

Excmo. Sr. Presidente.
Excmo. e Ilmos. Sres. Académicos.
Señoras y señores:

Al pisar esta tribuna lleno de emoción por el alto honor que se me hace de ingresar como miembro de número en esta sabia y docta Corporación, a la que tantas y prestigiosas personalidades del mundo científico químico-farmacéutico pertenecen o han ocupado estos sillones, vaya por delante mi gratitud a todos los excelentísimos señores académicos que unánimemente me concedieron este beneplácito.

Aunque médico, tengo lazos familiares con la Farmacia: mis hermanas MARUJA y FELISA fueron condiscípulas del profesor JOSÉ MARÍA PERELLÓ BARCELÓ (q.e.g.e.), todos ellos discípulos de don CÉSAR; mi cuñada CECILIA LASTRA lo fue del curso del profesor ORTEGA, secretario perpetuo de esta Real Academia. Durante largos años colaboramos trabajando en la industria químico-farmacéutica española (Instituto Llorente) con don JOSÉ RANEDO SÁNCHEZ BRAVO (q.e.g.e.), y fruto de ello fue la síntesis y estudio farmacológico en 1944 del primer antihistamínico español; a aquel hombre de quien tanto aprendimos, discípulo de WILLESTÄTER y de FOURNEAU, lleno de saber y de sencillez, quiero dedicarle mi recuerdo más sentido.

En Farmacometría sustituí en la industria químico-farmacéutica a un amigo, el ilustre académico de esta Corporación doctor JÁUREGUI. Por si esto fuera poco, en los años 1946-1947 una pléyade de estudiosos salimos pensionados a Gran Bretaña por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con la ayuda de aquel gran hombre, don JOSÉ MARÍA ALBAREDA, que tanto bien hizo por la Universidad española. Díganlo si no los académicos ELISEO GASTÓN DE IRIARTE, GREGORIO VARELA y los profesores BENITO REGUEIRO, FÉLIX SANZ, JAVIER DE ELIO y tantos otros; todos ellos nos conocimos en Londres y aquel ambiente de formación en lo experimental nos unió para siempre en una inolvidable amistad.

Como todos ustedes conocen, mi formación farmacológica universitaria estuvo siempre de la mano del profesor BENIGNO LORENZO VELÁZQUEZ, excelentísimo señor presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, al cual deseo expresar mi profundo agradecimiento por todas las ayudas y consejos recibidos.

Por último, sería ingrato por mi parte dejar de mencionar a dos personas: una, el doctor JOSÉ RUIZ GIJÓN, del Centro Nacional de Farmacobiología, que fue quien nos inició de una manera ejemplar en las técnicas experimentales de farmacometría a la mayoría de los fisiólogos y farmacólogos de nuestra generación. La otra, el profesor ALFREDO CA-

RRATO JBÁÑEZ, bien conocido por su relevancia y prestigio científicos, deseo agradecerle el haber accedido a contestarme en esta Academia, lo cual, para mí, es un honor teniendo en cuenta nuestra amistad desde nuestro paso por la Facultad de Medicina de Zaragoza y su eficaz ayuda que en momentos decisivos nos ha prestado.

MI PREDECESOR: EXCELENTISIMO SEÑOR DON JULIO RODRIGUEZ MARTINEZ

Una muerte precoz, acontecida el 28 de enero de 1979 en Santiago de Chile, segó la vida de un científico joven que, aun teniendo en su haber una copiosa labor realizada, tenía por delante una vida dedicada a las tareas de impulsar la investigación y la docencia.

No tuve la fortuna de tratarlo personalmente, pero en las dos o tres ocasiones que le saludé circunstancialmente pude darme perfecta cuenta de las excelsas cualidades que albergaba su personalidad humana: su afabilidad, su condescendencia, su extraordinario dinamismo, su originalidad y su gran sinceridad le hubieran llevado muy lejos en los campos científicos, y posiblemente de su mente rectora, de amplias miras, hubiera salido muy beneficioso el porvenir científico, no sólo de nuestro país, sino también de todas las naciones hermanas de Hispanoamérica.

El *curriculum* científico del profesor JULIO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ fue extraordinariamente denso, cuyos epígrafes vienen resumidos en el *Anuario* número 31, de 1978, de esta Real Academia de Farmacia; personas relacionadas con su especialidad y que contribuyeron a su formación científica, como es el profesor ANGEL HOYOS, en el discurso de contestación al ingreso del doctor JULIO RODRÍGUEZ en esta Academia pormenorizó todos sus grandes y numerosos méritos, entre los cuales caben destacar:

- Su doble doctorado en Química y Farmacia.
- Sus meritorias publicaciones sobre cristalografía en revistas extranjeras.
- El que en su relativamente corta vida académica llegase a publicar casi un centenar de trabajos, numerosas tesis doctorales, profesores nacidos bajo su égida y en la actualidad incorporados a la Universidad.
- El ser nombrado doctor *honoris causa* de la Universidad de Cuzco y catedrático honorario de la Universidad de San Marcos, de Lima.
- El haber desempeñado cargos de responsabilidad como vicedecano, decano y rector en diferentes Universidades españolas, y el de ministro de Educación y Ciencia rubrican las excelentes dotes humanas de este hombre sin par que fue nuestro predecesor, en esta Academia, cuyo vacío tan enorme descarta toda posibilidad de rellenarlo.

1. INTRODUCCION

En la secuencia de toda acción terapéutico-farmacológica, los médicos estamos obligados a catalogarla o escudriñarla con una visión de análisis, de estudio profundo en relación a su establecimiento cronológico de los aconteceres inmediatos que siguen a la administración aguda y crónica de un medicamento, de los aconteceres a plazo corto, intermedio y a largo plazo.

El seguimiento de la administración de una medicación terapéutica debe ir acompañado de una especie de marcha analítica que comprenda, a grandes rasgos, su farmacocinética, su farmacodinamia y de sus posibles mecanismos de acción o el porqué de su eficacia terapéutica.

El problema actual que tiene la farmacología clínica es el de conocer las íntimas relaciones que puedan existir entre los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y fármaco-terapéuticos; recalcamos la palabra problema porque hoy por hoy no existe relación fidedigna que ligue íntimamente estos tres componentes. En este discurso intentamos analizar de un modo somero cada uno de estos tres factores, estudiando sus pros y sus contras de cada uno de ellos.

2. EL TERMINO DE FARMACODISPONIBILIDAD

Optamos por esta denominación, en lugar de biodisponibilidad, porque el término de farmacodisponible es tan claro que no precisa ni definición.

La dosis total o fraccionada de un medicamento que administramos a un paciente va sufriendo un progresivo desgajamiento, de modo que sólo una fracción relativamente pequeña de la misma es la que va a interactuar con el aceptor del receptor farmacológico para producir los efectos farmacodinámicos; en determinadas circunstancias, el fármaco puede no tener ninguna intervención directa en la actividad terapéutica, pues ésta resulta a menudo de la acción indirecta farmacodinámica que surge de imprimir una profunda modificación de la actividad de respuesta de los órganos-diana para multitud de factores endógenos de índole diversa, llámense hormonas, neurotransmisores o autocoides.

De la exposición de estas ideas nace el concepto de fármaco disponible, que entra en escena a resultas de las cinco fases de la farmacocinética, y así podemos hablar del fármaco disponible o cantidad de principio activo que se libera tras la disolución o desintegración, o fármaco disponible tras la fase galénica o farmacéutica; del fármaco disponible o fracción de la dosis administrada tras la fase de absorción;

del fármaco disponible tras la fase de distribución, que es la fracción restante de la dosis que tras el primer paso hepático y tras el primer paso por pulmón pasa a la circulación aórtica y que constituye la base sustancial para la biotransformación y eliminación (fig. 1).

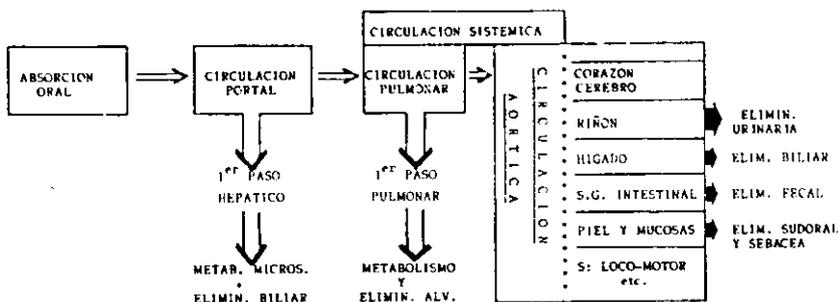


FIG. 1 (GARCÍA DE JALÓN).

La definición de farmacodisponibilidad según SJOQUIST y colaboradores (1980), como la fracción del medicamento intacto que llega a la circulación sistémica, la consideramos incompleta; una visión mejor de la misma viene expresada por el esquema de ECKERT (1978), o la considerada por otros autores con el nombre de farmacodisponibilidad fisiológica, resultado de comparar la farmacodisponibilidad de administración i.v. con respecto de la administración por vía oral. Esta nos da una fiel medida de la absorción digestiva, ya que por principio a la vía endovenosa se le da el valor del 100 por 100.

El *first pass* pulmonar o metabolismo presistémico pulmonar tiene una gran importancia farmacocinética y farmacodinámica; en él se transforma la angiotensina I en II, se destruyen numerosos péptidos, aminas (NA), prostaglandinas, ácidos grasos, etc. (ROUTLEDGE y SHAND, 1979).

La fracción intacta de la dosis del medicamento que primeramente se administró o bien, *a posteriori*, las fracciones correspondientes a uno o varios de sus metabolitos activos después de metabolizarse son, en conjunto, las que penetran en la bioesfera de los receptores, y es precisamente este último paso el que da fin a la farmacocinética y el que abre el escenario de la farmacodinamia.

3. DATOS QUE QUEDAN PARA LA HISTORIA

3.1. En 1953 (*Rev. S.E.R.*, núm. 98, págs. 39, 40 y 42), cuando desconocíamos lo que era farmacocinética, escribíamos al hablar de la «circulación y contenido en sangre y tejidos de los antibióticos»:

«Si exceptuamos alguna glándula u órgano, como el tiroides y el

hígado, con especial apetencia para fijar determinados elementos esenciales, tales como, por ejemplo, el yodo, el hierro, determinadas vitaminas, etc., y también determinados emunatorios con peculiar afinidad para eliminar ciertos fármacos (previa concentración de los mismos en los tejidos respectivos), los antibióticos, en su circulación dentro del organismo, siguen, en general, el curso de los otros fármacos, fijándose en gran parte en la primera red capilar que encuentran a su paso, principalmente en hígado, en las administraciones *per os*, y en pulmón, en las administraciones por vía parenteral, hecho que por lo demás fue observado para los arsenicales en 1927 por el sifiliógrafo francés MILLIAN (véase VELÁZQUEZ, 1930).»

«Al sentar los principios científicos de la quimioterapia, MARSHALL, en 1946, emitió su tesis de la necesidad de sostener un nivel constante y permanente en la sangre del agente quimioterápico para su mayor eficacia terapéutica, la cual, al verse confirmada plenamente con la medicación sulfamídica, se generalizó en su aplicación para el resto de los agentes quimioterápicos, incluyendo los antibióticos. En éste que pudiéramos llamar postulado de la quimioterapia sulfamídica encontró su fundamento lo que por rutina después se abrió paso fácilmente, instaurándose las técnicas continuas para la administración de fármacos.»

