial. En la actualidad se acepta que la hipertensión arterial probablemente no es producida por un solo mecanismo, sino por varios que actúan simultáneamente y probablemente en proporciones distintas para cada individuo.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

También se han identificado algunos factores que promueven el establecimiento de la hipertensión arterial, tales como la obesidad, el sedentarismo (la falta de ejercicio), una ingesta exagerada de sodio, por ejemplo de la sal de mesa (cloruro de sodio), el tabaquismo y el alcoholismo. Una contraprueba de que dichos

factores son importantes lo constituye el hecho de que en el caso de hipertensos leves o moderados que siguen un tratamiento no farmacológico consistente en reducir la talla corporal en el caso de tener sobrepeso o claramente obesidad, hacer ejercicio aeróbico, como caminar durante 30 o 40 minutos cuatro o cinco veces por semana contribuye no sólo a controlar la hipertensión arterial, sino que es benéfico para los pacientes que sufren de diversas enfermedades cardiovasculares. Se sabe que la retención de sodio conlleva a la vasoconstricción y por lo tanto a aumentar la hipertensión arterial, por lo que se recomienda disminuir la ingesta de sal en los alimentos y tratar de evitar alimentos que tienen gran cantidad de dicho ión, como el jamón serrano, los embutidos en general, los refrescos y muchos víveres enlatados que contienen citrato de sodio como preservador. Se ha observado que fumar un cigarrillo produce un aumento de la presión arterial de entre 10 y 15 mmHg durante aproximadamente 25 minutos, debido al efecto estimulante de la nicotina sobre los ganglios simpáticos, lo que resulta en vasoconstricción. El alcohol etílico produce vasodilatación cutánea en el territorio de la cara (el enrojecimiento típico) pero también produce vasoconstricción

en muchos otros lechos sanguíneos. Por lo tanto se aconseja a los pacientes hipertensos prescindir del cigarro y del alcohol.

RITMO CIRCÁDICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Es importante mencionar que la presión arterial está sujeta a un ritmo circádico, es decir, que tiene fluctuaciones relacionadas con el horario diario. Así, al iniciar las actividades cotidianas suele aumentar entre 11 y 15 mmHg, llega al máximo entre las 14 y las 16 horas, y disminuye otra vez sobre todo durante la noche. La mayoría de las personas tiene una disminución notable durante la noche, al conciliar el sueño, las que no tienen esta disminución nocturna tienen un riesgo mayor de tener complicaciones cardiovasculares. El ritmo circádico es particularmente importante porque si se mide la presión arterial a diferentes horas del día pudiese parecer que un paciente es más hipertenso si la medida se realiza cerca del medio día que si se mide en la noche. En forma similar, si se está juzgando la efectividad de un tratamiento antihipertensivo, es posible que si no se mide la presión arterial aproximadamente a la misma hora se podría etiquetar dicho tratamiento como muy activo o como inactivo, dependiendo de la hora en que se mida la presión arterial.

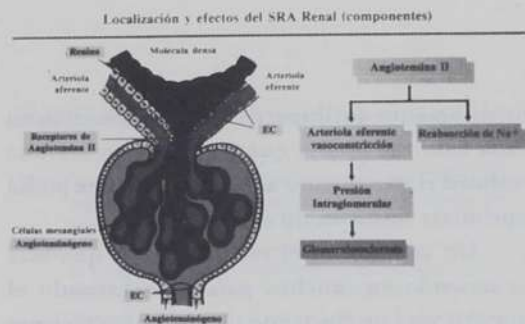
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Las medidas no farmacológicas frecuentemente fallan en el control de la hipertensión arterial, aunque en muchas ocasiones la causa de esta falla es que los pacientes no siguen las recomendaciones al pie de la letra. De cualquier manera, si no son suficientes para controlar la hipertensión arterial, se debe iniciar el tratamiento farmacológico, que puede consistir

en la administración de uno o varios medicamentos antihipertensivos. Los diuréticos y los bloqueadores adrenérgicos beta son dos de los grupos que han sido extensamente probados en muchos miles de pacientes. Aunque distan mucho de ser los antihipertensivos ideales, son frecuentemente utilizados porque su efectividad está muy validada y porque su costo es accesible para personas de recursos limitados o para las instituciones de salud que proveen atención médica a un gran número de pacientes. De hecho son parte importante del esquema de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud para la hipertensión arterial. Un grupo de fármacos que, a pesar de ser razonablemente efectivos, se usan relativamente poco en la actualidad son los antagonistas adrenérgicos. Su poco éxito se debió a que, cuando se inició el empleo de la prazosina en la terapéutica, no se sabía que las primeras dosis producen un efecto exageradamente grande, en comparación con el efecto de dosis subsecuentes. Esto hizo que un gran número de pacientes que ingirieron la prazosina por primera vez tuvieran mareo y caída exagerada de la presión arterial que provocaba que los pacientes tuvieran pérdida de la conciencia (desmayos). Cuando se descubrió el fenómeno de la primera dosis, se recurrió a usar una dosis claramente menor para los primeros días, seguida de una dosis mayor para mantener el efecto antihipertensivo. Sin embargo, tanto los pacientes que se desmayaron por la primera dosis de prazosina como los médicos que prescribieron dicho medicamento decidieron no volver a utilizarlo.

Los grupos de fármacos que más se utilizan actualmente son los antagonistas de la entrada de calcio y los inhibidores de la enzima convertasa, en vista de que son eficientes y producen relativamente pocos efectos colaterales. A pesar de esto, también se han presentado problemas con ellos. En el caso de los

antagonistas de la entrada de calcio, se encontró que el primer representante de ellos, la nifedipina, se utilizó inicialmente en una cápsula de gelatina que contenía una solución. Este medicamento tenía la propiedad de atravesar fácilmente las membranas biológicas, lo que resultaba en una absorción muy rápida después de la administración oral, lo que producía una concentración sanguínea muy alta de corta duración. Los niveles altos de nifedipina produjeron efectos colaterales debido a la vasodilatación intensa que producía, lo que se manifestaba en forma de enrojecimiento de la cara, dolor de cabeza, mareos y en algunos casos pérdida de la conciencia. Se llegó a postular que dicho medicamento podría aumentar el número de pacientes que sufrieron infartos del miocardio y muerte con relación a los enfermos tratados con otros medicamentos. Sin embargo, el desarrollo de una nueva formulación farmacéutica en la que la nifedipina se administraba en una matriz de un polímero permitió la liberación muy lenta de dicho fármaco produciendo efectos terapéuticos que se obtienen con niveles plasmáticos muy bajos de nifedipina, con mucho menos efectos colaterales y sin el riesgo de aumentar los eventos cardiovasculares graves o fatales. Esto hizo que tanto la nifedipina como otros fármacos pertenecientes a este grupo, como la amlodipina o la felodipina, continuaran utilizándose con gran éxito. En el caso de los inhibidores de la convertasa, como el captopril, enalapril, ramipril y muchos otros, se ha constatado en múltiples estudios su efectividad antihipertensiva, pero uno de los efectos colaterales que se presenta



en todos ellos es la tos. Con el objeto de evitar este efecto, pero tratando de inhibir los efectos del sistema renina angiotensina, se ha utilizado un antagonista de los receptores AT_1 de la angiotensina II, una de las sustancias endógenas que produce un efecto vasoconstrictor muy potente. Este fármaco es el losartan, que fue seguido por muchos compuestos que actúan en forma similar.

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA POR LA FARMACOGENÓMICA

Uno de los problemas importantes para el control adecuado de la hipertensión arterial es que ninguno de los fármacos existentes es capaz de controlar más del 60% de los pacientes hipertensos. Esto puede deberse en primer lugar a que los mecanismos que producen la hipertensión arterial no son los mismos en todos los pacientes; en segundo lugar, algunos pacientes metabolizan en forma más rápida y completa algunos antihipertensivos como los bloqueadores beta o los antagonistas de la convertasa. Se está desarrollando un chip diagnóstico para proveer la información genética del paciente, lo cual permitiría seleccionar el

medicamento antihipertensivo más efectivo en cada caso. Se piensa que cuando esto sea una realidad el tratamiento antihipertensivo se podrá optimizar hasta en 80 o 90%.

Un cambio en el estilo de vida que está ocurriendo en muchos países, incluyendo el nuestro, está produciendo un aumento creciente de obesidad infantil, que frecuentemente resulta en hipertensión arterial infantil. Es posible que la disminución de hipertensión arterial que se ha observado en algunos países como los EUA durante las últimas tres décadas pueda estacionarse o incluso revertirse por las nuevas generaciones en las que la hipertensión arterial se presenta en edades tempranas.

En nuestro Departamento se ha descrito que los receptores μ_{1D} están involucrados en la génesis o en el mantenimiento de la hipertensión arterial de las ratas espontáneamente hipertensas. Adicionalmente, hemos participado en el descubrimiento y la investigación de fármacos antihipertensivos originales, como la zolertina, un antagonista adrenérgico $_{1D,1A}$, el indorrenato, un agonista 5-HT $_{1A}$ que actúa por un mecanismo sobre el sistema nervioso central que inhibe las descargas simpáticas eferentes.

La correlación entre la estimulación del receptor adrenérgico $_{1D}$ y el aumento en el recambio del fosfatidilinositol fue descrita por primera vez en músculo liso vascular por investigadores que ahora integran nuestro Departamento. Una postulación que empieza a ser tomada en cuenta en el contexto internacional se refiere a la importancia de los receptores adrenérgicos $_{1D}$ en la génesis o en el mantenimiento de la hipertensión arterial. La importancia del efecto central del óxido nítrico quedó de manifiesto al abolir el aumento de presión arterial inducido por la administración del L-NAME (un inhibidor de la enzima que sintetiza dicho gas) por reserpina o por la descerebración y desmedulación de ratas previamente anestesiadas.

Recientemente hemos encontrado que la administración de glucosa por vía endovenosa aumenta la presión arterial de ratas anestesiadas. El efecto parece ser mediado por una estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina, pero puede ser inhibido por antihipertensivos centrales como el indorrenato y la clonidina. El aumento de la presión arterial puede ser producido también por la administración oral de glucosa en ratas no anestesiadas.

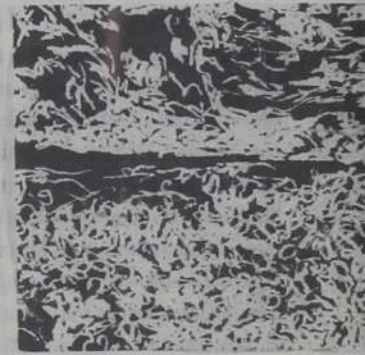
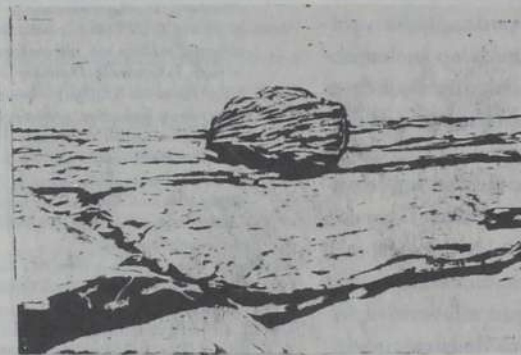
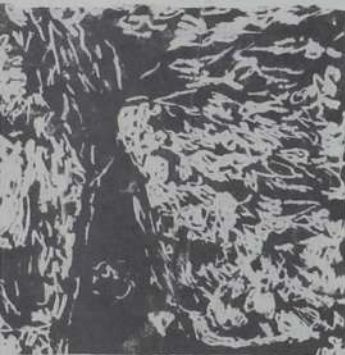
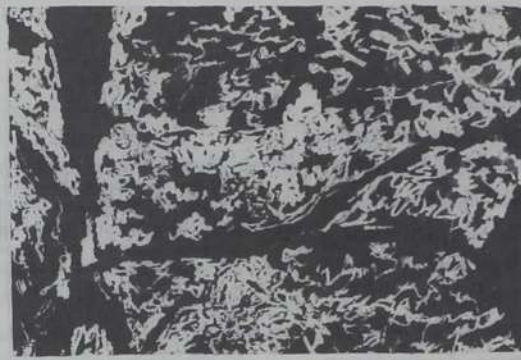
Estos datos son muy preliminares aún, pero pudieran tener relevancia para investigar los nexos entre la hipertensión, la obesidad y la *diabetes mellitus* que parecen estar intrínsecamente relacionadas en un gran número de pacientes.

