

Revista de la  
REAL ACADEMIA  
DE CIENCIAS  
Exactas  
Físicas  
Químicas y  
Naturales  
de Zaragoza

SERIE 2.<sup>a</sup>  
VOLUMEN 73  
2018



# REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

Exactas, Físicas, Químicas y Naturales

DE ZARAGOZA

Serie 2.<sup>a</sup>. Volumen 73

2018

---

**Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza** es una revista anual, editada por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza, y editada y distribuida a través de Prensas de la Universidad de Zaragoza. Calle Pedro Cerbuna, 12. 50009 Zaragoza (España). Tel +34 976761330 [puz@unizar.es](mailto:puz@unizar.es) <http://puz.unizar.es/>

Este número se publica con la financiación del Vicerrectorado de Política Científica de la Universidad de Zaragoza.

- © Los autores
- © Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza
- © De la presente edición, Prensas de la Universidad de Zaragoza

Depósito legal: Z 218-1960

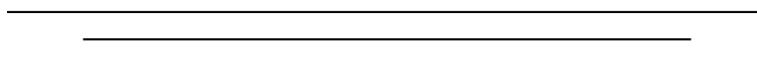
ISSN: 0370-3207

Edita: Prensas de la Universidad de Zaragoza

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

## ÍNDICE DE MATERIAS

Mecanismos moleculares de la colonización metastática del cerebro MANUEL VALIENTE .....	7
Catalizadores Enantioselectivos con el Metal como Única Fuente de Quiralidad RICARDO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ .....	37
Ecuaciones diferenciales en farmacocinética MIGUEL ANDÉRIZ LÓPEZ .....	59
Nota Necrológica. Eustoquio Molina Martínez REAL ACADEMIA DE CIENCIAS DE ZARAGOZA .....	97
Actividades de la Real Academia De Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza en el Año 2018 .....	101
Instrucciones para los autores .....	117
Intercambio de Publicaciones .....	119





# Mecanismos moleculares de la colonización metastática del cerebro

Manuel Valiente

CNIO

Melchor Fernández Almagro, 3

28029 - Madrid (Spain)

`mvaliente@cnio.es`

*Premio a la Investigación de la Academia 2018. Sección de Naturales*

## Abstract

The microenvironment has emerged as a promising source of novel therapeutic applications in experimental models of brain metastasis. Our limited understanding of the complex brain ecosystem transformed by the presence of cancer cells includes key cell types that either promote or limit local progression of metastatic cells. Identification of the molecular networks regulating the crosstalk between cancer cells and the microenvironment, but also within different brain resident and non-resident cell types surrounding the tumor is crucial to decipher the biology of colonization and subsequently to target key nodes with innovative and effective therapies.

I will illustrate the importance of the brain metastasis microenvironment with our pioneering work discovering pSTAT3<sup>+</sup> reactive astrocytes, a subpopulation of resident cells induced by the presence of cancer cells in the brain. pSTAT3<sup>+</sup> reactive astrocytes are crucial to maintain the viability of brain metastases independently of their source of the primary tumor. The ability of these subpopulation of astrocytes to modulate both the innate and the acquired immune systems creates a pro-metastatic niche facilitating the growth of metastases. Targeting this altered molecular pattern has

proved to be safe and effective against brain metastasis in experimental model and in patients, suggesting that it is feasible to develop anti-metastasis therapies targeting the microenvironment.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, Excelentísimos Sras. señoras y Sres. Académicos, Distinguidas autoridades, compañeros y amigos, Señoras y señores,

En primer lugar, quería agradecer la generosidad de la Academia por haberme concedido el Premio de Investigación 2018 en la Sección de Naturales. Es para mi un verdadero honor recibirlo. Es también un fuerte estímulo para seguir trabajando en un problema que me apasiona a la vez que me ha dado una de las lecciones más dolorosas de mi vida.

Muy especialmente también quiero agradecer a la Dra. Caridad Sánchez Acedo el ofrecimiento para poder estar aquí hoy. Desde que fui estudiante suyo he admirado a la Dra. Sánchez Acebo y ahora que he tenido la oportunidad de volverla a encontrar todavía me inspira mayor reconocimiento si cabe al darme cuenta de su excelente trayectoria llena de un verdadero carácter pionero. Por tanto, mi más sincero agradecimiento por haberme permitido compartir nuestras investigaciones a través de esta conferencia.

No quiero dejar pasar la ocasión para reconocer la gran labor docente de los profesores con los que compartí mis años universitarios. Fue en la Universidad donde, sin darme cuenta, mi interés por profundizar en diversas cuestiones relacionadas con la Medicina Veterinaria comenzaron. Este interés en conocer el por qué de diversas cuestiones ha sido lo que, poco a poco, en un camino que para nada fue planificado, me ha llevado a ser investigador. Así pues, les doy las gracias por haberme permitido aprender de todos los que están por aquí y de que ya no están. Con este agradecimiento a los profesores universitarios, espero contribuir a evidenciar la importancia de investigar y aprender. He creído pertinente reconocer vuestra labor en estos tiempos en los que la mediocridad de algunos ha podido transmitir una imagen que para nada se corresponde con la indispensable labor que desempeñáis para cualquier sociedad que crea en el progreso.

Finalmente quiero agradecer a mi familia el apoyo incansable. Muy especialmente a mis hermanos de los que estoy terriblemente orgulloso.