«Pero los antibióticos difieren de las sulfonamidas: mientras éstas son sólo bacteriostáticas, los antibióticos son bacteriostáticos y bactericidas, y la tesis de MARSHALL no parece cumplirse con los antibióticos. Sobre este respecto existen multitud de hechos y de observaciones que hablan de ello. SCHACHTER, en 1948, estudiando el destino de la circulación de la penicilina en perros, pudo comprobar que los niveles de la misma en linfa fueron más persistentes que en el suero sanguíneo, tanto cuando la penicilina fue administrada por vía intramuscular como cuando lo fue por vía intravenosa. JAWETZ, en 1946, en ratones con una infección estreptocócica experimental, pudo observar que, aun cuando la concentración en sangre de la penicilina administrada solamente persistió una hora, el efecto depresor sobre el número de gérmenes persistió durante más de ocho horas, de lo cual se deduce que la caída del nivel en sangre del antibiótico quedó sin efectos adversos en el resultado del efecto terapéutico. WHITE, LEE y ALVERSON hallaron en ratones infectados con un estreptococo hemolítico una simple inyección de penicilina G produjo la curación del 97 por 100 de los ratones infectados; EAGLE, en 1948, expresó su opinión de que las grandes dosis de penicilina son más eficaces que las pequeñas porque mantienen concentraciones efectivas durante grandes intervalos de tiempo, y BIGGER ha sugerido la idea de que la penicilina únicamente es bactericida en las bacterias que se encuentran en fase de multiplicación; por eso una concentración de antibiótico mantenida constantemente de manera continua resulta inactiva sobre los gérmenes que se hallen en estado de reposo; de ahí que para matar estos últimos organismos sea necesario

el provocar un período libre de toda concentración de penicilina para conseguir que aquellas bacterias que se hallaban en estado de reposo comiencen a desarrollarse y reproducirse, con el fin de que se hagan vulnerables a una subsiguiente dosis de penicilina. Todo esto lleva a la deducción de que la dosis total de un antibiótico (al menos por lo que a la penicilina se refiere), administrado en fuertes dosis de una vez con largos intervalos entre las mismas, da los mismos o mejores resultados que cuando la dosis diaria fue fraccionada en pequeñas porciones y éstas se administraron frecuentemente con pequeños intervalos.»

«Todas las determinaciones entre el nivel de sangre de un antibiótico y su contenido en los diversos órganos y tejidos, han sido practica-das partiendo del hecho de que el fármaco contenido en los tejidos de-

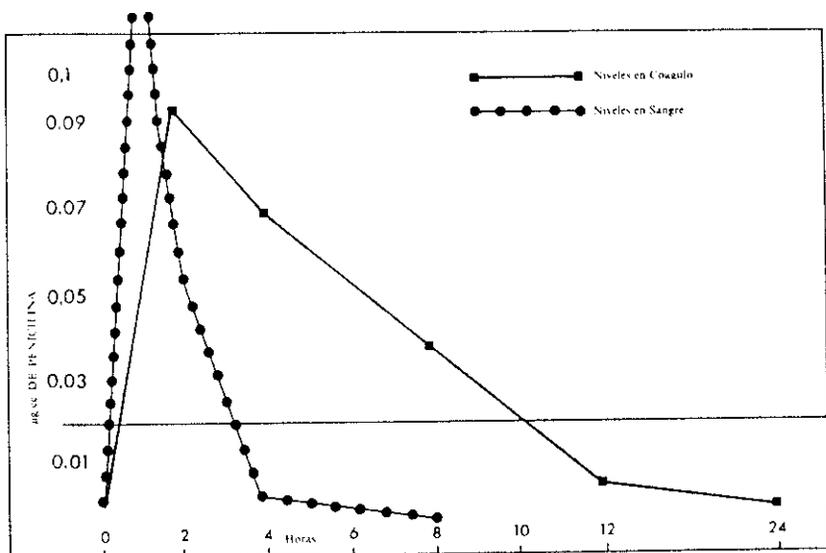


FIG. 2.—Según GARCÍA DE JALÓN (1953), con los datos de WEINSTEIN y colabs. (1951).

pende exclusivamente de su concentración en la sangre, cosa que no siempre es cierta. UNGAR, en 1950, pudo demostrar el que la penicilina aparezca en el exudado de las inflamaciones asépticas por terpentina cinco horas después de la administración parenteral de aquélla, y nos interesa conocer mejor la concentración del antibiótico en los tejidos que en la sangre, puesto que al final de todo, el efecto quimioterápico va a tener lugar en mayor intensidad en aquéllos que en ésta, y aun en los casos de septicemia siempre puede anotarse la existencia de primitivos focos sépticos en los tejidos, los cuales, al difundirse, engendran aquélla. Lo anotado anteriormente, junto con los trabajos del Haynes

Memorial, de Boston, realizados por WEINSTEIN, DAIKOS y PERIN en 1951, tiran un poco por tierra el postulado de MARSHALL que poco antes mencionábamos; estos autores demuestran que implantando en tejido celular subcutáneo de conejos, con una técnica especial, coágulos de fibrina de un mismo tamaño y consistencia, los cuales son extirpados después de dos, cuatro, ocho, doce y veinticuatro horas de la previa administración de penicilina por vía intramuscular, determinando su contenido en antibiótico siguiendo la técnica de RAMMELKAMP.»

«Nosotros, hallando los valores medios de los datos expuestos de los autores mencionados, hemos confeccionado las curvas de la figura 2, las cuales demuestran palpablemente que al cabo de las dos horas de la administración de la penicilina el contenido en antibiótico del coágulo implantado fue más elevado y su nivel más persistente que en la sangre, en la cual apenas pudo ser descubierto transcurridas cuatro horas de administración y, en cambio, en el coágulo pudo ser descubierto aun después de doce horas.»

3.2. Lo que expresamos en 1953 ha sido posteriormente confirmado por numerosos autores, entre otros por GENAZZARI y GIOTTI, quienes en 1977, utilizando el modelo de las *tissue cages*, han logrado demostrar que las concentraciones en líquido intersticial para becampicilina, ampicilina y otros antibióticos fueron más elevadas y más duraderas que las de la sangre, sobre todo a partir de las tres-cuatro horas de su administración oral; todo lo cual nos obliga a meditar cuán complejas son las reacciones farmacológicas desde el momento de su aplicación hasta la obtención de los resultados terapéuticos. Estamos, pues, obligados a analizar y seguir cada uno de estos múltiples pasos, porque conociéndolos bien será la mejor manera de evitar riesgos, reacciones adversas y efectos yatrogénicos.

El nuevo concepto de la MAC (*minimal active concentration*), concentración del antibiótico inferior a la mínima concentración inhibitoria (MIC) que, sin inhibir el crecimiento de una bacteria ni lisarla, sensibiliza a ésta para que ulteriores dosis de antibiótico puedan completar el efecto quimioterápico (LORIAN y ATKINSON, 1979), hace totalmente artificioso el pretender que los niveles plasmáticos del antibiótico no decaigan por debajo de la MIC, puesto que ésta no es fiel reflejo de los niveles hísticos y mucho menos de las concentraciones del quimioterápico a nivel de los receptores de la bacteria infectante. Recuérdese también que la quimioterapia es interacción de tres componentes: bacteria, antibiótico y fuerzas inmunitarias del paciente (TAMARGO y GARCÍA DE JALÓN, 1979).

4. NIVELES PLASMATICOS Y ACLARAMIENTO

4.1. Al enjuiciar el valor de los niveles hemáticos no debe significar olvido de que la desaparición de la sangre de los mismos es fun-

ción de las fases de biotransformación y de eliminación y fijación en tejidos y en compartimientos de forma reversible e irreversible. Recuérdese que la acumulación celular de un medicamento puede ser transporte activo en vesículas sinápticas, como guanetidina, neurotransmisores, reserpina, etc.; fijación en membrana, como los anestésicos locales; en pared arteriolar, como hidralacina, etc.

La mayoría de las acumulaciones por transporte activo constituyen lo que nosotros hemos llamado compartimientos a válvula, esto es, con facilidad de entrada, pero con dificultad de salida o de movilización hística.

4.2. La presencia de todo medicamento en sangre nos obliga a analizar:

- Concentración en plasma.
- Concentración en suero.
- Concentración en hematíes.
- Concentración en leucocitos.
- Concentración en plaquetas.
- Proteinopexia: fracciones libre y combinada.

Analizados profundamente estos datos nos induce a manifestar que la sangre en sí debe considerarse al menos constituida por cuatro compartimientos: 1) para las proteínas plasmáticas; 2) para leucocitos; 3) para hematíes, y 4) para plaquetas. Debemos considerar que la membrana y características citoplásmicas son muy peculiares para cada uno de los tipos de los elementos formes sanguíneos, y que cada uno de los mismos posee receptores estereoespecíficos y transportes activos medicamentosos que les son propios.

4.3. En farmacología clínica no debemos de servirnos de los niveles hemáticos como único medio a la hora de establecer una dosificación; a este respecto debemos tener presente que: *a)* los niveles plasmáticos son parámetros de distribución, y ésta sigue, en primer lugar, las directrices de la circulación sanguínea y el medicamento va a acumularse en la primera red capilar que encuentra a su paso y en el parénquima de los órganos mejor irrigados; *b)* el aclaramiento o fracción de medicamento extraída de la sangre por cada uno de los órganos de nuestro organismo depende del grado de vascularización del órgano de referencia, de la fracción hemática libre del fármaco y del aclaramiento intrínseco o grado de afinidad de las proteínas de cada órgano por el medicamento administrado (WILLIAMS y BENET, 1980, y ATKINSON y KUSHNER, 1979).

Los estudios de BARRIGÓN (1978) en nuestro laboratorio sobre la distribución en el tiempo con gran número de medicamentos antiarrítmicos marcados con tritio y ^{14}C , estudiados sobre diversos órganos, nos señalan sin lugar a dudas y confirman lo establecido por MILLIAN en 1927 para los arsenicales. El propranolol, a los quince minutos de ser

administrado por vía endovenosa, llegó a tener concentraciones en pulmón de 50-60 veces superiores a las del plasma, y después de dos horas los niveles en parénquima pulmonar siguieron siendo siete veces más concentrados que los del plasma. Cuando este medicamento fue administrado por vía oral, las concentraciones en parénquima hepático fueron, a los quince minutos y veinticuatro horas después de su administración, ocho y dos veces mayores respectivamente, que las del plasma. Por vía oral, las concentraciones de propranolol en pulmón fueron inferiores a las del plasma, a diferencia de lo que sucedía por vía endovenosa (GARCÍA DE JALÓN, 1978).

En toda perfusión experimental de un órgano, el aclaramiento farmacológico viene dado por (WILLIAMS y BENNET, 1980):

$$Cl_{org.} = Q \frac{Ci - Co}{Ci}$$

$Cl_{org.}$ = Aclaramiento del órgano.

Q = Flujo sanguíneo/minuto.

Ci = Concentración del fármaco que entra en el órgano perfundido.

Co = Concentración del fármaco que sale del órgano perfundido.

$Ci-Co$ = Acumulación del fármaco en el órgano.

4.4. Es de notar cuánta importancia tiene el concepto del «aclaramiento intrínseco», puesto que ello nos va a explicar de que no necesariamente un porcentaje elevado de unión a proteínas tenga que ir acompañado de una vida media prolongada. La cloxacilina y dicloxacilina, con una proteinopexia de 95 y 98 por 100, respectivamente, poseen una vida media de treinta minutos, en contraste con la warfarina, con cifras análogas de proteinopexia, que tiene una vida media de treinta y cinco-cuarenta y cinco horas.

El aclaramiento, conceptuado globalmente como la suma de los aclaramientos parciales de cada órgano (hígado, riñón, cerebro, miocardio, etcétera), posee tal importancia, que los medicamentos que lo aumentan producen iguales efectos que los fenómenos de inducción enzimática (disminución de niveles plasmáticos y aumento de tolerancia), y los medicamentos que lo deprimen producen análogos efectos que los fenómenos de inhibición enzimática (aumento de niveles plasmáticos, disminución de tolerancia y aumento de los índices de farmacotoxicidad).