Otro problema de gran trascendencia, pero que ocurre en un grupo limitado de pacientes, es el que se produce por los cambios en la presión arterial que ocurren después de una lesión de la médula espinal. En vista de que los cambios que ocurren en forma aguda no suelen observarse en las personas accidentadas, hemos desarrollado un modelo en la rata anestesiada para caracterizar dichos cambios y para tratar de encontrar algunos fármacos que puedan ser de utilidad en el tratamiento de los cambios de la presión arterial inducidos por la lesión de la médula espinal, especialmente de la disminución intensa de la presión arterial que suele seguir a la lesión.

A pesar del gran número de investigadores que se dedican actualmente al estudio de la hipertensión arterial y de su terapéutica, éste continua siendo un campo apasionante con muchos problemas por resolver, los que seguramente tendrán que ser analizados multidisciplinariamente.

REFERENCIAS

- Bravo, G., Hong, E., Rojas, G. y Guizár-Sahagún, G., Sympathetic blockade improves cardiovascular alterations immediately after spinal cord injury in rats. *Neurosci. Lett.* 319, 95 (2002).
- Hong, E., Rión, R. y Vidrio H., Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanism of antihypertensive activity. En *Vascular Neuroeffector Mechanisms: 4th International Symposium*, Eds. J.A. Bevan, R.A. Maxwell, M. Fujiwara, S. Shibata, N. Toda y K. Mohri, Raven Press, New York, 1983.
- Huang, F., Villafañá, S. y Hong, E., Role of central and sympathetic nervous systems in pressor effect of L-NAME. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41, 68 (2003).
- Ibarra, M., Hong, E. y Villalobos Molina, R., The adrenergic antagonist, zolertine, inhibits and adrenoceptor-mediated vasoconstriction in vitro. *J. Autonomic. Pharmacol.* 20, 139 (2000).
- Izzo, J. I. y Black, H. R., *Hypertension Primer, The essentials of high blood pressure, basic science, population science and clinical management*, third edition, from the Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association, 2003.
- Lenfant, C., Chobanian, A.V., Jones, D.W. y Roccella, E. J., *Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)*. Resetting the hypertension sails.
- Loscalzo, J., Creager, M.A. y Dzau, V., *Vascular Medicine, a textbook of vascular biology and diseases*. 2nd. Edition, Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto & London, 1996.
- Oates, J. A., Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon y A. Goodman Gilman. Ninth Edition Mc Graw Hill, 1996.
- Villalobos-Molina, R., López-Guerrero, J. y Ibarra, M., Functional evidence of adrenoceptors in the vasculature of young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brit. J. Pharmacol.* 126, 1534 (1999).
- Villalobos-Molina, R., M. Uc, E. Hong y J. A. García-Sainz, Correlation between phosphatidylinositol labeling and contraction in rabbit aorta: Effect of alpha-1 adrenergic activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222, 258 (1982).



LA MIGRAÑA Y LA BÚSQUEDA INTERMINABLE DE SU TRATAMIENTO

CARLOS VILLALÓN Y
DAVID CENTURIÓN

¿QUÉ ES LA MIGRAÑA Y CUÁLES SON SUS CONSECUENCIAS?

LA MIGRAÑA ES UN DOLOR DE CABEZA UNILATERAL Y PULSÁTIL QUE SE acompaña generalmente de náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, etc. Afecta a una fracción importante de la población mundial, con un predominio más alto en las mujeres (15%) que en los hombres (6%). Aunque no es mortal (estrictamente no es una enfermedad, sino más bien un desorden o síndrome), impacta de manera devastadora la atmósfera profesional, económica y emocional de los individuos que la padecen. A su vez, esto afecta a la economía nacional y mundial. En Estados Unidos se pierden 64 millones de días laborales como consecuencia del ausentismo que provoca la migraña en millones de individuos. Si bien sus bases fisiopatológicas todavía no se entienden claramente, se ha postulado que involucra principalmente vasodilatación extracraneal intensa asociada al dolor de cabeza. Sin ser mortal, la migraña es un síndrome incapacitante que además de perjudicar el estado emocional del paciente, de su familia y de su entorno social, representa grandiosas pérdidas económicas. Éstas son algunas de las razones que justifican plenamente la investigación y el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas y sin efectos indeseables para el tratamiento de la migraña.

TEORÍAS MODERNAS DE LA MIGRAÑA

Existen dos teorías básicas que tratan de explicar la migraña: la vascular y la neurogénica. La teoría vascular se originó en los años treinta, cuando Harold Wolff¹ observó que durante un ataque de migraña se incrementan las pulsaciones de la arteria temporal; además, el alivio del dolor inducido por la ergotamina se correlacionó con una disminución de las pulsaciones de la arteria temporal. Estos y otros hallazgos fortalecieron las bases de la teoría vascular, la cual sugiere que durante un ataque de migraña existe una vasodilatación excesiva de los vasos sanguíneos extracraneales. Esta vasodilatación puede estimular fibras sensitivas, las cuales conducen el estímulo hacia el cerebro. Por otro lado, la teoría vascular fue cuestionada cuando Lance y sus colaboradores demostraron que los cambios en el flujo sanguíneo obser-

Los autores son investigadores del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV. Correo electrónico: carlosvillalon@infosel.net.mx



FIGURA A

vados durante un ataque de migraña pueden ser inducidos cuando se estimulan algunas estructuras del tallo cerebral. Posteriormente, en 1984, Moskowitz² demostró que los axones trigemino-vasculares de los vasos sanguíneos de la *pia madre* y la *dura madre* liberan péptidos vasoactivos que producen una inflamación estéril con dolor. Los péptidos vasodilatadores incluyen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P y la neurocinina A. De hecho algunos agentes antimigrañosos pueden bloquear la extravasación plasmática neurogénica en la *dura madre* de la rata.

TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Las primeras evidencias del tratamiento antimigrañoso (trepanación) datan del periodo neolítico (8500-7000 a.C.) y consistían en perforar el cráneo para liberar a los "malos espíritus" (FIGURA A). No obstante, el manuscrito médico más antiguo que se conoce, el Papiro de Ebers (1200 a.C., descubierto en la necrópolis de Tebas) contiene una prescripción egipcia para tratar la migraña basada en conocimientos todavía más antiguos (2500 a.C.). Dicha prescripción describe, mediante el uso de vendajes y un cocodrilo de barro (considerado en aquel entonces una deidad),

la compresión de la cabeza y, consecuentemente, de los vasos extra-craneales (FIGURA B).

No se lograron progresos posteriores, pero alrededor del año 400 a.C. el médico griego Hipócrates liberó a la migraña del reino de lo sobrenatural atribuyéndola al ascenso de vapores del estómago a la cabeza y describió por primera vez los síntomas visuales (aura) que preceden al dolor de cabeza en algunos pacientes con migraña. Posteriormente, ya en la era cristiana, Galeno describió en el siglo II un "desorden doloroso que afectaba una mitad de la cabeza". El término que empleó para este desorden, "hemicrania", se transformó gradualmente a "migraña".

Muchos años después, en 1884, ocurrió en Nueva York un suceso crucial en el tratamiento de la migraña: W.H. Thomson prescribe los extractos del ergot (el producto del hongo *Claviceps purpurea* que crece sobre el centeno) como remedio antimigrañoso. No obstante, los médicos de ese tiempo estaban conscientes del riesgo de intoxicación cuando el ergot era tomado con frecuencia. Dicha intoxicación produce gangrenación de las manos, brazos, pies y piernas debido a una vasoconstricción potente y de larga duración de los vasos sanguíneos que irrigan estos miembros. De hecho, esta intoxicación ya había sido descrita desde la Edad Media como ergotismo o fuego de San Antonio, presentándose en las personas que ingerían el pan de centeno contaminado con este hongo.

La prescripción de los extractos del ergot y el subsecuente aislamiento del primer alcaloide puro del ergot, la ergotamina, por el suizo A. Stoll en 1920 representan el comienzo de una terapia antimigrañosa efectiva basada en el uso de agentes vasoconstrictores.

LA ERGOTAMINA COMO AGENTE ANTIMIGRAÑOSO

Inmediatamente después del aislamiento de la ergotamina a partir de los extractos del ergot,

se evidenció su efectividad como agente antimigrañoso. Sin embargo, no existían investigaciones científicas publicadas que documentaran su efectividad. En este sentido, el investigador estadounidense Harold Wolff publica en 1938 el primer estudio científico el cual demuestra que: (i) durante un ataque de migraña ocurre una vasodilatación intensa del lecho arterial carotídeo y sus ramificaciones extracraneales (e.g. las arterias temporales); y (ii) la administración intravenosa de ergotamina produce una vasoconstricción del lecho carotídeo y sus ramificaciones extracraneales asociada al alivio de la migraña (efecto antimigrañoso). Sin embargo, al paso del tiempo quedó claro que el uso de la ergotamina debía restringirse sólo a aquellos pacientes con ataques esporádicos de migraña en vista que ésta producía, entre otros efectos colaterales: (i) síntomas de vasoconstricción periférica prolongada, es decir, reminiscencias de ergotismo; (ii) dolor cardíaco del tipo *angina pectoris* y palpitaciones como resultado de vasoconstricción coronaria; y (iii) náusea y vómito (efectos colaterales problemáticos, ya que son parte de la sintomatología de la migraña). Evidentemente, la ergotamina estaría contraindicada en los pacientes con patologías cardiovasculares (e.g. hipertensión). Esto condujo a la búsqueda de agentes vasoconstrictores extracraneales más selectivos sin los inconvenientes de la ergotamina.

DESARROLLO DEL SUMATRIPTAN

Los aspectos farmacológicos para el desarrollo de fármacos más selectivos se basan en los hallazgos previamente descritos de Harold Wolff los cuales demostraron que la migraña tiene su origen en una vasodilatación extracraneal y que la ergotamina debe su efecto antimigrañoso a su capacidad de producir vasoconstricción extracraneal.

El punto de partida fue la observación fundamental de que los niveles plasmáticos de



FIGURA B

serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), un agente vasoconstrictor, disminuyen drásticamente durante la fase dolorosa de la migraña produciéndose vasodilatación en el lecho arterial carotídeo y en sus ramificaciones extracraneales, al mismo tiempo que aumentan los niveles urinarios de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indolacético. De hecho, la administración intravenosa de 5-HT, al restaurar sus niveles disminuidos en pacientes con migraña, alivia el dolor de cabeza en una alta proporción de pacientes. Sin embargo, la 5-HT produce una amplia gama de alteraciones gastrointestinales y cardiovasculares. Con estos hallazgos en mente, se realizaron esfuerzos por sintetizar derivados de la 5-HT (derivados triptaminérgicos) con dos características principales: (i) que imiten las acciones de la 5-HT con mayor selectividad para producir vasoconstricción extracraneal sin producir alteraciones cardiovasculares y lesiones gastrointestinales; y (ii) mayor biodisponibilidad y potencia antimigrañosa. Después de analizar varios derivados triptaminérgicos, en 1990 se llegó al desarrollo del sumatriptan, el primer agente antimigrañoso efectivo con alta selectividad extracraneal y carente de los inconvenientes de la ergotamina.