5. VIDA MEDIA Y EFECTOS FARMACODINAMICOS

5.1. En numerosas ocasiones, en farmacología y en terapéutica no existe relación alguna entre la vida media de un medicamento y la duración de los efectos farmacodinámicos. Generalmente hay un desfase

entre el *t*-Max o *pick serum* de las concentraciones hemáticas y el acmé de los efectos.

Reducir los niveles a la mitad no significa que forzosamente la magnitud de los efectos farmacodinámicos se reduzca en la misma proporción; a veces éstos pueden no tener ninguna variación o incluso pueden llegar a sufrir un incremento, en lugar de disminución. Por definición, el t_{max} es el mínimo intervalo de tiempo para que los niveles plasmáticos logren su valor máximo; el t_{max} puede o no coincidir con la máxima actividad farmacodinámica. GUIDICELLI y colabs., en 1977, estudiando un betabloqueante (no selectivo), el penbutolol, encontraron de una hora el valor para el t_{max} , pero, sin embargo, el pico máximo de la actividad bloqueante adrenérgica beta fue de tres-cuatro horas.

5.2. SMITH (1980) clasifica los agentes farmacológicos en dos categorías:

1. Medicamentos que provocan en nuestro organismo cambios poco menos que irreversibles y que son difíciles de restablecer; estos fármacos no guardan relación alguna entre niveles plasmáticos y efectos farmacodinámicos, como podemos citar, entre otros:

- Reserpina (RSP).
- 6-hidroxi-dopamina (6-OH-DA).
- 5,6-dihidroxi-triptamina (5,6-DHT).
- Betacloroalquilaminas (alfabloqueantes).
- Alquilfosfatos (anticolinesterásicos).
- Citostáticos alquilantes (BRODIE y REID, 1967).
- Inhibidores de MAO (MAOI).

En quimioterapias de gran actividad puede bastar una dosis única para erradicar todo un proceso infeccioso.

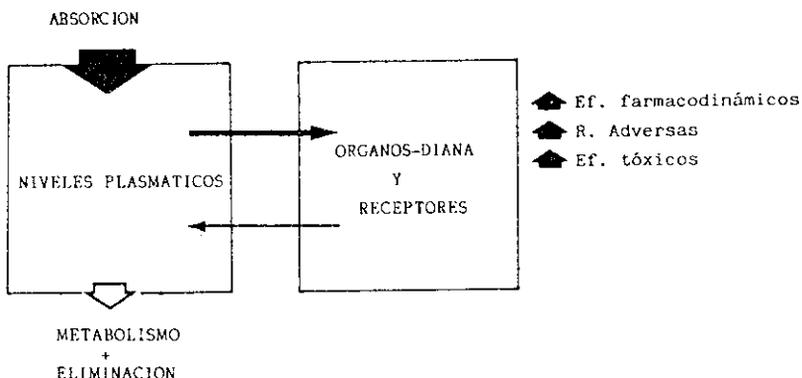
2. En el otro tipo de medicamentos son incluidos aquellos en los cuales, ante la imposibilidad de evaluar la concentración eficaz en el lugar del receptor para la obtención de la verdadera farmacodisponibilidad, se intenta relacionar la magnitud de los efectos farmacodinámicos con los niveles plasmáticos.

5.3. BUTLER y colabs., en 1973, señalaron que la administración de los anticuerpos antidigoxina en perros intoxicados por ese glucósido digitálico aumentaron en 14 veces los niveles plasmáticos de digoxina, por movilizar este glucósido de sus acúmulos miocárdicos, con lo cual desaparecieron todos los signos de intoxicación, quedando bien patente que desintoxicar es eliminar el tóxico del *target-organ* (véanse esquema o figura 3) (GARCÍA DE JALÓN y PELAYO).

No obstante, en las intoxicaciones agudas se presenta una perfecta correlación entre niveles plasmáticos y los efectos tóxicos, lo cual podría estar muy en relación con la fase de distribución que conduce a la repleción acumulativa en los órganos diana. Esto nos lleva a postular la existencia de dos tipos cualitativos diferentes de niveles plasmáticos:

REPERCUSION BIOLOGICA DE LOS PROCESOS DE DISTRIBUCION Y MOVILIZACION
DE LOS MEDICAMENTOS.

A) Transporte sangre ---> órganos.diana.
(Distribucion:fase inicial)



B) Transporte organos diana ---> sangre.
(movilización hística)

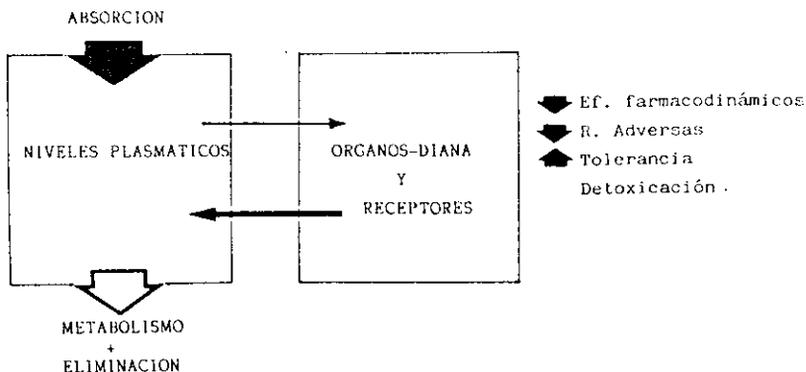


FIG. 3.—Esquema dependiente del transporte de un medicamento: son distinguidas dos fases: En A existe un predominio en la distribución en dirección sangre → órganos-diana, con tendencia a la acumulación del medicamento administrado en los receptores y a producir un aumento de los efectos farmacodinámicos y reacciones adversas, y tendencia a intoxicación. En B existe una movilización hística, con tendencia a pasar el medicamento administrado desde los órganos-diana a la sangre; al desaparecer en gran parte el medicamento de los receptores se produce una fase de detoxicación, con disminución de los efectos farmacodinámicos y reacciones adversas y aumento de tolerancia. Obsérvese que en A y B pueden existir los mismos valores plasmáticos o incluso ser superiores en B, y, sin embargo, la cuantía de los efectos farmacodinámicos pueden ser totalmente diferentes en un caso o en otro. El tamaño de las flechas expresa sólo valores relativos de los transportes (según GARCÍA DE JALÓN y PELAYO, 1981).

a) valores plasmáticos determinados en la fase de distribución, en la cual los medicamentos van desde la sangre a los órganos diana, y b) valores plasmáticos determinados en la fase de movilización de los fármacos desde los órganos diana a la sangre y excretorios. Esto explica a gran incidencia de reacciones adversas al inicio de todo tratamiento terapéutico y la presentación de tolerancias en la administración crónica (fig. 3).

5.4. La experiencia demuestra que niveles plasmáticos y la actividad terapéutica medicamentosa siguen dos tipos de cinética totalmente diferentes: mientras que los primeros declinan o desaparecen de modo exponencial siguiendo una cinética de orden 1, los efectos farmacológicos declinan linealmente siguiendo una cinética de orden 0.

T A B L A I

VIDA MEDIA DE LOS MAS IMPORTANTES BETABLOQUEANTES EN HORAS

	<i>Farmacocinética</i>	<i>Farmacodinámica</i>
Pindolol	3-4	8,3
Propranolol	4	10,5
Oxprenolol	2	13,2
Timolol	5-6	15,1
Atenolol	6-9	21,3
Nadolol	24	39,2

(VUKOVICH y colabs., 1979)

La mayoría de los betabloqueantes tienen un $t_{1/2}$ de dos-cuatro horas. Pero en clínica o práctica médica basta con la administración de una sola dosis o a lo sumo de dos cada veinticuatro horas para lograr una correcta actividad terapéutica; la razón de esta discrepancia es expuesta para el metoprolol, y se explica porque los niveles plasmáticos siguen una cinética de orden 1 y la duración de los efectos betabloqueantes fue de orden 0.

La tabla I, de VUKOVICH y colabs. (1979), expresa la falta de paralelismo entre las vidas medias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principales betabloqueantes.

5.5. Neurolépticos como reserpina, fenotiacinas, tioxantenos, butiractonas; antidepresivos como amitriptilina, MAOI (tranilcipromina, pargilina, etc.); modernos antihipertensores como clonidina, metildopa, betabloqueantes, etc., no poseen efectos terapéuticos inmediatos, sino tras un largo intervalo de tiempo después de ser administrados. En muchos psicofármacos es preciso dejar transcurrir dos-tres semanas para

que su actividad terapéutica se haga evidente. La reserpina, fármaco de los llamados *hit and run*, tiene efectos persistentes durante varios días después de que el alcaloide haya desaparecido del organismo y únicamente puede ser demostrada en su sitio específico de acción: «las vesículas sinápticas de tipo adrenérgico». De idéntica manera hablan los hechos experimentales de la simpaticceptomía química intraventricular cerebral, que provocan efectos hipotensores de dos-tres semanas de duración.

5.6. Aparte de factores genéticos de edad y sexo, que caracterizan a cada sujeto, existe de hecho una gran variabilidad individual que va a afectar a cada respuesta farmacológica, a parámetros farmacocinéticos y a componentes hemodinámicos, como:

- El hábito de fumar; el tabaco, al liberar ADH, disminuye la eliminación renal del fármaco.
- Una temperatura ambiente elevada hace sudar mucho y restringe la eliminación renal.
- El régimen alimenticio acidógeno o alcalósico favorece, respectivamente, la eliminación renal de fármacos de porte alcalino o ácido.
- Alimentos como las coles (coles de Bruselas, ricas en 7-8 benzoflavonas) o el arte culinario (carnes a la brasa, que liberan benzopirenos, dibenzantraceno y otros hidrocarburos, todos los cuales poseen un gran poder de inducción enzimática) (CONNEY y colabs., 1979).
- Las descargas emocionales vegetativas, por modificar los parámetros hemodinámicos, inducen cambios notables en el aclaramiento y en los niveles plasmáticos medicamentosos.

Sobre este respecto debemos también considerar los llamados por LAURENCE (1980) *placebo-reactors*, que forman el 35 por 100 de los pacientes, los cuales, inmersos en un proceso álgico, reaccionan satisfactoriamente al placebo, y es más, la naloxona, antagonista puro de la morfina, es capaz de revertir este efecto analgésico del placebo, lo que únicamente puede ser explicado por el grado o capacidad de liberación de los opioides peptídicos endógenos del tipo de las endorfinas y encefalinas.

5.7. La importancia radica en considerar el lugar del organismo en donde el medicamento ejerce su cometido farmacodinámico o su acción terapéutica; en ocasiones pasa inadvertida la función que muchos medicamentos ejercen dentro de los elementos formes de la sangre. Sabido es el papel que la aspirina tiene como antiagregante plaquetario, impidiendo las trombosis vasculares, las cuales son totalmente independientes de los niveles hemáticos y de la vida media (dos-cuatro horas y media); en clínica ha sido observado que se obtienen excelentes efectos

con dosis de 75-150 mg/veinticuatro horas (ELLIS y colabs., 1980), cuyo mecanismo de acción es dual, debido a: *a*) inhibición de la ciclooxigenasa de la pared arterial, con bloqueo de la síntesis de PGI₂, vasodilatador, y el de mayor potencia antitrombógena, y *b*) al bloqueo de la ciclooxigenasa plaquetaria, con inhibición de la síntesis de T_b x A₂, vasoconstrictor, y el de mayor poder agregante de todos los factores endógenos. De manera alguna esto nos da una explicación satisfactoria, pero analizando los hechos ha podido ser comprobado que la ciclooxigenasa de la pared arterial se restablece rápidamente siguiendo este gradiente (ELLIS y colabs., 1980):

	%
A las 12 h	35
A las 24 h	65
A las 36 h	100

En cambio, la enzima plaquetaria persiste inhibida por aspirina durante los ocho-diez días, tiempo que permanecen las plaquetas en la sangre circulante; las plaquetas carecen de núcleo y son incapaces de regenerar *per se* ninguna enzima de su soma.