No obstante, el sumatriptan es altamente efectivo cuando se da por vía parenteral (prin-

cialmente intramuscular o intravenosa), pero con efectividad variable cuando se da por vía oral. Obviamente, lo que menos desea un paciente con migraña (y aun quienes no la padecemos!) es que se le inyecte, sin mencionar la necesidad de otra persona entrenada para inyectar. Las investigaciones acerca de las propiedades farmacocinéticas del sumatriptan indicaban que se trataba de un fármaco con vida media muy corta (160 min) y baja biodisponibilidad oral (baja absorción por vía oral). A partir de aquí se sumaron esfuerzos para desarrollar derivados del sumatriptan más liposolubles con el fin de aumentar su vida media y su biodisponibilidad oral. Esto dio origen a los triptanes de segunda generación, incluyendo al zolmitriptan (nombre comercial: *Zomig*) y el naratriptan (nombre comercial: *Naramig*). Ciertamente, estos últimos, al tener mayor biodisponibilidad, son más efectivos que el sumatriptan por vía oral, pero siguen produciendo cierto grado de vasoconstricción coronaria (con el consecuente dolor cardíaco). Adicionalmente, existen otros triptanes que todavía están en fase de estudio clínico así como otros compuestos completamente diferentes de los triptanes y que son antagonistas de sustancias endógenas vasodilatadoras, cuyos resultados todavía desconocemos.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL SUMATRIPTAN

Todos los fármacos efectivos disponibles para el tratamiento agudo de la migraña producen vasoconstricción de los vasos sanguíneos extracraneales (incluyendo el lecho carotídeo externo y sus ramas temporales). Estos fármacos muestran una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT_{1B/1D}, y se ha demostrado que el sumatriptan puede activar los receptores 5-HT_{1B/1D} vasculares para producir vasoconstricción. De hecho, el sumatriptan

produce vasoconstricción carotídea selectiva y de larga duración cuando es administrado por vía intravenosa en perros. Careció prácticamente de todos los demás efectos cardiovasculares de la serotonina. Obviamente estos animales no nos pueden decir que están padeciendo un ataque de migraña, pero se les produce experimentalmente una de las características de dicho síndrome: dilatación excesiva del lecho arterial carotídeo mediante la sección quirúrgica de los nervios simpáticos que producen vasoconstricción. Bajo estas condiciones, se coloca alrededor del lecho carotídeo un sensor que determina los cambios de flujo sanguíneo y se administran por vía intracarotídea los fármacos con actividad antimigrañosa potencial (e.g. el sumatriptan), es decir, con capacidad de producir vasoconstricción prolongada y selectiva en el lecho carotídeo, pero no en otros lechos vasculares. En nuestro laboratorio hemos demostrado que bajo estas condiciones el sumatriptan, administrado localmente en el lecho carotídeo del perro, produce un efecto vasoconstrictor de larga duración³.

Al investigarse en sujetos con migraña (estudios de farmacología clínica), el sumatriptan demostró una eficacia muy superior y menos efectos indeseables en comparación con otros agentes antimigrañosos. Esto representó un avance substancial en la terapéutica de la migraña. Sin embargo, los reportes que describían la baja biodisponibilidad oral del sumatriptan y su potencial para producir vasoconstricción de las arterias que irrigan al corazón (arterias coronarias) en algunos pacientes con problemas cardíacos han dado lugar al surgimiento de una segunda generación de compuestos con potencial antimigrañoso. Dichos compuestos, aunque todavía están en proceso de investigación, aparentemente se absorben mejor por vía oral, son más potentes que el sumatriptan y carecen del potencial de producir vasoconstricción coronaria.

¿ES POSIBLE CONTAR CON UN AGENTE ANTIMIGRAÑOSO CARENTE DE EFECTOS VASOCONSTRICTORES?

Esta es una pregunta crucial. Actualmente, las estrategias terapéuticas se están enfocando hacia la identificación de fármacos que puedan aliviar la migraña sin tener propiedades vasoconstrictoras. Algunos compuestos de esta naturaleza, por ejemplo los antagonistas del péptido relacionado al gene de la calcitonina (un potente agente vasodilatador liberado durante la migraña), están actualmente en estudio clínico para investigar si resultan efectivos en el tratamiento de la migraña. Sin embargo, a la fecha los triptanes siguen siendo la estrategia terapéutica más adecuada.

LA BÚSQUEDA AÚN NO TERMINA

Aunque actualmente se cuenta con una gran variedad de derivados del sumatriptan de segunda y tercera generación, algunos agentes antimigrañosos producen ciertos efectos colaterales como vasoconstricción en otros lechos vasculares, como el lecho coronario. Por lo tanto, en un intento de evitar la vasoconstricción coronaria, actualmente las investigaciones sobre la búsqueda de nuevos fármacos antimigrañosos están dirigidas hacia el bloqueo de la inflamación neurogénica y sobre el bloqueo del posible efecto vasodilatador de péptidos liberados de las terminales trigeminales que inervan a los vasos extracraneales. En este sentido, se ha demostrado que en un ataque de migraña, los niveles plasmáticos de algunos péptidos

vasodilatadores como el CGRP aumentan. La liberación de CGRP es bloqueada por agentes antimigrañosos como la ergotamina y el sumatriptan, lo que indica que el bloqueo de este mecanismo puede ser otra estrategia para el desarrollo de nuevos fármacos antimigrañosos. En efecto, el desarrollo del BIBN4096BS, un antagonista de los receptores al CGRP, ha demostrado su capacidad de inhibir el efecto vasodilatador inducido por estimulación del nervio trigeminal. Estos datos podrían sugerir que antagonistas no peptídicos del CGRP podrían ser útiles como fármacos antimigrañosos.

EN CONCLUSIÓN

El tratamiento de la migraña ha sido descrito por siglos (o más aún, por milenios) por brujos, shamanes e innumerables médicos. A pesar de esta larga historia, es sorprendente que los fármacos antimigrañosos efectivos hayan sido descritos muy recientemente en un número limitado de estudios. Afortunadamente, en las últimas décadas ha habido grandes logros para entender la fisiopatología de la migraña y el desarrollo de fármacos antimigrañosos. Evidentemente, nuevos enfoques (por ejemplo, fármacos que inhiban la inflamación neurogénica) necesitan ser explorados con el objeto de obtener fármacos más selectivos y con menos efectos cardiovasculares.

NOTAS

- ¹ Graham, J. R. y Wolff, H., *Arch. Neurol. Psychiatry*. 93, 737 (1938).
- ² Moskowitz, M. A., *Ann. Neurol.* 16, 157 (1984).
- ³ Villalón, C. M., et al., *Br. J. Pharmacol.* 116, 2778 (1995).



ESTUDIOS MOLECULARES SOBRE LAS ALERGIAS

CLAUDIA
GONZÁLEZ

LA ESCALA DEL PROBLEMA

DURANTE LOS ÚLTIMOS TREINTA AÑOS SE HA PRODUCIDO UN incremento global en la incidencia de enfermedades alérgicas. Algunos cálculos indican que el 20% de la población mundial es susceptible de padecer alguno de estos padecimientos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 100 y 150 millones de personas de todas las regiones del mundo sufren asma bronquial de origen alérgico. En Suecia, el número de niños con rinitis alérgica, asma o eczema, se duplicó durante el periodo de 1979 a 1999. En Gran Bretaña y en Australia uno de cada cuatro niños de catorce años o menos tiene asma y uno de cada cinco presenta síntomas de eczema de origen alérgico. Durante mucho tiempo, y debido a la carencia de datos confiables, se pensó que estas enfermedades eran exclusivas de los países industrializados. Ahora sabemos que en la India hay entre 15 y 20 millones de pacientes alérgicos. Asimismo, la prevalencia de asma alérgica en Brasil, Costa Rica, Panamá, Perú, México y Uruguay varía de entre el 20 y el 30%. A nivel mundial los costos económicos asociados con las enfermedades alérgicas exceden aquellos generados en conjunto por la tuberculosis y el SIDA, pues el tratamiento de estos padecimientos requiere de periodos largos de consumo de medicamentos que alivian solamente los síntomas y no tienen ningún efecto correctivo del desorden inmunológico subyacente¹.

Debido al enorme número de personas afectadas, existen distintos incentivos para la investigación básica, la investigación clínica y el desarrollo tecnológico en las instituciones de salud pública y en las compañías farmacéuticas para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Los métodos actuales para el control de las enfermedades alérgicas comprenden la supresión, la neutralización y el bloqueo de los mediadores químicos que las ocasionan. Sin embargo, es evidente que sólo el estudio molecular detallado de los mecanismos que las desencadenan producirá su control efectivo en el futuro.

LA INMUNOGLOBULINA E (IgE)

Diversos estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado una correlación positiva entre la presencia de anticuerpos del tipo IgE en

La Dra. Claudia González Espinosa es investigadora titular del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV. Correo electrónico: cgonzal@mail.cinvestav.mx

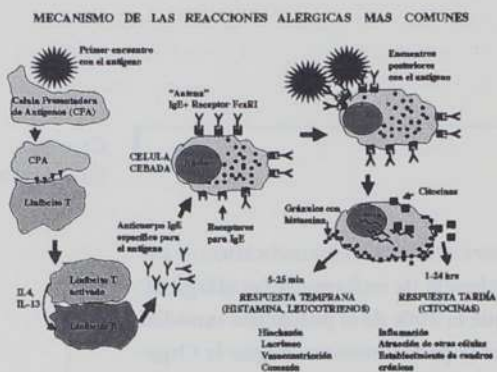


FIGURA 1. Las reacciones alérgicas comienzan con el ingreso de un antígeno, el cual es reconocido y degradado por una célula presentadora de antígenos (CPA). Eventos posteriores llevan a la síntesis de IgE que se fija a la superficie de células cebadas y basófilos. Al entrar nuevamente el alérgeno encuentra a las células cebadas preparadas para ser activadas, liberando los gránulos de su citosol y produciendo citocinas horas después de que el estímulo se produjo (ver texto para mayores detalles).

la sangre de los pacientes y la severidad de los padecimientos alérgicos. En la actualidad, el término alergia se refiere a las manifestaciones clínicas de las reacciones inmunológicas adversas que son dependientes de IgE, mientras que la palabra atopia se utiliza para describir la tendencia genética para generar respuestas mediadas por ese tipo de anticuerpos. En términos generales, las alergias se definen como la reacción inmunológica excesiva contra un compuesto llamado alérgeno. Los principales eventos celulares y moleculares que desencadenan las alergias se encuentran esquematizados en la Figura 1. Para iniciar la síntesis de IgE, los alérgenos deben encontrarse con células del sistema inmune especializadas en la internalización y procesamiento de antígenos, llamadas células dendríticas. Estas migran a los nódulos linfoides donde presentan el antígeno procesado a células B y T. Las interacciones entre estas células ocasionan respuestas que son moduladas por la acción de citocinas específicas (como las interleucinas IL-4 e IL-13) y la presencia o ausencia de moléculas coestimuladoras².

El porqué sólo algunas personas producen IgE específicas y se vuelven alérgicas al antígeno que entró en contacto con su sistema inmune se desconoce, pero sabemos que de todas las inmunoglobulinas la IgE posee algunas características únicas; por ejemplo, a diferencia de la IgG la IgE no puede cruzar la barrera placentaria. La molécula también se encuentra enormemente glucosilada, aunque no sabemos el significado biológico de esta modificación química. Finalmente, aunque la presencia de niveles altos de IgE es un indicador del desarrollo de las enfermedades alérgicas, en otras enfermedades se observan también niveles muy elevados de este anticuerpo, como en el caso de las infecciones con helmintos.

LAS CÉLULAS DE LAS ALERGIAS

La IgE específica para cierto antígeno se une a receptores especializados llamados receptores Fc en la superficie de células cebadas y basófilos presentes en todos los tejidos de nuestro organismo. Estas células pueden ser identificadas microscópicamente por la presencia de una enorme cantidad de gránulos citoplásmicos que contienen moléculas ácidas que fijan colorantes básicos y se tiñen metacromáticamente. Ambos tipos celulares se originan de células madre pluripotenciales CD34⁺ residentes en la médula ósea, pero difieren en sus etapas de diferenciación. Las células cebadas indiferenciadas migran desde la médula ósea hasta el tejido conectivo de las superficies mucosales y epiteliales de nuestro cuerpo. Ellas maduran subsecuentemente en contacto con el medio

externo. Las células cebadas (y algunos basófilos) presentan en su superficie una molécula llamada c-kit, un receptor que une al factor de crecimiento de células madre (*stem cell factor*, SCF). El medio local que rodea a las células cebadas en los distintos tejidos provee del SCF y de otros factores que influyen en el contenido de los gránulos, su estructura y su funcionalidad, contribuyendo de esta manera a la heterogeneidad de las diferentes poblaciones de células cebadas. En contraste, los basófilos maduran en la médula ósea bajo la influencia de la IL-3 y residen en la sangre circulante como células maduras incapaces de dividirse. En el pasado se pensaba que los basófilos eran una forma circulante de células cebadas, pero ahora se les considera un linaje celular más cercano a los eosinófilos. Los basófilos pueden migrar a los tejidos en respuesta a estímulos inflamatorios, como los que se generan durante una respuesta alérgica³. Las alergias estacionales pueden incrementar tanto el número de basófilos circulantes como las células cebadas en los tejidos, y algunos medicamentos, como los esteroides, previenen ese incremento celular local que se registra normalmente durante las estaciones en las que el polen es abundante⁴.

Si observamos una célula cebada al microscopio electrónico (FIGURA 2, PANEL A), es posible distinguir la enorme cantidad de gránulos electrodensos en su citoplasma. Estos gránulos contienen las sustancias mediadoras de los síntomas alérgicos, como histamina, prostaglandinas y diversas proteasas. Después de su activación (FIGURA 2, PANEL B), se puede observar cómo el contenido de los gránulos es vertido al exterior, con

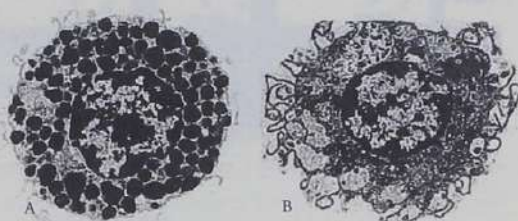


FIGURA 2. Microfotografías electrónicas de una célula cebada humana antes (A) o 5 minutos después de ser activada (B) por los complejos antígeno-IgE-receptor FcεRI. Nótese los cambios drásticos observados en el citosol (el contenido de los gránulos es expulsado fuera de la célula) y en la membrana plasmática (hay un incremento en la superficie membranar debido a la fusión de la membrana de los gránulos). El evento de desgranulación es lo que ocasiona la fase temprana de la respuesta alérgica. Fotografía tomada de la referencia 2.

distintas consecuencias dependiendo del tejido donde esta célula se localice⁵.

EL RECEPTOR FcεRI

Aunque la IgE libre tiene una vida media corta en el plasma (dos a tres días comparada con 21 días para la IgG), la IgE unida a la superficie de las células cebadas puede permanecer allí durante varios meses. El receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) expresado en células cebadas y basófilos humanos es un tetrámero compuesto por una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. A pesar de la baja concentración en suero de la IgE (típicamente en el rango de nanogramos por mililitro), la mayoría de los receptores FcεRI se encuentran ocupados, dado que su constante de disociación es de 1×10^{-10} M. La cadena μ une a la IgE en el tercer dominio constante de las cadenas pesadas, mientras que las subunidades β y γ del receptor están involucradas en la transducción de señales generadas por la activación del complejo receptor. Este hecho ha sido utilizado en el desarrollo de una estrategia terapéutica contra las enfermedades alérgicas. Se trata de un an-

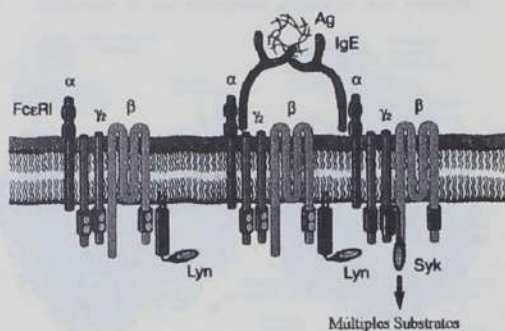


FIGURA 3. El receptor FcεRI en su forma monomérica es un heterotetrámero formado por una subunidad α que fija a la IgE, una subunidad β que amplifica la señal y dos cadenas γ que son las responsables de la transducción al interior de la célula. Las cadenas β y γ poseen sitios de fosforilación en tirosinas (ITAMs), donde se asocia débilmente la quinasa Lyn. Al unirse la IgE y reconocerse un antígeno, se forman complejos de gran tamaño que activan al receptor. Las cinasas Lyn fosforilan los ITAM de los receptores cercanos, la quinasa Syk se une a los ITAM fosforilados y de esta manera se inicia la cascada de eventos bioquímicos que desencadenan la liberación de los gránulos y la síntesis de citocinas.

ticuerpo capaz de unirse a la tercera región constante de la IgE cuando ésta se encuentra libre, evitando de este modo que se una a la cadena α del FcεRI. El número de complejos IgE-FcεRI en los basófilos y células cebadas varía de unos cuantos miles a un millón de agregados moleculares por célula y está relacionado con el nivel de IgE circulante libre, así como a los niveles de expresión de la cadena β del receptor. Un receptor alternativo para la IgE, compuesto de una cadena α y dos cadenas γ, se presenta en monocitos, células dendríticas y células de Langerhans especialmente en los pacientes alérgicos, y puede tener una función muy importante en la presentación de antígenos por estas células a los linfocitos T. Otro receptor para la IgE, llamado el FcεRII, es de baja afinidad y está compuesto por una sola proteína que atraviesa una vez la membrana plasmática. La isoforma FcεRIIa se encuentra en células B no diferenciadas y actúa como una molécula de adhesión, así como un regulador de la síntesis de IgE. La isoforma FcεRIIb (CD23) presenta una síntesis inducible en células B, monocitos y en algunas células T después de la estimulación por IL-4 o IL-13.

LA FASE TEMPRANA DE LA RESPUESTA ALÉRGICA

Cuando el antígeno entra de nuevo en el organismo, es reconocido por una "antena" formada por la IgE unida al receptor FcεRI en la superficie de las células cebadas. Debido a que el antígeno suele presentar distintos epítopes y tener un gran tamaño, es capaz de formar grandes agregados de receptor-IgE-antígeno en cada célula cebada. Las principales consecuencias de este llamado "entrecruzamiento" son la activación celular, la desgranulación y la liberación de mediadores que provocan reacciones inflamatorias. Los distintos síntomas asociados a las alergias comienzan minutos después de la exposición al alérgeno, constituyen lo que llamamos la fase temprana de la respuesta alérgica y se sabe que son una consecuencia directa de la liberación del contenido de los gránulos sobre los tejidos circundantes. Dependiendo del sitio y de las circunstancias de exposición al alérgeno, los síntomas pueden variar en severidad desde el estornudo y la rinorrea después de la inhalación de polen, hasta el choque anafiláctico después de una exposición sistémica al alérgeno (por ejemplo, el veneno de abejas), que puede ocasionar la muerte del individuo. Los principales mediadores secretados por las células cebadas durante la fase temprana son la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas. Los síntomas de la fase temprana representan las molestias más comunes asociadas a las alergias y son el blanco de acción de la mayor parte de los medicamentos antialérgicos en el mercado. De esta manera, los antagonistas de los receptores H₁, mejor conocidos como antihistamínicos, tienen una larga historia en el tratamiento de los padecimientos atópicos. Los primeros antihistamínicos, como la prometazina y la clorfeniramina, que ocasionaban somnolencia han sido sustituidos por una nueva generación de compuestos como la loratadina

y la fexafenadina, las cuales no poseen esos desagradables efectos secundarios. Estos compuestos han probado su efectividad reduciendo los síntomas en la rinitis y prácticamente eliminando la comezón en la dermatitis atópica, pero no son de mucha utilidad en el asma alérgica. Un grupo de antihistamínicos nuevos (cetirizina, ebastina y astemizol) presentan efectos antiasmáticos que no se deben al bloqueo de los receptores H_1 y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias. Los leucotrienos son sintetizados por la enzima 5' lipooxigenasa (5-LO) y una vez liberados por las células cebadas son broncoconstrictores potentes e inductores de la inflamación. Los inhibidores de la 5-LO (zileuton) o los antagonistas de los receptores para cistenil-leucotrienos (Cys-LT₁), como pranlukast, zafirlukast y montelukast, han sido probados exitosamente en disminuir la inflamación durante las enfermedades atópicas. Son efectivos oralmente, aunque se han presentado casos de pacientes insensibles a estos medicamentos, probablemente por la presencia de polimorfismos en el gene de la 5-LO³.

LA FASE TARDÍA Y LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR LAS CITOCINAS

Sabemos que varias horas después de que el alérgeno activó a las células cebadas se presenta la llamada fase tardía de la respuesta alérgica, la cual provoca inflamación, edema y reacciones secundarias cuyas consecuencias pueden convertir a la enfermedad en crónica o desencadenar la complicación de los cuadros. Pese a los severos efectos a largo plazo observados

después de la activación repetida de las células cebadas, la fase tardía aún no ha sido contemplada como un blanco terapéutico comercialmente viable.

La fase tardía se caracteriza por la recurrencia de los síntomas clínicos así como por el aumento local de leucocitos circulantes como eosinófilos, linfocitos y basófilos en respuesta a los mediadores liberados durante la fase temprana y a las citocinas que no son componentes de los gránulos, pero son sintetizadas *de novo* varias horas después de que el estímulo se presentó. Estas citocinas, como la IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gama (IFN γ) provocan la inflamación local debido a que inducen la migración de distintas células del sistema inmune al sitio donde las células cebadas fueron estimuladas. Esta inflamación induce la destrucción progresiva de los tejidos cercanos y la degeneración de las estructuras que mantienen la integridad de distintos órganos. Estas reacciones inflamatorias se pueden observar en otras enfermedades como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, que se manifiestan aun en personas que no reportan haber tenido ninguna alergia. Este hecho ha llamado la atención de distintos grupos de investigación que han tratado de averiguar si es posible presentar una fase tardía sin la fase temprana de la respuesta alérgica. Estudios realizados recientemente en nuestro laboratorio de la Sede Sur del CINVESTAV, en colaboración con el Instituto de Artritis y Enfermedades Músculoesqueléticas y de la Piel de los EUA, han demostrado que el entrecruzamiento de un número muy

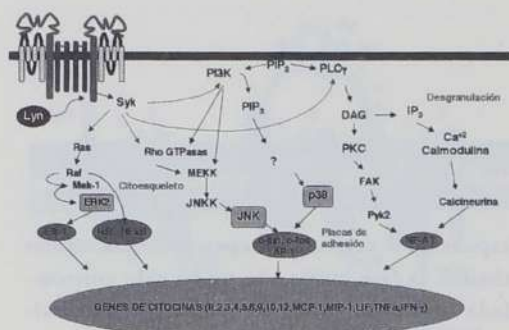


FIGURA 4. El sistema de transducción de señales del receptor Fc γ RI hacia el interior de la célula es capaz de acoplar el estímulo de la agregación del receptor a la activación de distintas proteínas citoplásmicas que modulan a su vez eventos celulares, como cambios en el citoesqueleto y la liberación de calcio, necesarios para la desgranulación. Al mismo tiempo, la fosforilación de distintas cinasas provoca la formación de placas de adhesión y la activación de diversos factores de transcripción, como Elk-1, NF κ B, AP-1 y NF-AT, responsables de la síntesis de los RNA mensajeros para las diferentes citocinas en el núcleo celular.

pequeño de receptores por cada célula (de 300 a 500, el 1%), puede ser suficiente para activar parcialmente a una célula cebada y provocar una fase tardía intensa, aunque no se observe una desgranulación apreciable ⁶.