Es un caso de que una misma dosis, un mismo nivel plasmático y una igual interacción sobre una enzima van a producir una desigual duración de efectos dependiente de la localización enzimática en el organismo. La acción beneficiosa terapéutica de la aspirina radica en que su papel antitromboxano-A₂ dura seis-ocho días, mientras que su efecto anti-prostaciclina I₂ dura sólo breves horas. El primer efecto es el responsable de la acción antiagregante plaquetaria, y precisamente el acmé de esta acción sobreviene cuando la aspirina no puede ser detectada en el plasma.

5.8. *Diuréticos y hematíes.*—FLEUREN, en 1979, haciendo estudios con la clortalidona (higrotona), llega a la conclusión de que sus efectos diuréticos dependen de la concentración del medicamento a nivel de la nefrona y no del valor de las concentraciones plasmáticas. Cuando se interfiere por probenecid la concentración renal de la clortalidona, se elevan significativamente las concentraciones plasmáticas, pero los efectos diuréticos apenas se hicieron patentes.

FLEUREN ha podido también demostrar que la clortalidona se concentra dentro del hematíe de 50 a 100 veces más que en el plasma, y la vida media dentro del eritrocito resultó muchísimo más prolongada que la plasmática. Esto mismo ha podido ser demostrado con otros diuréticos, entre ellos el mefruside, y para los neurólépticos como las fenotiacinas, cuyos efectos extrapiramidales (Parkinson) se hallan más en relación con los niveles dentro del hematíe que con los niveles plasmáticos.

5.9. Existen también medicamentos cuyas concentraciones séricas

guardan una perfecta correlación con la intensidad de sus efectos farmacodinámicos, pero no con sus efectos clínicos. Este es el caso de la warfarina, cuyos niveles plasmáticos se corresponden con el grado de inhibición de la síntesis hepática de los factores de coagulación sensibles a la vitamina K, pero no con la concentración del *complex* de protrombina en el plasma; aunque este último es medido por el «tiempo de protrombina», su valor, sin embargo, no refleja sólo la mencionada síntesis, sino también el catabolismo de dichos factores proteicos, y es éste un lento proceso que no es afectado por la warfarina (Koch-Weser, 1980).

6. FARMACODISPONIBILIDAD Y FARMACOMETRIA

EL PRINCIPIO DEL «STADE-STATE» O DEL NIVEL CONSTANTE

En farmacoterapéutica hay corrientes de actualidad en esforzarse para obtener o lograr de un modo permanente niveles constantes por encima de la concentración mínima eficaz, pero por debajo de los niveles tóxicos. En los medicamentos con administraciones a intervalos regulares por vía oral se logran niveles-meseta, con relativamente pocas fluctuaciones, después de cuatro a cinco vidas medias. Esto, que en algunos tratamientos puede conducir a una terapéutica un tanto correcta, no puede de ninguna manera ser generalizado. En muchos tratamientos anti-diabéticos se piensa que mantener una insulíemia elevada a modo de pico, después de la absorción de alimentos, es el mejor modo de evitar las hiperglucemias postprandiales. En numerosas terapéuticas con quimioterápicos y anticancerosos se prefiere realizar una prescripción con administración de dosis suficientes para provocar *peaks-serum* elevados durante intervalos relativamente cortos, con el fin de lograr destruir los gérmenes o células menos sensibles y evitar los problemas de la farmacotoxicidad.

Pero además conviene no olvidar que toda acción farmacológica a nivel de un órgano o sistema se compone de un conjunto de signos farmacodinámicos que llamamos efectos y que en la mayoría de los casos, lejos de ser sincrónicos, se presentan desfasados unos de otros en sus dos importantes magnitudes: intensidad y duración.

Así que pueden plantearse varias consideraciones sobre la farmacodisponibilidad hemática, farmacodisponibilidad hística y la actividad farmacológica.

El hecho de que las concentraciones hísticas de un medicamento sean difíciles de determinar no nos da ningún derecho a que nos olvidemos de ello, y sabido es que a largo plazo los niveles farmacológicos en los «órganos diana» son, en magnitud y en duración, más importantes que las concentraciones plasmáticas, siendo éstos los que, sin lugar a

dudas, poseen una mayor relación con la actividad farmacológica. De hecho, la vida media de un fármaco en la sangre es mucho más breve que el período de permanencia de un fármaco en los tejidos. El tiopental es un buen ejemplo a este respecto: su vida media plasmática es de minutos, mientras que su permanencia en el tejido adiposo es de días.

Sin ignorar que entre los niveles hemáticos, niveles hísticos y efectos farmacodinámicos se producen escalonadamente una serie de pasos bioquímicos y biofísicos intermedios, estimamos que, así como el AUC o área bajo la curva de los niveles hemáticos nos da una medida del fármaco disponible que va a pasar a los compartimientos de distribución, los AUE, esto es, cada una de las áreas bajo la curva de cada uno de los efectos, estudiados en su conjunto, nos puede dar una fiel medida farmacométrica de las acciones farmacodinámicas de un determinado medicamento.

7. NIVELES HEMATICOS Y MEDICACION CARDIOVASCULAR

En general, los efectos farmacodinámicos cardiovasculares de los medicamentos ponen en entredicho, directa o indirectamente, todos los parámetros farmacocinéticos; el postulado de que de la cuantía de los niveles hemáticos surgen los efectos farmacodinámicos, en farmacología cardiovascular puede ser cierto lo recíproco: de que de la cuantía de los

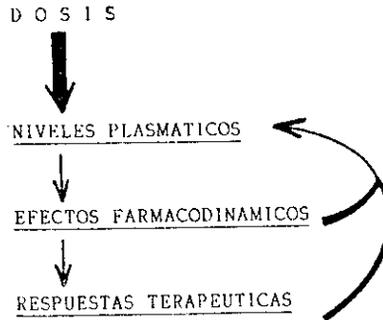


Fig. 4

efectos cardiovasculares pueden surtir sustanciosos cambios no sólo en los niveles hemáticos, sino también en los aclaramientos de los medicamentos de órganos y sistemas y en la eliminación de los mismos (fig. 4).

Pero si estos cambios surgen, en lugar del sujeto sano, en los pacientes con afecciones del sistema cardiovascular, las variantes a tener en cuenta en la resultante de la producción de un efecto pueden ser todavía más numerosas. Así, KOCH-WESER, en 1980, encuentra que una concentración sérica de digoxina que es conceptuada como normal desde un punto de vista farmacocinético, sin embargo, en un gran número de pacientes cardiovasculares, acompañados de hipokalemia, o de hipercalcemia, o de hipomagnesemia, o de alteraciones en el equilibrio ácido-básico, o acompañados con aumento del tono adrenérgico, o de hipertiroidismo, o de hipoxemia, o de isquemia miocárdica, o de insuficiencia cardíaca marcada, puede desencadenar los cuadros clínicos más graves, hasta incluso provocarles un cuadro mortal. En el Departamento de Cardiopulmonar del Hospital Clínico de San Carlos, ZARCO y RAMÓN tienen registrados numerosísimos casos clínicos de *flutter* auricular totalmente rebeldes al tratamiento con digoxina, y los efectos terapéuticos de ésta se manifiestan en toda su amplitud con el solo hecho de transformar el *flutter* en fibrilación auricular mediante la estimulación eléctrica. En uno y otro caso, los niveles plasmáticos de digoxina no se alteraron, pero durante el *flutter*, al parecer, se desencadenan respuestas vagales o inhibiciones del simpático que enmascaran la acción farmacodinámica de la digoxina.

ISRAILI, en 1979, al estudiar la posible correlación entre efectos farmacológicos y los niveles plasmáticos de la medicación antihipertensora, hizo una distinción de los cinco diferentes grupos de agentes que constituyen esta medicación:

1. Los que actúan a través del SNC.
2. Los bloqueantes de adrenoceptores.
3. Los vasodilatadores.
4. Los diuréticos.
5. Los bloqueantes y análogos del sistema convertidor enzimático.

Con los medicamentos antihipertensores puede incluso lograrse idéntica magnitud de efectos con una gran variación en los niveles hemáticos (ISRAILI, 1979).

Para explicar las dificultades de esta correlación, ISRAILI expuso hasta 14 razonamientos; entre otros, la complejidad de la enfermedad, los múltiples y diferentes mecanismos de acción, la tolerancia, los beneficios terapéuticos obtenidos a largo plazo—lo que él llamó compartimientos profundos (?)—, las múltiples y variadas formas de la hipertensión, la existencia de multitud de metabolitos activos, el problema de la homeostasis, etc.

Exponemos a continuación algunos hechos del porqué de esta falta de relación entre los niveles plasmáticos y la actividad antihipertensora de esta multifacética medicación antihipertensiva:

- a) Almacenamiento de forma irreversible en membranas granulares monoaminérgicas, como es el caso de la reserpina o de la hidralacina o minoxidil, que son concentradas a modo de válvula, con acumulación rápida en el espesor de la pared arteriolar y liberación lenta de la misma. Esto da como resultado la tremenda discrepancia de que con una $t_{1/2}$ de dos-tres horas y de cuatro horas, respectivamente, para hidralacina y minoxidil, y después de un tratamiento de dos semanas, sus efectos hipotensores tuvieron una duración de cinco-seis días.
- b) En todos aquellos hipotensores que son activamente transportados, caso de la guanetidina, dentro de la neurona adrenérgica son almacenados en vesículas adrenérgicas, desplazando al propio neurotransmisor, siendo precisamente después de que desaparecen de la sangre el momento en que despliegan su mayor actividad hipotensora.
- c) En los hipotensores de acción central, los efectos farmacodinámicos dependen de las concentraciones en determinadas áreas del SNC, como es el caso de la alfametildopa y de la clonidina; ello puede explicarnos el porqué la clonidina, con concentraciones las cuales producen hipotensión en sujetos normales, no sean capaces de producir efecto alguno en pacientes cuadripléjicos; en estos últimos, la interrupción por lesión de las vías descendentes medulares inhibitorias del tono vascular provenientes del istmo del encéfalo es la causa de que el efecto central de los referidos hipotensores no trascienda a los órganos vasculares efectores.
- d) También se observan faltas de paralelismo entre efectos anti-hipertensores y niveles plasmáticos en el caso del diacepóxido, de la betanidina y de los agentes bloqueantes de betaadrenoceptores. BRUNNER y colabs. (1975), en sujetos voluntarios, con dosis de 40-80 mg *per os* de oxprenolol, con un $t_{1/2}$ de una-tres horas, el efecto adrenolítico beta persistió transcurridas ocho horas en momentos en los cuales el fármaco no pudo ser detectado en el plasma. En 1979, DANIELL y colabs. han podido demostrar, en estudios en perros, que el propranolol es capaz de acumularse en terminales de neuronas adrenérgicas y luego ser liberado por estímulo nervioso, lo cual, sorprendentemente, constituye el primer caso de comportamiento de un antagonista como un falso neurotransmisor.
- e) Vasodilatadores y efectos inotropos positivos.