BIOQUÍMICA DEL
ENTRECruzAMIENTO DEL FcεRI

La agregación del receptor FcεRI lleva a la estimulación de distintos eventos intracelulares, así como al incremento de calcio en el interior de la célula cebada ⁷. Después del entrecruzamiento se activa la cinasa Lyn la cual fosforila distintas subunidades del receptor e inicia la cascada de señalización. A continuación se recluta y se activa la cinasa Syk que fosforila distintas proteínas adaptadoras, las cuales reclutarán a su vez a otras enzimas y proteínas accesorias, diseminando la señal hacia distintos blancos intracelulares que finalmente modificarán la secreción de los gránulos, la generación de mediadores lipídicos, los cambios en el citoesqueleto y la transcripción de los genes para distintas citocinas (FIGURA 4) ⁸. Es importante

mencionar que el conocimiento básico de los mecanismos de transducción de señales del receptor FceRI ha derivado en el desarrollo de algunos agentes terapéuticos. Distintos compuestos pueden inhibir la fase temprana, incluyendo varios quelantes de calcio (como el EGTA), AMP cíclico, colchicina, cromoglicato de sodio, agonistas β adrenérgicos y corticosteroides. Entre los fármacos que inhiben la desgranulación se encuentran los que afectan AMP cíclico, ya sea incrementando sus niveles (como los agonistas β adrenérgicos) o previniendo su degradación e inhibiendo a la fosfodiesterasa (como la teofilina). Aunque se conoce que inhiben la desgranulación, aún no se conoce el blanco celular de los cromoglicatos y en este momento distintos enfoques terapéuticos contemplan el inhibir los eventos tempranos en la cascada de señalización del receptor, como la activación de Lyn o de Syk ³.

El trabajo que hemos desarrollado en el CINVESTAV en colaboración con otros investigadores ha contribuido de manera importante a la descripción de las vías moleculares de señalización que sigue el receptor FcεRI en las células cebadas. Al analizar las respuestas alérgicas de ratones "knock out" en la cinasa Lyn, encontramos que otra cinasa, llamada Fyn, es la verdadera responsable de la desgranulación de las células cebadas después de la estimulación antigénica. El papel de la cinasa Lyn es aparentemente secundario y modulador de la actividad de Fyn. Los estudios bioquímicos y de biología molecular que señalan a Fyn como la cinasa responsable del inicio de la fase temprana nos permiten pensar en el diseño de fármacos específicos

que actúen sobre Fyn, bloqueando la liberación de histamina, proteasas y otros mediadores inmediatos⁷. En este momento nos encontramos caracterizando el papel de Fyn en la respuesta tardía, sobre todo la que es posible observar con el entrecruzamiento de unos cuantos receptores. Tenemos razones para suponer que existe una estrecha relación entre el inicio de la desgranulación y la síntesis de ciertas citocinas, sobre todo las que inducen inflamación.

El estudio molecular de los mecanismos que activan a las células cebadas ofrece además una oportunidad única para conocer los procesos que llevan a cualquier otra célula a responder a distintos mensajeros extracelulares. Si analizamos la cascada intracelular de señalización del receptor FcεRI, encontramos que una señal generada en la membrana plasmática (el entrecruzamiento del receptor) es transmitida eficientemente a través del citosol, llega hasta el núcleo e inicia la síntesis de diferentes RNA mensajeros que son posteriormente traducidos para inducir la síntesis de proteínas nuevas. Nuestro trabajo y el de otros investigadores indica que la afinidad de la interacción entre la IgE y el antígeno determina la selectividad en la síntesis de citocinas que podemos observar en una célula cebada. Esto nos dice que existen mecanismos intracelulares que permiten traducir afinidad de una interacción ligando-receptor, en especificidad de cambios intracelulares y que existen entonces umbrales de respuesta para distintos estadios

parciales de activación de las células cebadas, lo que podría explicar el porqué solamente algunas personas son alérgicas: probablemente sean capaces de sintetizar IgE de mayor afinidad para ciertos antígenos o presenten alelos diferentes para codificar a las proteínas intracelulares que fijan tales umbrales.

Las enfermedades alérgicas pertenecen a ese grupo de padecimientos para los cuales no existe un tratamiento farmacológico único ni eficiente. La resolución del problema dependerá de la investigación sostenida y profunda que logren realizar especialistas en inmunología, farmacología, bioquímica y biología molecular.

NOTAS

1. World Health Report 2002. Annex 2. *World Health Organization*, January, 2003. www.who.int/ncd/
2. Platts-Mills, Hypersensitivity-Type I, *Immunology*, Sixth Ed. I. Roitt, J. Brostoff y D. Male, eds. p. 324, Hartcourt publishers limited, London, 2001.
3. A. J. Apter, Clinical advances in adult asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111(Suppl), S780 (2003).
4. Preferential Signaling and induction of selected allergy-promoting lymphokines upon weak stimulation of the high affinity IgE receptor on mast cells. C. González-Espinosa, S. Odom, A. Olivera, J. Peyton Hobson, M. E. Cid Martínez, S. Spiegel, J. M. Penninger y J. Rivera. *J. Exper. Med.* 197(11), 1453 (2003).
5. J. Rivera, C. González-Espinosa, M. Kovarova y V. Parravicini. The architecture of IgE-dependent mast cell signaling. A complex history. *ACI International* 14, 25 (2002).
6. I. Rieschl, W. R. Coward y M. K. Church, Molecular consequences of human mast cell activation following immunoglobulin E-High affinity immunoglobulin E receptor (IgE-FcεRI) interaction, *Biochem. Pharmacol.* 58, 1841 (1999).
7. V. Parravicini, M. Gadina, M. Kovarova, S. Odom, C. González-Espinosa, Y. Furumoto, S. Saitoh, L. W. Samelson, J. O'Shea y J. Rivera. Fyn Kinase initiates complementary signals required for IgE-dependent mast cell degranulation. *Nature Immunology* 3, 741 (2002).



PALABRAS DE JOSÉ MARÍA FRAUSTRO SILLER

Ceremonia de entrega de los Premios Arturo Rosenblueth 2002

HACE UNAS SEMANAS TUVE LA OPORTUNIDAD de estar presente en la entrega de los diplomas de la generación 2002 de la Unidad Saltillo del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Al igual que hoy, ese día me encontré con una comunidad estudiantil y académica muy receptiva y dispuesta a emprender nuevos proyectos tanto personales como de orden profesional.

En nuestro país existen más de 4 mil 500 instituciones de nivel superior. En comparación con el ciclo escolar anterior esta cifra es superior en 122 espacios educativos, y en más de 500 espacios respecto del ciclo escolar 2000-2001. En la actualidad más de dos millones de estudiantes cursan estudios de licenciatura y postgrado. La matrícula se ha incrementado en más de 117 mil estudiantes con respecto al ciclo escolar pasado y en poco más de 300 mil en relación con el ciclo escolar 2000-2001.

Durante los últimos años este nivel educativo ha crecido a tasas aceleradas y se espera —en gran medida como resultado de una serie de esfuerzos de la Secretaría de Educación Pública (SEP)— que continúe creciendo con la finalidad de brindar oportunidades a un número cada vez mayor de jóvenes. Este crecimiento obedece, por una parte, al esfuerzo de ofrecer más y mejores oportunidades y, por otra parte, a la tendencia que se observa en el mundo de proporcionar a la población un mayor acceso a los estudios superiores.

La magnitud de los esfuerzos que todavía es necesario realizar se pueden percibir con claridad si consideramos que los niños y jóvenes que en la actualidad están incorporados a

los centros educativos desarrollarán su vida familiar, ciudadana y laboral a lo largo del siglo XXI, una época que exige aprendizajes permanentes.

En la educación superior se observa una fuerte variación en la calidad de las instituciones: desde las que han alcanzado un buen estándar internacional hasta las que difícilmente califican como instituciones de educación superior. Esta variación se presenta tanto en las instituciones públicas como en las privadas. Debido a ello la SEP está trabajando para regular la calidad académica de las instituciones y consolidar el desempeño sobresaliente que han logrado centros de estudios como el CINVESTAV.

Las aportaciones del Centro en diversas áreas del conocimiento científico y la enseñanza superior son ampliamente conocidas en el país y reconocidas internacionalmente. Hoy, además de reconocer ante ustedes la calidad del trabajo académico de esta institución, deseo ponderarlo como un vivo ejemplo de que los mexicanos somos capaces de crear establecimientos académicos sólidos y confiables para impulsar nuestro desarrollo y conquistar un lugar destacado en el mundo de la ciencia y la tecnología. Me parece que es un buen ejemplo a seguir ya que 80% de su personal académico forma parte del Sistema Nacional de Investigadores y 95% tiene el grado de doctor.

Como todos ustedes saben el Centro fue creado en los años sesenta con la encomienda de realizar investigación de vanguardia para impulsar el desarrollo del país. Al iniciar el nuevo siglo, el conocimiento se ha revalorado

por su capacidad de crear riqueza, pero sobre todo por sus múltiples aplicaciones para atenuar los efectos de la pobreza e impulsar un desarrollo equilibrado, incluyente y competitivo con una visión humanista.

En este evento de especial relevancia para el Centro felicito a Hiriam Isaac Beltrán Conde, a Adán Aguirre Arriaga, a Daniel Alejandro Melchor Aguirre y a Felipe Alejandro Uribe

Campos por haber obtenido el premio Arturo Rosenblueth a las mejores tesis de doctorado del año 2002. Estoy seguro que las investigaciones y los estudios plasmados en sus tesis habrán de servir para avanzar en el área de conocimiento que abordan.

Para mí es un honor poder compartir con ustedes un momento tan importante para su vida profesional y personal.





DISCURSO DE FELIPE ALEJANDRO URIBE CAMPOS

Premio Arturo Rosenblueth 2002

A GRADEZCO EL HONOR DE HABLAR A NOMBRE de los alumnos que han ganado el premio Arturo Rosenblueth 2002. Asimismo, pido disculpas anticipadas por mi pobre capacidad como orador. Pueden lanzar jitomates, pero por favor que sean maduros pues así duele menos.

A nombre mío y de mis compañeros premiados hago un reconocimiento al CINVESTAV, que nos proporcionó la oportunidad de aprender y emprender una carrera en investigación. Extiendo este reconocimiento a nuestras familias. Esposas, esposos, hijos, hijas, padres, madres, hermanos y hermanas nos prodigaron paciencia y comprensión infinitas, aceptando sacrificios económicos y nuestras ausencias. Ellos nos alentaron, nos dieron apoyo moral y económico para que pudiéramos alcanzar la meta deseada. Quiero incluir también en este reconocimiento a nuestros asesores, quienes en forma altruista nos transmitieron sus conocimientos y experiencias. En lo personal deseo hacer una distinción a mi asesor, el Dr. José Luis Naredo, por su paciencia, sus enseñanzas y sobre todo por su amistad.

Hace aproximadamente seis años un grupo de ocho compañeros nos encontrábamos en la complicada situación de terminar nuestras tesis de maestría en la Universidad de Guadalajara. Fue entonces cuando la Unidad Guadalajara del

CINVESTAV nos abrió sus puertas brindándonos cuantos apoyos estuvieron a su alcance para que finalizáramos nuestras tesis; no sólo para terminarlas, sino para prendernos de la única posibilidad real de concluir las con mucho decoro. Expreso nuestro más sincero agradecimiento a todo el personal de esta Unidad, en particular al Dr. Manuel Guzmán, por entonces director de la Unidad, y a los profesores del grupo de Sistemas de Potencia: Dr. José Manuel Cañedo, Dr. Pablo Moreno, Dr. José Luis Naredo, Dr. Juan Manuel Ramírez y Dr. Arturo Román.

De los ocho compañeros que formábamos este grupo, algunos proseguimos nuestros estudios de doctorado en la Unidad Guadalajara. Puedo afirmar que pusimos nuestro mejor esfuerzo en nuestras investigaciones y tesis doctorales. La calidad de los trabajos está a la vista. Como ejemplo puedo mencionar la tesis de mi compañero Abner Ramírez, quien fue galardonado con el Premio Arturo Rosenblueth 2001. Con esto les comento que el Dr. Naredo ha sido un pilar muy importante no sólo en nuestra educación y formación profesional, sino también en nuestra vida como investigadores y personas. José Luis, felicidades, el premio es tuyo... sólo que el cheque ya me lo gasté.

Muchas gracias



PALABRAS DE ROSALINDA CONTRERAS THEUREL

En ocasión de la entrega de los Premios Arturo Rosenblueth 2002

EN NOMBRE DEL CINVESTAV EXTIENDO A TODOS ustedes una cordial bienvenida. Especialmente agradezco la presencia de las siguientes personas: Ing. José María Fraustro, Subsecretario de Educación Pública; Diputado Julio César Córdoba Martínez, Presidente de la Comisión de Ciencia y Tecnología de la Cámara de Diputados; Lic. Cecilia Barra y Gómez Ortigoza, Directora de Programación y Presupuesto; Dr. Alejandro Estivil Castro, Coordinador de Asesores de la Secretaría de Relaciones Exteriores; Lic. Sonia González Aguirre, Directora de Cooperación para América Latina, en representación del Ministro Gerardo Lozano Arredondo, Director General de Cooperación Técnica y Científica de la Secretaría de Relaciones Exteriores; los señores funcionarios de la Secretaría de Educación Pública; directores adjuntos, directores y funcionarios del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; Dr. Pedro Luis López de Alba, Director General del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Guanajuato, en representación del Lic. Juan Carlos Romero Hicks, Gobernador Constitucional del Estado de Guanajuato; los representantes de los rectores de la Universidad de Colima, de la Universidad Autónoma Metropolitana, de la Universidad Pedagógica Nacional, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, y los representantes de los directores del Colegio de Posgraduados, de la Comisión Nacional Forestal y del Instituto Mexicano del Petróleo; Biol. Elsa Avilés Mercado, de la Oficina del Medio Ambiente, Ciencia y Tecnología de la Embajada de Estados Unidos; señor Dana Weant, Consejero para Asuntos Científicos

y del Medio Ambiente de la Embajada de Estados Unidos; Dr. Héctor Nava Jaimes, Director General del Centro Nacional de Metrología; Dr. Juan Milton Garduño, Director de Mixbaal; Ing. Armando Lodigiani, Secretario Ejecutivo del Consejo Consultivo de Ciencias de la Presidencia de la República. Agradezco también la presencia de los Directores de Unidad, Jefes y Coordinadores Académicos de Departamento, así como de los estudiantes, colegas y trabajadores del CINVESTAV.

Hoy, como en todas las ocasiones anteriores, me resulta muy placentero recibirlos en nuestra institución, su casa, para premiar a los distinguidos egresados que esta mañana recibirán el Premio Arturo Rosenblueth por la calidad excepcional de su trabajo de investigación doctoral.

Vale la pena evocar de nuevo, para todos nosotros, los conceptos de Arturo Rosenblueth que han servido de marco a esta celebración:

La investigación sana prejuicios y enseña modestias, porque los errores del investigador son frecuentes. El trabajo científico no se aprende en textos, ni monografías, ni revistas científicas; se aprende por la práctica con otro investigador. Un investigador activo no sólo tolera sino que busca y prefiere a los estudiantes que lo superen. Sólo son buenas aquellas instituciones que preparan discípulos superiores a sus maestros y que lo hacen de forma consciente y generosa.

Aspiramos a estar siempre a la altura de las miras de quien fue fundador del Centro y su primer director.

No es un secreto para nadie que nuestro futuro dependerá de la investigación en ciencia y tecnología. El CINVESTAV necesita generar de manera constante egresados que sepan integrarse a las corrientes internacionales de la investigación y al proceso de consolidación de nuestras instituciones de educación superior. Ésta es una misión prioritaria para nosotros. Necesitamos, parafraseando a José Martí, estudiantes globales con un pie en México y el otro en la realidad del mundo de la ciencia y de la tecnología.

Las acciones por venir hallarán un asidero sólido en la creatividad de nuestros estudiantes y en su capacidad de respuesta a los desafíos que cotidianamente plantea la investigación. Es nuestra la convicción inamovible de que, en estas circunstancias, el Centro debe brindar apoyo decidido a la preparación óptima de sus estudiantes pues ellos nos señalan el futuro y nos permiten contemplarlo con optimismo.

Estamos realizando esfuerzos inéditos para que los laboratorios, el sistema de información científica y toda la infraestructura necesaria para realizar las tareas consustanciales a la investigación funcionen óptimamente y estén siempre al servicio de nuestros estudiantes.

Agradecemos de manera especial al Ing. José María Fraustro Siller, Subsecretario de Educación Pública, y al Ing. Jaime Parada, Director del CONACYT, por el apoyo constante, comprensivo y generoso que nos han brindado para alcanzar exitosamente las misiones de la institución, en particular la de dar al país investigadores con la calidad de los que hoy premiamos.

Nuestros egresados se encuentran en todas las entidades de la República desempeñando tareas vinculadas a la docencia, a la investigación o al desarrollo tecnológico e industrial. Realizan su trabajo en las más importantes instituciones de educación superior de

México. Los hay también en empresas paraestatales, en el sistema de salud y en muy diversas industrias. Nuestros premiados de hoy, y todos aquellos que los han precedido desde que se creó este Premio, en la década de los noventa, añaden a esa densa presencia nacional el sello de la más alta calidad.

Desde luego, nada de esto sería posible sin el concurso de los distinguidos directores de tesis que hoy suman un nuevo motivo de satisfacción a sus trayectorias y son un orgullo para la institución. La costumbre del esfuerzo dirigido a lograr lo mejor es un aporte decisivo para nuestro Centro.

Desde sus inicios el CINVESTAV se propuso desarrollar investigación de frontera y formar líderes científicos. El trabajo de los premiados que hoy nos reúnen en este recinto corresponde plenamente con estas aspiraciones. Ellos han abierto cauces nuevos a la investigación de frontera y, por méritos propios, su trabajo forma parte de los aportes que desde nuestra tierra hacemos a la ciencia.

Permítanme hacer una breve presentación de cada uno de los premiados:

El Dr. Felipe Alejandro Uribe Campos tiene 33 años y es ingeniero mecánico eléctrico de la Universidad de Guadalajara, 1996. Obtuvo su doctorado en el CINVESTAV-Guadalajara con una tesis sobre la evaluación algorítmica de la integral de Pollaczek y sus aplicaciones en el análisis de transitorios electromagnéticos en sistemas de transmisión subterránea. Esta tesis, dirigida por el Dr. José Luis Alejandro Naredo, tiene un profundo significado desde una perspectiva tecnológica y constituye un ejemplo

notable del desarrollo de la ingeniería de muy alto nivel en el país.

El Dr. Adán Aguirre Arriaga tiene 25 años y es médico veterinario zootecnista de la Universidad de Guadalajara, 1997. Realizó su trabajo de investigación en el Departamento de Genética y Biología Molecular. En él estudió la expresión génica de las células gliales, que junto con las neuronas conforman el sistema nervioso central. En su tesis demostró que un gen que se expresa de forma específica en este tipo de células de la glía cerebelar responde con una expresión más abundante a la presencia del glutamato, que es el neurotransmisor excitador más abundante del sistema. Asimismo, describe un proceso de señalización que incluye la estimulación de un receptor específico para el glutamato que se halla localizado en la membrana celular. Su tesis fue dirigida por la Dra. Esther López Bayghen y el Dr. Arturo Ortega.

El Dr. Daniel Alejandro Melchor Aguilar tiene 29 años y es ingeniero electrónico del Instituto Tecnológico de Mérida, 1997. Obtuvo su doctorado en el Departamento de Control Automático, en Zacatenco. Su tesis sobre los sistemas con retardos y sus dinámicas adicionales es un ejemplo de un trabajo con un impacto científico profundo. Analiza las dinámicas

que aparecen en sistemas transformados y sus resultados tienen aplicaciones en problemas de control de procesos dinámicos modelados, por ejemplo, con ecuaciones diferenciales con retardo. Esta tesis fue dirigida por el Dr. Vladimir Kharitonov.

El Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde tiene 28 años y es ingeniero químico industrial de la Escuela Superior de Ingeniería Química, e Industrias Extractivas, 1998. Obtuvo su doctorado en el Departamento de Química en Zacatenco. En su trabajo, "Heterociclos de Aminoácidos y Aminoalcoholes de Boro y Estaño", logró la preparación de nuevos compuestos de Boro y Estaño aplicando una metodología original. Vale la pena mencionar que algunos de los compuestos sintetizados podrían utilizarse como agentes anticancerígenos, pues son derivados de aminoácidos. El Dr. Beltrán preparó una gran cantidad de moléculas mediante las que se establecieron correlaciones significativas entre las estructuras y sus datos espectroscópicos. Esta tesis fue dirigida por el Dr. Norberto Farfán García.

Para Adán y para Daniel, para Felipe y para Hiram, la más cálida felicitación y parabienes.

Gracias



EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS, CINVESTAV ha logrado consolidarse como la institución de investigación científica y tecnológica, vinculada a la educación de postgrado con el mayor reconocimiento por la calidad de los resultados de su trabajo. En la actualidad desarrolla cerca de 600 proyectos de investigación y cuenta con 560 investigadores de tiempo completo, de los cuales 472 pertenecen al SNI, y con 480 auxiliares de investigación. Asimismo, atiende a 1254 estudiantes de doctorado y 918 de maestría a través de 25 programas de doctorado y 26 de maestría. A lo largo de este año graduó a 246 estudiantes de maestría y 124 de doctorado, que juntos suman aproximadamente el 17% del total del país en las áreas que cultiva el CINVESTAV.

De los programas de postgrado de competencia internacional que hay en el país, 14 son del CINVESTAV (36% del total nacional). Desde que el CONACYT inició la evaluación de los postgrados nacionales, todos los programas del centro fueron incorporados al Padrón de Excelencia.

Los Departamentos que han ido surgiendo en el curso de los 42 años de vida del CINVESTAV han sido agrupados en cuatro grandes áreas: Ciencias Exactas, Ciencias Biológicas y de la Salud, Tecnología y Ciencias de la Ingeniería, y Ciencias Sociales y Humanidades. Los productos que se han obtenido tanto en investigación como en formación de recursos humanos han mostrado las ventajas de esta forma de organización.

La creación del CINVESTAV fue uno de los pasos más importantes en el proceso de institucionalización de la investigación y del desarrollo pleno de los estudios de postgrado, en un campo de acción que demanda tiempos largos y grandes recursos para su consolidación y para el establecimiento de una tradición.

El rendimiento global del Centro puede sintetizarse así:

- Se han publicado alrededor de 14 mil artículos de investigación en revistas internacionales.
- Se han graduado en sus programas 1021 doctores y 4200 maestros en ciencias.
- Se han obtenido 24 patentes internacionales y 73 nacionales.
- 27 de sus investigadores han obtenido el Premio de la Academia Mexicana de Ciencias, 22 el Premio Nacional de Ciencias

y 5 han sido o son miembros de El Colegio Nacional.

- 12 de sus investigadores han obtenido la beca Guggenheim y 2 la beca Alexander von Humboldt. Asimismo, 5 han recibido el Premio TWAS, 2 el Premio UNESCO y uno el Príncipe de Asturias.

El CINVESTAV tiene una posición bien ganada en el plano internacional de la investigación científica y tecnológica. Tan sólo en 2002 alrededor del 30% de sus trabajos de investigación fueron realizados con la colaboración de investigadores de más de 300 instituciones con el mayor prestigio internacional. La evaluación que la OCDE realizó del CINVESTAV en 1994 llevó a esta organización a calificar al Centro como *una institución de educación e investigación de clase mundial*.

En todas las entidades del país hay egresados del CINVESTAV desempeñando tareas vinculadas a la educación, a la investigación y al desarrollo tecnológico. Asimismo, el Centro colabora de forma permanente con las instituciones educativas y de investigación nacionales. Por ejemplo, de los artículos publicados en revistas internacionales durante el último año 33% fue escrito en colaboración con colegas de más de 80 instituciones mexicanas. Además, se tienen colaboraciones con las universidades y los tecnológicos del país.

El Centro ha otorgado 852 grados a estudiantes provenientes del Instituto Politécnico Nacional, 726 a estudiantes provenientes de la Universidad Autónoma de México, 294 a quienes provienen del sistema de tecnológicos (SEP), 186 a los de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y 180 a estudiantes de la UAM.

Su vocación descentralizadora ha llevado al CINVESTAV a consolidar Unidades en Mérida, Guadalajara, Saltillo, Irapuato y Querétaro. Cada Unidad realiza investigación científica y tecnológica con la intención de contribuir a la solución de problemas de la región donde está establecida. Así, se ha logrado que las Unida-

des estén integradas al desarrollo regional brindando educación de postgrado de la más alta calidad sin que los jóvenes de la región se desplacen al centro del país.