Hasta ahora únicamente tenían cabida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, además de los diuréticos, aquellos fármacos que, como los glucósidos de la digital, estrofanto, escila adelfa, etc., eran capaces de desarrollar su actividad terapéutica aumentando la fuerza

contráctil del miocardio, con bradicardia y con disminución del consumo de oxígeno. Pero el hecho de que los glucósidos tónico-cardíacos tengan un escaso margen de seguridad terapéutica y que su asociación con diuréticos incremente grandemente su toxicidad ha sido el motivo de que actualmente estén siendo relevados en sus usos terapéuticos. En numerosos estudios han sido observadas arritmias muy graves con niveles de digoxina apenas superiores a 2 ng/ml (GOLDBERG y RAJFER, 1980).

Recordando las leyes de STARLING, y basado en el principio de vasodilatación periférica de SARNOFF y FARR y de los estudios posteriores de COHN (1973), de BRAUNWALD y colabs. (1976), de MASON y colabs. (1979), de CHATTERJEE y PARMLEY (1980) y de GOLDBERG y RAJFER (1980), conocemos bien que con una circulación intacta el volumen minuto o gasto cardíaco está regulado por cuatro importantes determinantes: *a*) fuerza contráctil o inotropía; *b*) precarga o volumen ventricular telediastólico izquierdo; *c*) postcarga o tensión sistólica ventricular durante la eyección, y *d*) la frecuencia cardíaca. Estas cuatro determinantes son las reguladoras del volumen sistólico, de la tensión de la pared y de los requerimientos en el consumo de oxígeno del miocardio.

Por todo ello, los grupos de agentes vasodilatadores, como nitritos, hidralacina, minoxidil, prazosin, captropil, etc., producen claras mejorías en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva; la disminución de la precarga (disminución del tono venoso) y la disminución de la postcarga (disminución de la resistencia vascular periférica) conducen a un aumento del gasto cardíaco. La consecuencia terapéutica final es que estos agentes están desplazando a los glucósidos tónico-cardíacos sin ejercer ningún efecto directo sobre la contracción miocárdica, tan sólo por trastocar y mejorar las condiciones hemodinámicas. Esta acción cardiovascular es la consecuencia o resultante de una interacción de múltiples efectos hemodinámicos, pero carece de una estricta relación con los niveles plasmáticos.

8. IDEAS ACTUALES SOBRE LA INTERACCION FARMACO-RECEPTOR

La transmisión sináptica implica la existencia de un específico mecanismo químico, el cual grandemente amplifica la señal eléctrica viajando a lo largo del axón hasta sus terminales.

El concepto de receptor refleja en parte nuestra ignorancia sobre la verdadera estructura molecular de los sitios activos en donde se fijan los agonistas (CUATRECASAS, 1975).

GOLDSTEIN (1974) afirma que la función del receptor viene dada por: 1) afinidad o capacidad de reconocer el ligando específico; 2) la actividad intrínseca o capacidad de producir un efecto farmacológico;

3) el alosterismo o capacidad para producir cambios conformacionales, y 4) los receptores de ahorro.

TERENIUS (1973), LEFKOWITZ y colabs. (1970), con hormonas marcadas, y PERT y SNYDER (1973), con opioides radiactivos, demuestran de modo inequívoco la existencia específica de sitios de unión, para los que proponemos la denominación de aceptores.

Sitios de unión o afinidad no catalogan al "verdadero receptor": filtros y lípidos pueden ligar con especificidad a agonistas sin producir efecto alguno. Siguiendo lo que ya en 1957 habían establecido CASTILLO y KATZ, BURGÉN (1979) ha puesto en duda la existencia de un único sitio de unión; el aceptor tendría dos estados conformacionales: 1) de excitación (*excited state*) para agonistas, y 2) estado de inactivación (*ground state*) para antágonistas.

GARCÍA DE JALÓN y PELAYO (1981) consideran al receptor integrado por múltiples macromoléculas de proteínas funcionales, al menos constituido por dos componentes: a) los aceptores o sitios de unión, de afinidad o de reconocimiento para el ligando, y b) el componente formado por las macromoléculas que constituyen los transductores, los efectores y los mensajeros, etc.

La concepción actual de los receptores queda ya muy lejos de considerarlos sólo como los sitios activos de unión para el neurotransmisor; son, además, formados por los otros componentes encargados de disparar la cadena de eventos biofísicos y bioquímicos que conducen a los efectos farmacodinámicos.

BERRIDGE, en 1980, se pregunta si todos los receptores poseen un mecanismo de transducción común. Para este autor, la máquina del receptor se halla compuesta de las siguientes macromoléculas de la membrana:

1. Aceptores o sitios de unión estereoespecíficos, en donde radica la afinidad del receptor.
2. Transductores, entre los cuales están:
 - a) Proteína GTP reguladora de la excitación de adenilciclase.
 - b) Proteína GTP reguladora de la inhibición de adenilciclase.
 - c) Fosfoinositol-fosfolipasa C reguladora de los canales de Ca^{++} .
 - d) Regulador o modulador de guanilciclase.
3. Macromoléculas efectoras:
 - Adenilciclase.
 - Guanilciclase.
 - Ionóforos de Ca, etc.
4. Mensajeros:
 - Ca^{++} .
 - cAMP.
 - cGMP, etc.

La interacción fármaco-receptor implica dos diferentes clases de cinética: 1) la formación de complejos entre neurotransmisores y los aceptores, y 2) la formación, al menos, de un *complex* ternario activo entre el complejo fármaco y aceptor y las diferentes macromoléculas de la membrana, transductores y efectores (HOLLENBERG, 1979).

En realidad, para el paso del aceptor (sitio de unión) del estado de reposo a la forma activa se precisa la formación de un complejo ternario: agonista-aceptor con los traductores de membrana (proteína-nucleótido) (HOFFMAN y LEFKOWITZ y RODBARD, 1980), reacción intermedia previa a la interacción de este complejo ternario con los efectores y mensajeros.

De una manera más clara, en la interacción fármaco-receptor podemos resumir la intervención sucesiva de los siguientes elementos:

1. Señales extracelulares, como Ach, NE, etc.
2. Los aceptores o sitios de unión en sus dos estados: activo (*excited*) e inactivo (*ground*).
3. Los sistemas efectores, como adenilciclasa, guanilciclasa, ionóforos, etc.
4. Las señales intracelulares, como cAMP, cGMP, proteinquinasas...
5. Efectos farmacodinámicos.

En realidad, las señales intracelulares, como cAMP, van a activar determinadas proteinquinasas que van a fosforilar múltiples proteínas de los orgánulos celulares (membrana, retículo sarcoplásmico, mitocondrias, ionóforos, etc.). causantes de desencadenar reacciones enzimáticas en cascada.

Existe la posibilidad también de que alguna de estas proteinquinasas sea transportadas al núcleo, tomando parte activa en la transcripción, formación de RNA-mensajeros y modulación de síntesis de enzimas y proteínas. Nosotros pensamos, con arreglo a los estudios de COSTA y colaboradores (1980), que este último aspecto constituye la base de explicación de los mecanismos a largo plazo de los efectos terapéuticos; en realidad, la regulación transináptica no va a depender sólo de la vida media farmacodinámica del fármaco administrado, ni mucho menos de su vida media farmacocinética y sí de la vida media de los RNA-mensajeros y de las enzimas y proteínas sintetizadas por su mediación.

La desensibilización del receptor no es tan sencilla; es mucho más compleja, ya que puede afectar a cada uno de los cuatro últimos niveles o bien afectar a la totalidad de los mismos (DUMONT, 1980).

9. LAS DIFICULTADES EN LA EXTRAPOLACION Y EN LA INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS FARMACOCINETICOS Y FARMACODINAMICOS A LA EFICACIA TERAPEUTICA

Es el problema de mayor envergadura científica, y a veces de no fácil solución, que se presenta tras la prescripción de un tratamiento terapéutico.

KOCH-WESER, en 1980, afirmó "que la evaluación por la respuesta del paciente (efectos farmacodinámicos y acciones terapéuticas) es lo más simple, lo más eficaz y el camino más completo realizable para determinar los requerimientos de la dosificación individual de un medicamento".

Pero así como los efectos farmacodinámicos pueden ser cuantificados, no así las respuestas terapéuticas, las cuales pueden ser consecuencia de efectos a largo plazo, siendo entonces muy difíciles de evaluar.

En numerosos procesos del SNC (esquizofrenias, depresiones...) es muy difícil saber cuándo un medicamento produce respuestas terapéuticas, no porque el fármaco en cuestión no cause efectos farmacodinámicos, que los puede tener y muy claros, sino por el hecho de que es muy difícil de conocer las modificaciones que pueden irrogarse en el sustrato de la enfermedad.

Las respuestas pueden tener muy diversos significados según sean administrados en sujetos sanos o en pacientes; esto es lo observado con los antidepresivos tricíclicos, los cuales, administrados durante varios días a pacientes depresivos, lejos de provocarles estados de somnolencia, les elevan el ánimo, si bien los efectos terapéuticos precisan de dos-tres semanas para ser establecidos (BALDESSARINI, 1980).

La imipramina atraviesa la barrera hematoencefálica y es capaz de llegar a determinadas áreas del cerebro unas horas después de su administración oral; pero, sin embargo, para mejorar los procesos depresivos se precisa administrarla al menos durante diez días seguidos de tratamiento y a veces hasta de meses para lograr resultados eficaces.

Desconocemos el porqué de este comportamiento de algunos medicamentos, pero probablemente esté envuelto el lento restablecimiento de ciertas alteraciones neuronales, que en la recuperación de determinadas síntesis proteicas tardan semanas o meses, en lugar de minutos y horas; un tanto semejante es lo que acontece en lo referente a los tres estadios de los circuitos neuronales de la memoria (OSWALD, 1970, y MATTHIES, 1980).

Para GRAHAM-SMITH y ORR (1978), uno de los más sorprendentes y recientes hallazgos neurofarmacológicos ha sido el hecho de que la administración crónica de medicamentos muestra insospechadas y diferentes acciones farmacológicas sobre el metabolismo y función de las monoaminas en comparación con el tratamiento agudo de los mismos medicamentos. Los efectos tras repetida administración de neurolépticos,

litis y electrochoque, obligan a considerar el papel que cambios de adaptación en la función cerebral pueden tener, tanto en la presentación de efectos terapéuticos como en la aparición de reacciones adversas.

En las interacciones farmacorreceptores pueden acontecer diferentes relaciones en las respuestas farmacodinámicas:

- a) Respuestas *on-off* o relación lineal entre niveles plasmáticos y los efectos por el alcohol etílico, como caso más típico.
- b) Respuestas *hit and run*, caso de los efectos de RSP, los cuales persisten días después de la administración, cuando no se puede detectar el medicamento en la sangre.
- c) Respuesta simple, caso de los antagonismos competitivos puros, que, lejos de lo que se cree, son muy poco frecuentes.
- d) Respuesta compleja, en donde la interacción fármaco-órgano diurna envuelve una serie de reacciones bioquímicas en cascada, simultáneamente acompañadas de fenómenos biofísicos de membrana (potenciales bioeléctricos) y que son los que originan las acciones farmacodinámicas y terapéuticas (psicofármacos y otras muchas medicaciones).
- e) Algunos autores (ASBERG y colabs., 1971, y GRAHAM-SMITH, 1978) han descrito la llamada *therapeutic window* o terapéutica de ventana, por el hecho observado durante la administración de la nortriptilina en el tratamiento de las depresiones endógenas; los mejores resultados terapéuticos se logran con niveles plasmáticos entre 50-140 ng/ml, presentándose apenas efectos con niveles superiores a 140 o inferiores a 40 ng/ml. Esto es, en parte, explicado porque la nortriptilina presenta dos diferentes mecanismos de acción: la nortriptilina en dosis normales bloquea el *uptake* de la noradrenalina y en dosis altas bloquea los receptores alfaadrenérgicos.

Un ejemplo ilustrativo de la disociación existente entre el bloqueo de receptores farmacológicos y la aparición de la acción terapéutica es el que se presenta durante el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con neurolépticos. El aumento de los niveles de prolactina en plasma tras la administración crónica, son triplicados a partir de la primera semana de tratamiento, lo que refleja presumiblemente el tiempo de latencia para bloquear los receptores dopaminérgicos del cerebro. No obstante, la mejoría terapéutica de la psicosis no es detectada hasta después de transcurridas dos semanas del establecimiento del mencionado efecto farmacológico (COTES y colabs., 1978).

WOLFE y colabs. (1978), estudiando la modulación presináptica betaadrenérgica, soportan la idea de que la densidad de receptores en el córtex cerebral de rata está en relación inversa del grado de disposición de NA por los receptores; la densidad de receptores puede compensar las

variaciones de actividad de las neuronas presinápticas. Pero entre lo más interesante observado por LEFKOWITZ (1980) ha sido que fármacos agonistas no solamente estimulan los órganos diana, sino que también los desensibilizan; esto significa que después de un período de estimulación, o de provocar una respuesta por un agonista, ésta se va desvaneciendo cada vez más en presencia de éste. La desensibilidad, tolerancia, taquifilaxia y refractoriedad describen este fenómeno.

LEFKOWITZ sugiere que sobrevienen múltiples alteraciones a nivel de la máquina que constituye el sistema receptor, bien sea en el grado de afinidad o bien en la disminución del número de receptores.

LANGER y MASSINGHAM (1980), al observar las crisis hipertensivas por la interrupción del tratamiento antihipertensor con clonidina, afirman que el aumento en la liberación de NA que se produce, se debe a una subsensibilidad de los receptores alfa₂ inhibitorios y a una supersensibilidad de los receptores postsinápticos alfa₁ y beta₁.

Estos cambios fisiológicos de adaptación, como la disminución de las resistencias vasculares periféricas tras un tratamiento prolongado con betabloqueantes, pueden persistir aun después de que estos fármacos hayan sido metabolizados y excretados.

Por ello, cuando estos cambios de adaptación afectan a determinadas áreas cerebrales son difíciles de evaluar y en ellos pueden estar implicados numerosos cambios en: 1) el *turnover* de monoaminas; 2) en el metabolismo, síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores; 3) en el aumento o disminución del número de receptores; 4) cambios en los fenómenos de coexistencia y modulación del sistema peptidérgico; 5) creación o anulación de circuitos intersinápticos, de los cuales son la mejor muestra los fenómenos de desinhibición de Zielgansberger. Estos fenómenos de desinhibición, descritos modernamente dentro del sistema nervioso central, sustituyen a los establecidos en la década de los veinte con la denominación de «parálisis de las inhibiciones» por los autores alemanes.

PUNTO FINAL

De todo lo que acabamos de exponer sacamos esta consideración final: al prescribir un tratamiento fármaco-terapéutico, el médico no debe olvidar nunca que está muy obligado a seguir la secuencia de la modificación que la medicación produce en cada uno de los síntomas o los síndromes del proceso morboso que está tratando. Para ello deberá considerar que aisladamente, y de un modo general, los niveles plasmáticos, al igual que los demás parámetros farmacocinéticos, informan poco por sí mismos, pero su valor intrínseco puede cobrar una gran importancia cuando se relacionan con los efectos farmacodinámicos y con los resultados terapéuticos dentro del escenario clínico.

10. BIBLIOGRAFIA

- ASBERG, M.; CRONHOLM, B.; SJOQUIST, F., y TUCK, D.: "Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline", *Brit. Med. J.*, 3: 331-334 (1971).
- ATKINSON, A. J., y KUSHNER, W.: "Clinical pharmacokinetics", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19: 105-127 (1979).
- BALDESSARINI, R. J.: "Drugs and the treatment of psychiatric disorders", en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6.^a ed., págs. 391-447. MacMillan Publishing, Nueva York (1980).
- BARRIGÓN, S.: "Distribución de la medicación antiaritmica". Tesis doctoral. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid (1978).
- BERRIDGE, M. J.: "Receptor and calcium signalling", *Tips*, 1: 419-424 (1980).
- BIGGER, J. W.: "Treatment of staphylococcal infections with penicillin", *Lancet*, 2: 497 (1944).
- BRAUNWALD, E.; ROSS, J., y SONNENBLICK, E. H.: *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*, 2.^a ed., Little Brown, Boston (1976).
- BRODIE y REID (1967): Citados por SMITH, 1980.
- BRUNNER, L.; IMHOFF, P., y JACK, D.: "Relaxation between plasma concentrations and cardiovascular effects of oral oxprenolol in man", *Eur. J. Clin Pharmacol.*, 8: 3-9 (1975).
- BURGEN, A. S. V.: "Drug receptors", *Brit. Med. Bulletin*, 35: 269-273 (1979).
- BUTLER, V. P.; WATSON, J. F.; SCHMIDT, D. H.; GARDNER, J. D.; MANDEL, W. J., y SKALTON, C. L.: "Reversal of the pharmacological and toxicological effects of cardiac glycosides by specific antibodies", *Pharmacol. Rev.*, 25: 239-246 (1973).
- CASHILLO, J., y KATZ, B.: "The membrane change produced by the neuromuscular transmitter", *J. Physiol.*, 125: 546-565 (1954); *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 146: 369 (1957).
- CHATTERJEE, K., y PARKLEY, W. W.: "Vasodilator therapy for chronic heart failure", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20: 475-512 (1980).
- COHN, J. N.: "Blood pressure and cardiac performance", *Am. J. Med.*, 55: 351-360 (1973).
- CONNAY, A. H.; PANTUCK, E. J.; PANTUCK, C. B.; BUENDING, M.; JERINA, D. M.; FORTNER, J. G.; ALVARES, A. P.; ANDERSON, K. E., y KAPPAS, A.: "Role of environment and diet in the regulation of human drug metabolism", en *The Induction of Drug Metabolism*, págs. 583-605. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1979).
- COLES, P. M.; CROW, T. J.; JOHNSTONE, E. C.; BARTLETT, W., y BOURNE, R. C.: "Neuroendocrine changes in acute schizophrenia as a function of clinical state and neuroleptic medication", *Psych. Med.*, 8: 657-665 (1978).
- COSTA, E.: "The molecular mechanisms for the long-term transsynaptic regulation of adrenal medullary function", en *Neural Control of Circulation*, págs. 103-122. Acad. Press, Nueva York-Londres (1980).
- CUATRECASAS, P.: En *Pre and Postsynaptic Receptors*, págs. 245-264. E. Usdin y W. E. Bunney (eds.). M. Dekker Inc., Nueva York (1975).
- DANIELL, H. B.; WALLF, T.; GAFFNEY, T. E., y WEBB, J. G.: "Stimulation-induced release of propranolol and norepinephrine from adrenergic neurons", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208: 354-359 (1979).
- DUMONT, J. E.: "Action of hormones and neurotransmitters with known receptors but unknown coupled effector systems", *Tips*, 1: 219-222 (1980).
- ECKERT, H.; KIECHEL, J. R.; ROSENTHALER, J.; SCHMIDT, R., y SCHREIER, E.: "Biochem-

- maceutical aspects", *Analytical Methods, Pharmacokinetics, Metabolism and Bio-availability*, 719-803 (1978).
- ECKERT, H.; KIECHEL, J. R.; ROSENTHALER, J.; SCHMIDT, R., y SCHREIER, E.: *Ergot Alkaloids and Related Compounds*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nueva York (1978).
- ELLIS, E. F.; WRIGHT, K. F.; SHEARIN JONES, P.; RICHARDSON, D. W., y ELLIS, C. K.: "Effect of oral aspirin dose on platelet aggregation and vascular prostacyclin (PGI₂) synthesis in humans and rabbits", *J. Card. Pharm.*, 2 (4): 387-397 (1980).
- FLEUREN, H. I. J. M.: *Pharmacokinetics of Diuretic Drugs. Studies with Chlorthalidone and Mefruside in Man*. Grafisch Bendrijf H. W. Janssen; Gennep, Holanda (1979).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D.: "Rasgos farmacológicos de los antibióticos: Clases y modo de acción", *Rev. S.E.R.*, 9: 35-55 (1953).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D.: "Incompatibilidades farmacológicas entre los antibióticos", *Symposium Internacional de Infecciones Hospitalarias*, págs. 295-302. Ruán, S. A., Ed. (1979).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D.: "Farmacocinética de la medicación antiarrítmica", *Symposium Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Arritmias Cardiacas*, páginas 137-156. Doyma, S. A.; Barcelona (1978).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D.: "Problemas farmacocinéticos actuales". *Comun. a la R. Acad. Nac. de Medicina. An. de la R. Acad. Nac. de Medicina*, tomo XCV: 451-473 (1978).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D., y PELAYO, F.: "Multiple analgesic receptors", *VIIth Internat. Symposium on Medicinal Chemistry* (Torremolinos). Pergamon Press, Amsterdam (en prensa) (1981).
- GARCÍA DE JALÓN, P. D., y PELAYO, F.: Observaciones no publicadas. Madrid (1981).
- GENAZZARI, E., y GIOTTI, A.: "Farmacocinética de los quimioterápicos antimicrobianos", *Symposium Internacional sobre Infecciones Hospitalarias*, págs. 209-213. Ruán, S. A., Ed.; Madrid (noviembre 1977).
- GOLDBERG, L. I., y RAJFER, S. I.: "Inotropic agents: an overview. Clinical pharmacology and therapeutics", *Proceedings of the First World Conference*, págs. 181-187. MacMillan Publ., Londres (1980).
- GOLDSTEIN, A.: En *Principles of Drug Action*, 2.^a ed.: A. Goldstein, I. Aronow y S. M. Kolman (eds.). Wiley and Sons, Nueva York (1974).
- GRAHAM-SMITH, D. G., y ORR, M. W.: "Clinical psychopharmacology", en *Recent Advances in Clinical Pharmacology*, vol. I, págs. 163-187. Churchill Livingstone, Edimburgo (1978).
- GUIDICELLI, J. I.; RIGHER, C.; CHAVVIN, M.; IDRISSE, N., y BERDEAUX, A.: "Comparative beta-adrenoceptor blocking effects and pharmacokinetics of penbutolol and propranolol in man", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 4: 135-140 (1977).
- HOFFMAN, B. B., y LEFKOWITZ, R. J.: "Radio ligand binding studies of adrenergic receptors", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20: 581-608 (1980).
- HOLLENBERG, M. D.: "Hormone receptor interactions at the cell membrane", *Pharmacological Rev.*, 30: 393-410 (1979).
- ISRAILI, Z. H.: "Correlation of pharmacological effects with plasma levels of anti-hypertensive drugs in man", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19: 25-52 (1979).
- JAWETZ, E.: "Dynamics of the actions of penicillin in experimental animals", *Arch. Inter. Med.*, 77: 1 (1946).
- KOCH-WESER, J.: "Serum concentrations of drugs as guides to pharmacotherapy", en *The Serum Concentration of Drugs*, págs. 3-17. Excerpta Medica, Amsterdam (1980).
- LANGER, S. Z., y MASSINGHAM, R.: "Clinical pharmacology and therapeutics", *Proc. of the 1st World Conference*, págs. 158-164. MacMillan Pub. Ltd., Londres (1980).