Las áreas que se cultivan en el CINVESTAV se clasifican en cuatro grandes grupos. Ciencias Exactas, Ciencias Biológicas y de la Salud, Tecnología y Ciencias de la Ingeniería, y Ciencias Sociales y Humanidades.

En las unidades del Distrito Federal se cultivan las siguientes disciplinas:

Ciencias Exactas y Naturales: química, física y matemáticas.

Ciencias Biológicas y de la Salud: biología celular, biomedicina molecular, bioquímica, farmacología, fisiología celular y molecular, fisiología médica y experimental, neurobiología celular y molecular, genética y biología molecular, patología experimental, toxicología, neurofarmacología y terapéutica experimental.

Tecnología y Ciencias de la Ingeniería: biotecnología, control automático e ingeniería eléctrica.

Ciencias Sociales y Humanidades: investigaciones educativas, matemática educativa y metodología de la ciencia.

En cada Unidad, como parte de los objetivos globales del CINVESTAV, se aspira al fortalecimiento de la vinculación de los trabajos de investigación con las necesidades de los sectores industrial y social.

Las disciplinas que cultivan las Unidades foráneas son las siguientes:

Saltillo: ingeniería cerámica e ingeniería metalúrgica.

Guadalajara: telecomunicaciones, control automático y diseño electrónico.

Irapuato: biotecnología e ingeniería genética de plantas.

Querétaro: ciencia e ingeniería de materiales.

Mérida: física aplicada y teórica, recursos del mar, ecología humana.

Las Unidades de los estados atienden a más del 34% de los estudiantes de maestría y/o docto-

rado y realizan más de un tercio de la actividad de investigación del CINVESTAV.

La atención a los estudiantes de maestría y doctorado se distribuye de acuerdo con los siguientes porcentajes:

(1)	Ciudad de México	66%
(2)	Saltillo	6%
(3)	Guadalajara	8%
(4)	Irapuato	7%
(5)	Querétaro	5%
(6)	Mérida	8%

Nuestra misión es la investigación de frontera en las disciplinas que cultivamos y la formación de recursos humanos del más alto nivel académico.

El éxito del CINVESTAV se basa en la autonomía que le proporciona su estatuto jurídico y en el compromiso de sus investigadores con los principios que orientaron su creación. Desde entonces ha sido una aspiración que los investigadores de la institución busquen y prefieran a aquellos estudiantes que los puedan superar; el CINVESTAV ha aspirado a formar discípulos

que sean superiores a su maestros y a que sus investigadores lo sean de tiempo completo y exclusivo. Como dijo el Dr. Arturo Rosenblueth en su discurso inaugural, en 1961:

La multiplicidad de lealtades y compromisos conduce a un dilema insoluble: si se atiende solamente a uno, no se es honrado con los otros; si se intenta respetar a todos, no se podrán presentar más que resultados mediocres e incompletos.

El futuro se presenta promisorio. A pesar de las dificultades que se vislumbran en el camino, el CINVESTAV continuará trabajando para mantener su liderazgo nacional e internacional. Desarrollará más grupos en los estados y hará más trabajo relacionado con temáticas de desarrollo regional; realizará más alianzas académicas y tecnológicas, y transferirá más conocimiento a la industria. Para ello, establecerá una estructura más flexible y dinámica buscando siempre el beneficio de sus investigadores y estudiantes.



DISTINCIONES ACADÉMICAS DEL CINVESTAV EN 2003

EL CINVESTAV SIENTE UN PROFUNDO ORGULLO POR EL DESTACADO desempeño de sus investigadores a los largo de los años, en particular, durante este último y extiende a cada uno de sus investigadores distinguidos su más cálida felicitación. El trabajo realizado con la calidad que ahora vemos reconocida, es ejemplo a seguir para que nuestra institución alcance sus aspiraciones más elevadas.

1. Premio TWAS
Ciencias de la Ingeniería 2003
Academia de Ciencias del Tercer Mundo.
Dra. Mayra de la Torre Martínez
Departamento de Biotecnología y Bioingeniería
2. Cátedra UNESCO
para la educación
Dra. Sylvie Didou Aupetit
Departamento de Investigaciones Educativas
3. Maestra ilustre de
la Ciudad de Buenos Aires
Secretaría de Educación del Gobierno
de la Ciudad de Buenos Aires
Medalla Rectoral
como Visitante Ilustre
otorgada por la Universidad de Chile
Dra. Emilia Beatriz Ferreiro Schiavi
Departamento de Investigaciones Educativas
4. Miembro de la Academia de
Ciencias de los Estados Unidos
por su trabajo en Ingeniería Genética
de Plantas.
Dr. Luis Herrera Estrella
Unidad Irapuato
5. Premio de Investigación 2003
Academia Mexicana de Ciencias
Área de Ciencias Naturales.
Dra. Guadalupe Beatriz
Xoconostle Cázares
Departamento de Biotecnología y Bioingeniería
6. Premio de Investigación 2003
Academia Mexicana de Ciencias
Área de Ingeniería y Tecnología.
Dr. Máximo López López
Departamento de Física
7. Premio Weizmann 2002
por mejor tesis de doctorado
Área de Ciencias Exactas,
Dr. Luis Arturo Ureña López
Departamento de Física
8. Premio ANUIES-2003
por la contribución a la mejoría de
la educación superior en México,
Dr. Emilio Julio Muñoz Martínez
Departamento de Fisiología y Neurociencias
9. Premio ANUIES-2003
por la mejor tesis de doctorado
sobre la educación superior,
Dr. Germán Álvarez Mendiola
Departamento de Investigaciones Educativas

- | | | |
|--|---|--|
| <p>10. Premio a la Investigación Científica-2003
Sociedad Mexicana de Física
Dr. José Mustre de León
<i>Departamento de Física Aplicada
Unidad Mérida</i></p> | <p>13. Premio Agrobio-2003
México, A.C.
Tesis de Maestría
Rocío Morales Rayas
<i>Departamento de Biotecnología y
Bioingeniería</i></p> | <p>16. Premio Miguel Alemán Valdés 2003
Área de Salud.
Dr. Diego Ricardo Félix Grijalva
<i>Departamento de
Fisiología y Neurociencias</i></p> |
| <p>11. Premio
Dr. Jorge Rosenkranz 2003,
Grupo Roche Syntex de México.
Área Básica
Dr. José G. Rendón Maldonado
<i>Departamento de Patología
Experimental</i></p> | <p>14. Premio Aida Weiss-2003
para investigación en oncología
Categoría Protocolos de
Investigación Científica
Dr. Patricio Gariglio Vidal
<i>Departamento de Genética y
Biología Molecular</i></p> | <p>17. Premio Estatal de Ciencia y Tecnología, 2003
Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología de Jalisco
Dr. Eduardo José Bayro Corrochano
<i>Unidad Guadalajara</i></p> |
| <p>12. Premio Alfredo Sánchez Marroquín 2003
Tesis de Maestría y Especialización
Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería, A.C.
Lucero de los Ángeles Ramón
<i>Departamento de Biotecnología y
Bioingeniería</i></p> | <p>15. Premio GEN-2003
Investigación sobre los Defectos al Nacimiento
Categoría de Investigación Biomédica (Básica)
Dr. José Segovia Vila y colaboradores
<i>Departamento de
Fisiología y Neurociencias</i></p> | |

DOCTORADOS *HONORIS CAUSA*

Universidad de Atenas, Grecia
Dra. Emilia Ferreiro
Departamento de Investigaciones Educativas

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Dr. Pablo Rudomín
Departamento de Fisiología y Neurociencias

Universidad de Sonora
Dr. Onésimo Hernández-Lerma
Departamento de Matemáticas

OTROS LOGROS DEL CINVESTAV

- Este año 5 postgrados más ingresaron al Padrón Nacional de Postgrado, como programas de alto nivel.
- 2 postgrados más fueron reconocidos como competentes a nivel internacional (36% del total del país).
- 9 investigadores fueron nombrados Investigadores Nacionales de Excelencia.
- 24 investigadores ingresaron a la Academia Mexicana de Ciencias.
- 4 investigadores recibieron reconocimientos de los Consejos Estatales de Ciencia y Tecnología.





NOTICIAS DEL CINVESTAV

NUEVOS NOMBRAMIENTOS

DR. LUC DENDOoven, JEFE DEL DEPARTAMENTO de Biotecnología y Bioingeniería; Dr. Gilberto Castañeda Hernández, Jefe de la Sección Externa de Farmacología; Dra. Olimpia Figueras Mourut de Montpellier, Jefa del Departamento de Matemática Educativa.

MEDALLA Y DISTINCIÓN

LA DOCTORA EMILIA FERREIRO, DEL DEPARTAMENTO de Investigaciones Educativas, recibió dos nuevos reconocimientos: la Medalla Rectoral de la Universidad de Chile y la distinción "Maestra ilustre de la ciudad de Buenos Aires".

PREMIO A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

EL DR. JOSÉ MUSTRE DE LEÓN, SECRETARIO Académico del CINVESTAV, obtuvo el Premio a la Investigación Científica que otorga la Sociedad Mexicana de Física. José Mustre ha realizado investigación teórica y experimental acerca de la absorción de rayos X en una amplia variedad de materiales.

PREMIO AIDA WEISS

EL DR. PATRICIO GARIGLIO VIDAL, INVESTIGADOR del Departamento de Genética y Biología Molecular, recibió el 22 de octubre en Ciudad Universitaria el Premio del Programa Aida Weiss de Investigación en Oncología.

RECONOCIMIENTOS EN EL ESTADO DE QUERÉTARO

EL GOBERNADOR DE QUERÉTARO, IGNACIO LOYOLA Vera, entregó al Dr. Francisco Javier Espinoza Beltrán y al Dr. Jesús González Hernández, investigadores de la Unidad Querétaro del CINVESTAV, reconocimientos por su destacada labor en la investigación y el desarrollo tecnológico en esta entidad.

TWAS PRIZE

LA DRA. MAYRA DE LA TORRE MARTÍNEZ, INVESTIGADORA del Departamento de Biotecnología y Bioingeniería, obtuvo el TWAS Prize in Engineering Sciences, 2003, que otorga The Third World Academy of Sciences, Trieste, Italia.

PREMIO GEN

EL DR. JOSÉ SEGOVIA VILLA Y SUS COLABORADORES en el Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias fueron distinguidos con el Premio GEN de Investigación sobre los Defectos al Nacimiento en la categoría de Investigación Biomédica Básica. Este reconocimiento premia el trabajo que este grupo ha desarrollado sobre los mecanismos de daño celular en la enfermedad de Huntington.

CÁTEDRA UNESCO

LA UNESCO APROBÓ EL PROYECTO DE CÁTEDRA intitulado "Aseguramiento de la calidad y proveedores emergentes de educación terciaria: de lo transnacional a lo intercultural", que presentó la Dra. **Sylvie Didou Aupetit**, investigadora del Departamento de Investigaciones Educativas.

RECONOCIMIENTO A UNA TRAYECTORIA

EL 23 DE OCTUBRE, DURANTE LA CEREMONIA POR los sesenta años de existencia de la Secretaría de Salud, el presidente Vicente Fox entregó al Dr. **Adolfo Martínez Palomo**, investigador del Departamento de Patología Experimental un reconocimiento por su trayectoria profesional en la investigación científica en salud.

PREMIO ANUIES POR CONTRIBUCIONES A LA EDUCACIÓN SUPERIOR

EL DR. JULIO MUÑOZ, INVESTIGADOR DEL Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, recibió el Premio 2003 de la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES) por sus contribuciones a la educación superior. Julio Muñoz será galardonado en la Universidad Autónoma de Tabasco durante la próxima reunión de la ANUIES.

PREMIO ANUIES A TESIS DE DOCTORADO

EL DR. GERMÁN ÁLVAREZ MENDIOLA, DEL Departamento de Investigaciones Educativas, obtuvo el Premio ANUIES a la mejor tesis de doctorado sobre la educación superior por la tesis intitulada "Las tensiones del cambio: modelos académicos de ciencias sociales y legitimación científica en México".