- LAURENCE, D. R., y BENNETT, P. N.: *Clinical Pharmacology*, 5.ª ed.; Churchill Livingstone, Edimburgo (1980).
- LEFKOWITZ, R. J.; ROTH, J.; PRICER, W., y PASTAN, J.: "ACTH receptors in the adrenal: specific binding of ACTH (¹²⁵I) and its relation to adenylcyclasa", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 65: 745-752 (1970).
- LEFKOWITZ, R. J.: "Mechanisms for regulation of beta-adrenergic receptor function in desensitization", en *Clinical Pharmacology and Therapeutics. Proc. 1st World Conf.*, págs. 144-153. MacMillan Pub., Londres (1980).
- LORENZO VELÁZQUEZ, B.: *Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental*, 1.ª ed.; Tip. de Senén Martín Díaz, Madrid (1930).
- LORIAN, V., y ATKINSON, B. A.: "Effect of serum and blood on enterobacteriaceas grown in the presence of subminimal inhibitory concentrations of ampicillin and methillinam", *Rev. Infect. Dis.*, 1: 797-806 (1979).
- MARSHALL, E. K.: "Scientific principles, methods and results of chemotherapy", *Medicine*, 26: 155 (1947).
- MASON, D. T.: "After load reduction in heart failure", en *Congestive Heart Failure*, págs. 343-364. Mason Ed., Nueva York (1976).
- MASON, D. T.; AWAN, N. A.; MASTERDAM, E. A., y DE MARIA, A. N.: "Vasodilator therapy of congestive heart failure: rationale and clinical use", en *European Prazosin Symposium*, págs. 59-77. Excerpta Medica, Amsterdam (1979).
- MATTHIES, H.: "Pharmacology of learning and memory", *Tips*, 1: 333-336 (1980).
- MILLIAN, J.: *Société des Hôpit. de Paris*, pág. 217. Citado por B. LORENZO VELÁZQUEZ (1930).
- OSWALD, O.: "Protein synthesis and psychic repair", *Nature and The Sciences* (1969 y 1970).
- PERT, C. B., y SNYDER, S. II.: "Opiate receptor. Demonstration in nervous tissue", *Science*, 179: 1011-1041 (1973).
- ROBBARD, D.: "Agonist versus antagonist", *Tips*, 1: 222-225 (1980).
- ROUTLEDGE, Ph. A., y SHAND, D. G.: "Presystemic drug elimination", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19: 447-468 (1979).
- SARNOFF, S. J., y FARR, H. W.: "Spinal anesthesia in the therapy of pulmonary edema", *Anesthesiology*, 5: 1-8 (1944).
- SCHACHTER, R. J.: "Fate and distribution of penicillin in the body. I. Circulation of penicillin in the lymph", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68: 29 (1948).
- SJOQUIST, L.; BORGA, O., y LEORNE, M.: "Fundamentals of clinical pharmacology", en *Drug Treatment, Principles of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2.ª ed., págs. 1-61. S. Avery, Addis Press, Nueva York (1980).
- SMITH, H.: *Eléments de pharmacologie*, 7.ª ed.; Flammarion, Paris VI (1980).
- TAMARGO, J., y GARCÍA DE JALÓN, P. D.: "Antibióticos: Generalidades", en *Farmacología y su proyección a la clínica*, 14.ª ed., págs. 823-836. Editorial Oteo, Madrid (1979).
- TERENIUS, L.: "Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex", *Acta Pharmac. Toxicol.*, 32: 317-320 (1973).
- UNGAR, J.: "Penicillin in tissue exudates", *Lancet*, 56 (1950).
- VUKOVICH, R. A.; FOLEY, J. E.; BROWN, B.; WILLARD, D. A.; BUCKLEY, M.; O'KELLY, D.; FITZGERALD, D.; TORMEY, W., y DARRAGH, A.: "Effects of beta-blockers on exercise double product (systolic blood pressure × heart rate)", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7 (2): 167S-172S (1979).
- WFINSTEIN, I.; DAIKOS, G. K., y PERIN, T. S.: "Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of penicillin", *J. Lab. Clin. Med.*, 38: 712 (1951).

- WHITE, H. J.; LEE, M. E., y ALVERSON, C.: "Therapeutic effectiveness of single oral doses of penicillin", *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 62: 35-36 (1946).
- WILLIAMS, R. L., y BENNET, L. Z.: "Drug pharmacokinetics in cardiac and hepatic disease", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20: 389-413 (1980).
- WOLFE, B. B.; HÄRDEN, T. K.; SPORN, J. R., y MOLINOFF, P. B.: "Presynaptic modulation of beta-adrenergic receptors in rat cerebral cortex after treatment with antidepressants", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207: 446-457 (1978).
- ZARCO, P., y RAMÓN, J. R.: Comunicación personal. Madrid (1980).

DISCURSO DE CONTESTACION

por el

Excmo. Sr. D. ALFREDO CARRATO IBAÑEZ

Excelentísimo señor director.
Excelentísimos señores académicos.
Señoras y señores:

Pocas veces como ésta el honor de una presentación ha recaído en persona con tan pocos méritos específicos para hacerla. Sin embargo, heme aquí dispuesto a cumplir el encargo recibido, aun a sabiendas de que mi competencia en farmacología es puramente colateral y que dista años luz de la necesaria para una exacta estimación de farmacólogo tan ilustre como el profesor GARCÍA DE JALÓN. Quizá hubiera sido oportuno declinar tan agradable invitación o, al menos, haberme resistido con más o menos energía; pero confieso que accedí desde el instante mismo de la propuesta. Son muchos los años de amistad con mi querido colega y muchos los recuerdos de aquella Facultad de Medicina de Zaragoza, entre compañeros como nuestro hoy recipiendario y entre profesores de tan inolvidable recuerdo como «don BENIGNO», el profesor LORENZO VELÁZQUEZ. Todo esto es lo que ha pesado en mi ánimo más que ninguna otra consideración, y por ello acepté afrontar enseguida la tarea en que me encuentro.

No es verdad que cualquier tiempo pasado haya sido mejor, ya que la humanidad se mueve en perpetuo vaivén de desdichas y venturas; pero sí es verdad que la máxima carga de ilusión se forja, frente al futuro, en los años jóvenes, años que en nuestro caso transcurrieron a la sombra del *alma mater* universitaria. Si actualmente ha empeorado, ha mejorado o permanece igual esta noble ilusión en la juventud de nuestros días es materia que no vamos a discutir. No obstante, para los que fuimos jóvenes entonces, aquel tiempo tiene un valor incalculable, no sólo como fuente de nostalgias de poco valor, sino como punto de referencia para una detenida meditación, para un cómputo sereno y razonable, entre aquellas ilusiones de nuestra «potencia prospectiva» (utilizando terminología morfogenética) y las realidades actualizadas en cada etapa de nuestro devenir profesional, social y personal. Creo conveniente

ceñirme a este punto como simple testigo que analiza la carrera científica y humana del profesor GARCÍA DE JALÓN, esforzándome en exponer los resultados de esta inquisición bajo forma de unas pinceladas que puedan resumir lo que por su densidad y cuantía resulta imposible detallar.

Nuestro electo académico, navarro por su nacimiento en Viana, hizo su licenciatura en Medicina en la Universidad de Zaragoza, terminando brillantemente su graduación en 1940. Fue hombre que no vaciló ni un instante en la elección de su ruta, integrándose enseguida en el mundo de la farmacología, dentro de la cátedra del profesor VELÁZQUEZ, a la sazón catedrático en Zaragoza, y a partir de la postguerra, en la Facultad de Medicina de Madrid. Fue en este clima tan propicio donde nuestro entonces licenciado hizo sus primeras armas en el montaje de técnicas y en la información científica, necesarias para el despegue a metas más altas con garantías de seguridad. No regateó esfuerzo alguno para prepararse bien en el camino de la investigación y docencia universitarias, en una disciplina de ciencias básicas con repercusión inmediata sobre la clínica médica.

Alcanzado un grado conveniente de preparación dentro de España, llegó el momento de tomar nuevos rumbos en dirección a centros extranjeros de primera línea en la materia. Esto fue el móvil para el logro de una beca del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, permitiéndole dar un salto a Gran Bretaña y trabajar con todo ahínco en Londres, en Edimburgo y en Cambridge. En esta última Universidad fue invitado precisamente por el profesor E. B. VERNEY, ilustre neurofarmacólogo, a quien debemos una feliz interpretación del mecanismo neurosecretor del núcleo supraóptico, caracterizando para ello la actividad de unas neuronas osmorreceptoras adyacentes: las «neuronas de Verney».

La sensación de asombro ante el nuevo ambiente fue calificada por el propio JALÓN como «sana envidia», sin carga negativa alguna. Siempre estaba con la pluma en ristre, presto a tomar nota de todo: detalles técnicos, datos de libros y revistas, información de nuevos aparatos; algo así como si en su fuero interno luciera la esperanza de poder trasplantar un día aquel nivel de disponibilidades al entorno habitual de su vida en la Universidad española. Ciertamente que no se trataba tan sólo del aspecto material y que lo más importante era (como ha sido siempre) ese clima humano que permite obsesionarse con los problemas de la investigación sobre una base incommovible de estabilidad en las estructuras que tutelan la política científica, una política de amplio horizonte, despersonalizada y sin devaneos continuamente imprevisibles.

A su regreso del Reino Unido, y como fruto de una madurez científica perfectamente consolidada, ya tenemos al doctor GARCÍA DE JALÓN

con su brillante tesis doctoral leída y con su no menos brillante oposición ganada a una plaza de profesor adjunto de Farmacología en la Facultad de Medicina de Madrid. La tesis, sobre farmacodinamia de sustancias administradas por vía suboccipital, fue leída en Madrid, aunque el trabajo experimental se había realizado en gran parte en Zaragoza. Por último, en 1949, y tras superar con creces las dificultades de la reglamentaria oposición, el doctor GARCÍA DE JALÓN se convirtió en catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz.

El contraste entre las instalaciones y medios de trabajo que hasta entonces le habían rodeado y lo que encontró a su toma de posesión de la nueva cátedra no pudo ser más deprimente ni más propicio para cualquier idea de abandono. Nada de esto, sin embargo, quebró la voluntad indomable de nuestro amigo, quien se puso a luchar contra todas y cada una de las dificultades, sin otra mira que el servicio a la Universidad española, ejemplarmente realizado sin lamentaciones inútiles, sin anómalas o picarescas situaciones a distancia, sin sucumbir a tentaciones de mayor cuantía en España o en el extranjero; es decir, siguió cumpliendo silenciosamente su código moral, contribuyendo desde dentro a levantar lo más alto posible el edificio señero y un tanto conmocionado de nuestra Universidad. En lugar de procurarse situaciones más cómodas empleó a fondo sus energías en el montaje de las primeras técnicas imprescindibles para el trabajo experimental, y de aquel campo, anteriormente yermo, salieron las primeras tesis doctorales, nada menos que para candidatos tan sobresalientes como los doctores COLOMER SALA, SEGURA CARDONA, SERRANO MOLINA, GÓMEZ ALONSO y LASTRA SANTOS; los cuatro primeros son actualmente catedráticos, y la doctora LASTRA, profesora adjunta numeraria. Séame permitido, desde esta tribuna, rendir el debido tributo de homenaje y gratitud a esta última, la doctora LAURA LASTRA, responsable en alto grado de la labor positiva de su marido, el doctor GARCÍA DE JALÓN, a quien Dios ha querido premiar con la colaboración más abnegada y eficaz que un hombre puede encontrar en este mundo.