PREMIO ESTATAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

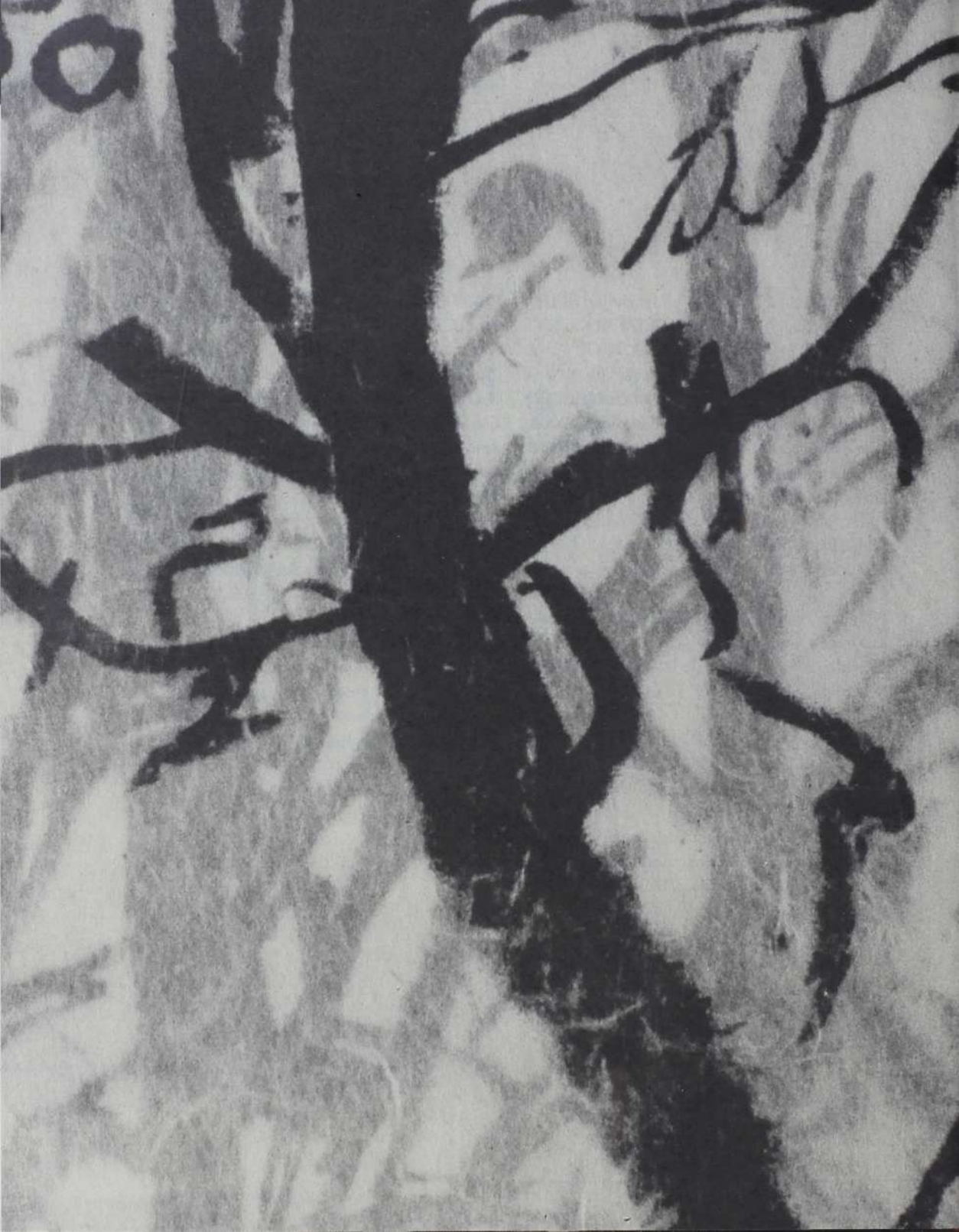
EL DR. EDUARDO BAYRO, INVESTIGADOR DE LA Unidad Guadalajara del CINVESTAV, ganó el Premio Estatal de Ciencia y Tecnología, 2003, en la categoría de ciencia, por su trabajo “Métodos geométricos para la visión artificial y robótica, teoría y aplicaciones”.

CONSEJO CONSULTIVO DE CIENCIAS

EL DR. ADOLFO MARTÍNEZ PALOMO FUE NOMBRADO Coordinador General del Consejo Consultivo de Ciencias de la Presidencia de la República.

PROYECTO EDITORIAL DEL CINVESTAV

LA DIRECCIÓN GENERAL DEL CENTRO HA INICIADO un proyecto editorial con el propósito de generar, de manera sostenida, la producción de libros y su publicación con el sello de la institución. Cada uno de los departamentos del Centro seleccionará un primer libro, el cual será sometido a estricto dictamen externo. El Dr. **Luis Moreno Armella** es el responsable de este nuevo proyecto, al que auguramos un feliz nacimiento y una vida extensa.



LIBROS Y REVISTAS

NATURAL COLORANTS FOR FOOD AND NUTRACEUTICAL USES

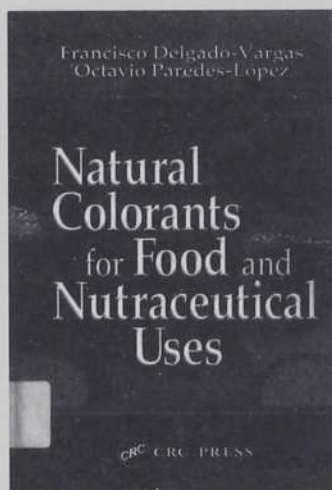
Delgado Vargas, Francisco
Paredes López, Octavio

CUAUHTÉMOC REYES MORENO

LA NATURALEZA FÍSICA DEL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO que contribuye al fenómeno del color y el desarrollo de los mecanismos bioquímicos para la percepción de este atributo son algunas de las facetas más fascinantes de la evolución de la vida. El color es la principal característica sensorial para los consumidores de alimentos. Su uso tiene una larga historia en la civilización humana. Además de la atracción psicológica que ejercen, los compuestos que imparten color a los alimentos influyen en la fisiología de los consumidores por lo que existe un vínculo muy estrecho entre el consumo y la salud.

La importancia de los compuestos que dan color a los alimentos y sus efectos sobre la salud fue reconocida en muchas civilizaciones antiguas. La reciente popularidad de los compuestos nutraceuticos (cualquier sustancia que pueda ser considerada un alimento, o parte de un alimento, y que proporcione beneficios a la salud, incluyendo la prevención o el tratamiento de las enfermedades) ha generado la necesidad de difundir información científica sobre los colorantes nutraceuticos. El libro *Natural Colorants for Food and Nutraceutical Uses* contribuye de forma oportuna a esta labor.

Cauhtémoc Reyes Moreno es profesor titular de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa.



Francisco Delgado y Octavio Paredes proporcionan sus conocimientos sobre la naturaleza del color y acerca de los aspectos químicos, biosintéticos y biológicos de varias clases de compuestos que imparten color a los alimentos. En el capítulo primero presentan una visión completa del contenido del volumen, mientras que en el siguiente analizan de manera detallada la física del fenómeno del color, que incluye la naturaleza del espectro electromagnético, el sentido de la vista y la percepción humana del color, los estándares y la evolución de la metodología para la medición del color y su categorización. Ésta es una sección de gran utilidad ya que permite la ubicación del color en el contexto de la ciencia de los alimentos.

Los apartados tres y cuatro introducen al lector en el tema de la química y la distribución natural de los pigmentos y su utilización

como colorantes en los alimentos. La distribución biológica de los pigmentos y los sistemas de clasificación de los colorantes son tratados en el capítulo tres y en el siguiente se describe el papel de los colorantes naturales inorgánicos y sintéticos como aditivos alimentarios, así como aspectos relacionados con su toxicología y seguridad. El uso de algunos colorantes en la industria alimenticia es explicado páginas más adelante. En el capítulo cinco, se puede encontrar información muy valiosa sobre la historia, las fuentes y los usos de los pigmentos inorgánicos y sintéticos, que son vistos con reserva por no ser naturales.

El capítulo seis es producto de una exhaustiva revisión de los tipos y la clasificación de los pigmentos naturales, su estructura básica y distribución, así como de sus funciones. Constituye una excelente introducción a los apartados siguientes, en los que se analizan diferentes tipos de pigmentos naturales. En el siete se incluye una amplia información acerca de los carotenoides, su clasificación, distribución, propiedades, funciones biológicas, métodos de extracción y análisis, y los usos de algunos de ellos. Asimismo se integran datos promisorios sobre las aplicaciones de la biología molecular y la biotecnología para incrementar la producción de colorantes, resaltando la genera-

ción de tomate con mayor contenido de licopeno y betacaroteno y arroz con alto contenido de betacaroteno. Además, se analiza la producción de carotenoides en birreactores.

Dos temas son abordados en el antepenúltimo capítulo, antocianinas y betalaínas, y se discuten aspectos muy novedosos relacionados con su producción mediante el cultivo de tejidos. Considerados en conjunto, los carotenoides, las antocianinas y las betalaínas constituyen el grupo más importante de pigmentos utilizados en la industria alimentaria. Este apartado contiene un recuento detallado de la distribución, biosíntesis, aspectos bioquímicos y de biología molecular, metodologías para la extracción y estabilización, funciones y usos de antocianinas y betalaínas en sistemas alimentarios.

El capítulo nueve se refiere a la química de otros pigmentos naturales, incluyendo clorofila y sus derivados, caramelo y otros pigmentos provenientes de insectos. Con él concluye la sección correspondiente a la química de los pigmentos naturales para los procesadores de alimentos.

Como cierre de esta obra los autores examinan las propiedades nutraceuticas de los colorantes y los comparan con compuestos y alimentos nutraceuticos ampliamente conocidos. Describen algunas propiedades nutraceuticas de alimentos como los cereales, útiles en la

prevención de cáncer por su alto contenido de fibra, los productos de soya, usados para tratar diferentes problemas de salud (niveles de colesterol, síntomas de la menopausia y tratamiento de osteoporosis) y el ajo, para tratamiento de tumores. También analizan las propiedades nutraceuticas de sustancias específicas como ácidos grasos insaturados (anticarcinogénicos), inulina, oligofructosa (para prevención de osteoporosis), flavonoides (como agentes antiinflamatorios y en la prevención del cáncer). Por último describen, en forma concisa y amena, colorantes presentes en los alimentos reconocidos por sus propiedades nutraceuticas: carotenoides (para tratamiento de cáncer y artritis), antocianinas (reducción de enfermedades coronarias, tratamiento de hipertensión) y betalaínas (agentes antimicrobianos, antivirales y anticarcinogénicos).

Por su naturaleza y contenido este libro constituye una referencia obligada para la enseñanza a nivel universitario en áreas relacionadas con las ciencias químico biológicas, ciencias agropecuarias, bioquímica y biotecnología. Asimismo, puede ser de gran ayuda a científicos del sector académico e industrial que quieran conocer el mundo de los colorantes en alimentos y los beneficios sobre la salud que produce su consumo.

BIBLIOGRAFÍA

Delgado Vargas, Francisco y Paredes López, Octavio, *Natural Colorants for Food and Nutraceutical Uses*, CRC Press, Boca Raton, Florida, US, 2003.

CONTRIBUCIONES

Las contribuciones para la revista *Avance y Perspectiva*, deberán enviarse a las oficinas del CINVESTAV en los siguientes formatos.

TEXTOS:

Word
Disco 3/5 ó
CD ROM

IMÁGENES:

TIFF ó EPS
10 x 10 cm (mínimo)
300dpi
Escala de grises
CD ROM

GRÁFICOS:

TIFF ó EPS
10 x 10 cm (mínimo)
300dpi
Escala de grises
CD ROM



Centro de Investigación
y de Estudios Avanzados del IPN
CINVESTAV

avance@mail.cinvestav.mx

T/E 57 47 70 76

www.cinvestav.mx/publicaciones



ISSADS 2004

International
Symposium
and School
on Advanced
Distributed
Systems

January 26-30, 2004

Guadalajara, Jalisco, México

e-mail, frames@gdl.cinvestav.mx

<http://www.cinvestav.mx/gdl/issads>



СЭ 22-8-137.

Ф. 141, к. 1, л. 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