La etapa de Cádiz duró cerca de trece años, al cabo de los cuales, y dejando muy profunda huella de su actividad científica y docente, el profesor GARCÍA DE JALÓN se trasladó a la Facultad de Medicina de Valladolid. En este momento, antes de reemprender su labor en el nuevo destino, decide emplear dos cursos en Estados Unidos para trabajar con el doctor GORDON MOE en el Instituto de Investigación Cardiovascular del Medical Center de la Universidad de Siracusa, a fin de adquirir y practicar las más recientes técnicas en la investigación farmacológica de la actividad cardíaca, especialmente sobre el nodo atrioventricular, dinteles de fibrilación y vulnerabilidad cardíaca, así como fenómenos de dispersión en los tiempos de conducción y refractoriedad durante la fibrilación ventricular. Reintegrado a Valladolid, puso imme-

diatamente en marcha las técnicas experimentales para la producción de arritmias en salvas extrasistólicas sobre ventrículo aislado, todo ello como base previa para la valoración cuantitativa de medicamentos antiarrítmicos. Nadá menos que 46 trabajos fueron dados a publicidad partiendo de estos estudios.

Finalmente, y previo concurso de traslado, el profesor GARCÍA DE JALÓN es promovido (1971) a la cátedra que hoy desempeña en la Universidad Complutense. También en esta ocasión ha postergado la comodidad de una vida más sencilla y fácil por otra mucho más compleja y exigente: la de la megaurbe madrileña. En el Departamento de Farmacología que dirige nuestro académico electo se ha integrado buen número de colaboradores procedentes de Valladolid con otros previamente existentes en la época del profesor VELÁZQUEZ. A partir de 1973 han quedado organizadas las siguientes tres secciones: 1) Farmacología Cardiovascular, con técnicas de corazón aislado, potenciales de acción con electrodos intracelulares, potenciales de acción sobre fibras de Purkinje y corrientes iónicas de membrana con dispositivo de *clamp* de voltaje; 2) Farmacocinética Experimental, con técnicas para estudio de absorción, distribución, proteínopexia, biotransformación y eliminación de fármacos; 3) técnicas de implantación estereotáxica en ventrículo lateral del cerebro preparados de fibras del plexo mientérico, para estudio de analgésicos, opioides endógenos y antihipertensores centrales.

No quiero pasar por alto la importancia de este aspecto técnico en los trabajos experimentales. Tanto en épocas de gran penuria de medios como en otras de mayor holgura, el profesor GARCÍA DE JALÓN ha sabido como pocos sacar el máximo de posibilidades a los recursos disponibles, con un ingenio y rendimiento insuperables. Sólo trataré, en este sentido, de destacar lo más relevante. Así, por ejemplo, la valoración de oxitócicos y de serotonina sobre órganos aislados la montó en Cádiz adaptando especialmente una técnica de Vane sobre el *fundus* gástrico de la rata. Con la sola cronometración y sin ningún aparato de registro logró excelentes resultados, de plena fiabilidad. Otros ejemplos, ya en tiempos posteriores, fueron los de implantación de electrodos intratraqueales para la valoración de fármacos antitusivos, o la supresión de la motilidad espontánea del útero aislado de rata para algunas otras valoraciones cuantitativas. Técnicas de este tipo, elaboradas por GARCÍA DE JALÓN, han sido recogidas en manuales de farmacología práctica tan prestigiosos como *Biological Standardization*, de BURN; *Practical Pharmacology*, de BLACKWELL, y *Pharmacological Experiments on Isolated Preparations*, de PERRY. Una vez más habrá que recordar frase tan certera de RAMÓN Y CAJAL, tomada de su discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Ciencias («Reglas y consejos sobre investigación científica»): «La maestría de los métodos, particularmente en las ciencias biológicas, es tan trascendental que, sin temor a equivocación, se

puede afirmar que los grandes descubrimientos corren a cargo de los técnicos más primorosos.»

Todo lo que antecede refleja tan sólo un pequeño tanto por ciento de la fructífera personalidad de GARCÍA DE JALÓN. Queda bien claro su tesón a toda prueba y su ya dilatada obra conseguida, algunos de cuyos aspectos más recientes e importantes han sido expuestos en su discurso de ingreso; por breve que sea, no es posible silenciar el oportuno comentario.

El concepto de farmacodisponibilidad, tan trascendental en la programación terapéutica, ha sido precisado con todo detalle, tanto para el caso de la vía oral como la vía parenteral, analizando todas las etapas a seguir por el medicamento; a través de la circulación portohepática en la primera de estas vías y a través de la circulación sistémica en todos los casos, con las dos subetapas de circulación pulmonar primero y aórtica finalmente. La pulmonar es, en muchos casos, de capital importancia, dado el papel tan decisivo de este parénquima en numerosos procesos metabólicos, especialmente sobre los lípidos. La circulación aórtica es la que definitivamente distribuye la sustancia administrada por todo el organismo, dependiendo entonces su actividad de la más o menos intensa unión con proteínas del plasma y de la presencia de receptores, bien en las cubiertas de un agente infeccioso o bien en la membrana plasmática de células del organismo. También entran, como es lógico, en consideración las posibles fracciones metabólicas del fármaco administrado.

Otro importante concepto sobre el que insiste GARCÍA DE JALÓN es el relativo al ritmo de administración y su paralelo más o menos exacto con una actividad uniformemente sostenida. Este aspecto ha sido exhaustivamente estudiado por él respecto a la penicilina, atendiendo al cociente de partición sangre/tejidos. Las conclusiones de estos trabajos, publicados a partir de 1953, han sido posteriormente confirmadas por otros autores en experimentos con penicilinas semisintéticas. En la misma línea, ha sido también de gran interés el estudio de la distribución de medicamentos antiarrítmicos y del propanolol en cuanto a repartición altamente diferencial entre el plasma y algunos tejidos, especialmente el parénquima pulmonar. Puesto que el *binding* o combinación con proteínas plasmáticas es constante en todo el circuito vascular, hay que admitir que las preferencias por la acumulación en uno o en otro tejido están basadas en la distribución de los receptores específicos correspondientes.

La actividad de un fármaco o de sus fracciones metabólicas de degradación corresponde, sin duda, a la interacción con el receptor y, de aquí en adelante, a la cadena enzimática activada en el interior de la célula por el posible «segundo mensajero», en el sentido de SUTHERLAND. Muy

recientemente, GARCÍA DE JALÓN y PELAYO han profundizado en este problema a propósito de la transmisión sináptica, señalando concretamente las secuencias de actividad enzimática que se producen con motivo de la traducción del mensaje una vez que el mensajero químico ha efectuado su combinación estérica con el receptor. GARCÍA DE JALÓN insiste además, en el discurso precedente, sobre los posibles efectos de dicha traducción a nivel del núcleo de la célula receptora. Esta atinada observación respecto a una posibilidad de la acción farmacológica viene a complementar algunas ideas previamente adquiridas en el terreno de la fisiología hormonal. Existen, en efecto, hormonas, como la somatotropina adenohipofisaria, que actúan sobre las células diana regulando los procesos de crecimiento y diferenciación, precisamente porque el mensaje hormonal, una vez traducido, provoca reacciones enzimáticas que inciden sobre el determinismo nuclear respecto al RNA mensajero, el agente que codifica las síntesis proteicas. Se produce, en suma, un control sobre la expresión de determinados codones del DNA nuclear, responsables de las síntesis específicas citadas. Estos efectos son de larga duración, en contraste con los pasajeros de otras hormonas, como la adrenalina, por ejemplo, cuya traducción sólo repercute sobre cadenas enzimáticas de regulación citoplásmica. Es posible que el segundo mensajero resultante de la traducción sea el mismo en varios casos distintos, con resultados finales diferentes; pero esto no dificulta la explicación si se admite que cada célula, al cabo de su proceso de diferenciación, ha seleccionado un repertorio específico de actividades enzimáticas genéticamente determinadas, de acuerdo con los requerimientos funcionales a los que ha de responder dicha célula.

Hemos visto también la precisión con la que el profesor GARCÍA DE JALÓN ha tratado los problemas relativos al aclaramiento de los fármacos en su paso a través de los órganos, así como los mecanismos de transporte en el doble sentido sangre-órgano y viceversa, todo ello basado en datos fidedignos de su actual trabajo experimental. Gracias a estos datos debidamente interpretados se puede comprender mejor la variación de parámetros tan importantes como las vidas medias de un medicamento. Por último, ha afrontado el problema de la farmacometría desde una perspectiva real y no simplista, como ocurre en la partición sangre/tejidos enjuiciada globalmente. No puede admitirse tal simplificación, ya que los valores para cada tejido o sistema son muy dispersos. En suma, GARCÍA DE JALÓN ha disociado perfectamente las concentraciones en sangre de los efectos farmacológicos, ya que éstos dependen (tanto los deseables terapéuticos como los tóxicos) de la concentración en los órganos diana, y en caso de haber receptores en varios lugares del organismo, la cronología de efectos en cada uno de ellos puede ser de ritmo diferente. Especial atención para este problema ha sido dedicada para el caso de medicamentos antihipertensivos, de un interés clínico tan evidente, al mismo tiempo que tan difíciles en su posología,

necesariamente individualizada: bloqueantes adrenérgicos como la reserpina, clonidina, guanetidina, propanolol, etc., cada uno con acciones específicas que implican la necesidad de un conocimiento profundo de la fisiología y farmacología de los ganglios simpáticos y de los receptores periféricos, así como de los mecanismos de síntesis, almacenamiento, liberación, eliminación y posible recaptación de los neurotransmisores a nivel de las sinapsis adrenérgicas. Disciplinas no ha mucho tiempo tan alejadas como la farmacología y la neurohistología han llegado a una convergencia en este terreno desde que KOELLE y AHLQUIST, por una parte, rompieron, respectivamente, el hielo de la farmacología de los neurotransmisores y de los simpaticorreceptores, y más tarde, HILLARP y FALK, ERANKO y colabs., por otra parte, desarrollaron las técnicas de fluorescencia para la identificación al microscopio de la noradrenalina, adrenalina, dopamina y serotonina.

¿Qué conclusiones podríamos sacar del discurso de recepción que nos ha ofrecido el profesor GARCÍA DE JALÓN? En detalle son numerosas, pero en síntesis permítaseme destacar las dos, a mi juicio, más sobresalientes: 1) un ejemplo de vida perseverante en la investigación científica, sin improvisaciones ni desalientos, con la ilusión siempre puesta en un mejor servicio a la Universidad; 2) clarísima evidencia de que tampoco ha de haber improvisación a la hora de integrar un medicamento dentro de una pauta terapéutica, sino tener en cuenta la enorme constelación de factores que hacen de su elección y administración la más ardua tarea en gran número de casos; nunca habrá que olvidar que lo real es el enfermo, nunca la idea abstracta de enfermedad.

Llegamos al final de nuestra tarea analítica, resumida en simple esquema representativo de la personalidad humana y científica del profesor GARCÍA DE JALÓN. Para no silenciar circunstancias adjetivas, aunque evidentemente positivas, voy a referir, en secuencia sin más comentario, la siguiente lista (aunque también incompleta) de méritos y distinciones: 168 publicaciones científicas, dirección de 51 tesis doctorales y 13 trabajos de licenciatura, encomienda con placa de la Orden de Alfonso X el Sabio, miembro electo de la Real Academia de Medicina de Valladolid, académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid, director del Colegio Mayor Universitario «Beato Diego» de Cádiz, consejero adjunto del C.S.I.C., vicerrector de la Universidad de Valladolid, vicepresidente de la Asociación Española de Farmacólogos, miembro de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, de la Sociedad Española de Cardiología, de la British Pharmacological Society, de la Royal Society of Medicine of Great Britain, de la Association Française des Pharmacologistes y de la New York Academy of Sciences.

Es hora, pues, de proclamar con júbilo la excelente adquisición que hoy celebra esta Real Academia con la incorporación a su seno del

profesor GARCÍA DE JALÓN como miembro de número. Y al nuevo académico, felicitarle con los mejores augurios de larga y fructífera contribución a las actividades de esta prestigiosa parcela del Instituto de España.

He dicho.