Para acabar con los agradecimientos, quiero dedicar este Premio a mi mujer por su apoyo, comprensión, empatía y guía durante estos ya casi 15 años.

El contenido de la conferencia pretende compartir con todos ustedes una revisión de

aquellos aspectos moleculares que nos están permitiendo profundizar en la biología de la colonización cerebral por las células cancerosas, centrándome en el papel del microambiente que rodea al tumor.

## **EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD**

La metástasis cerebral corresponde a tumores secundarios de cerebro que tuvieron su origen, por tanto, en otro órgano siendo los más frecuentes el pulmón (48 % de las metástasis cerebrales tienen este origen), la mamá (15 % de las metástasis cerebrales) y la piel (10 %) [1].

Algunas células cancerígenas se diseminan desde el tumor primario alcanzando la sangre lo que les permite llegar a órganos distantes. Cuando estas células metastásicas alcanzan el cerebro y son capaces de crecer en él hablamos de metástasis cerebral.

Este tipo de metástasis afecta entre un 10 % y un 30 % de los pacientes con cáncer avanzado. Es el cáncer más común en el cerebro siendo su frecuencia diez veces superior a los tumores primarios en este órgano como, por ejemplo, el Glioblastoma. A pesar de estos datos, no hay un tratamiento efectivo para la metástasis cerebral y, aunque algunos pacientes puedan disfrutar de algunas terapias avanzadas, es un órgano en el que, con frecuencia, ocurren recaídas después de tratamientos oncológicos inicialmente exitosos contra el tumor primario o incluso otras metástasis.

A la complejidad de la situación terapéutica asociada a la metástasis en el cerebro se une el limitado conocimiento de su biología lo que ha impedido la generación de nuevas posibilidades para mejorar su pronóstico.

Las dos situaciones más frecuentes que se presentan en los hospitales incluyen a pacientes con cáncer de pulmón y con cáncer de mama. En los pacientes con cáncer de pulmón es frecuente un diagnóstico sincrónico del tumor primario y de la metástasis en cerebro, de hecho, la sintomatología que lleva al paciente al hospital puede ser de tipo neurocognitiva y no derivada del propio tumor primario. Una situación muy diferente se puede dar en el cáncer de mama, que genera el 20 % de los casos de metástasis cerebral. Concretamente, los tumores triple negativos o HER2 positivos son los principales subtipos en cuanto a tropismo cerebral. A diferencia del cáncer de pulmón, es frecuente que el diagnóstico de la metástasis cerebral no sea simultáneo al del tumor primario, sino que éste sea tratado inicialmente, quedando el paciente libre de enfermedad durante un tiempo, pero al cabo de meses o incluso años la sintomatología neurológica y la historia clínica de un cáncer

anterior llevan al diagnóstico de la metástasis cerebral.

Desde el momento en que se diagnostica la metástasis cerebral la supervivencia media es de 6 meses. Además de la escasa supervivencia, el diagnóstico lleva implícito en muchas ocasiones la incidencia de síntomas neurocognitivos y unas terapias de índole paliativo muy agresivas como son la neurocirugía, radioterapia holocraneal o radioterapia estereotáctica.

Así pues, la metástasis cerebral sigue siendo letal, pero es cierto que estamos viendo en los últimos años esfuerzos destinados a mejorar las terapias, su caracterización molecular, mejoras en los modelos de laboratorio, estrategias enfocadas a la prevención y al estudio microambiente, que creemos tienen grandes posibilidades. Discutiremos a continuación en más detalle algunos de estos aspectos.

## **MODELOS EXPERIMENTALES DE METÁSTASIS CEREBRAL**

Los modelos de metástasis cerebral consisten en el uso de células derivadas de pacientes, frecuentemente derivadas de líquidos pleurales o nódulos linfáticos, que inicialmente se manipulan para permitir su seguimiento en el animal vivo o por histopatología gracias a marcadores de bioluminiscencia y fluorescencia, respectivamente. Este tipo de modelos existen para cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma.

Para generar las metástasis una vez marcadas las células, las inyectamos en ratones inmunodeprimidos por vía intracardiaca, de manera que las células se diseminan por todo el organismo y acaban creciendo en algunos órganos de manera poco reproducible. Sin embargo, el aislamiento de células capaces de colonizar el cerebro, que pueden haberse manifestado en alguno de los ratones inyectados, y su posterior re-inyección en un nuevo grupo de ratones permitirá aumentar el tropismo del modelo experimental de manera que, después de unas tres rondas de selección en vivo, seremos capaces de establecer una línea celular metastática al cerebro, las células llamadas BrM [1].

Además del uso de células de origen humano, la generación de células BrM a partir de células tumorales de modelos murinos de cáncer tiene la ventaja de poder estudiarlas en animales receptores con un sistema inmune intacto. Actualmente existen modelos BrM singénicos de cáncer de mama, pulmón y melanoma con los que adicionalmente se puede estudiar el papel de las células no cancerígenas del microambiente que rodea a la metástasis mediante el uso de modelos genéticamente modificados. Estos modelos murinos modificados genéticamente en los que se inyectan las células BrM tienen la particularidad de poseer

determinadas proteínas del microambiente cerebral ausentes o expresadas a niveles más altos, lo que permite sacar conclusiones respecto a su papel en la metástasis.

Sin embargo, lo ideal para estudiar la metástasis cerebral sería tener modelos que recapitularan todo el proceso cancerígeno desde la generación del tumor primario hasta la formación de la metástasis en cerebro. Desafortunadamente estos modelos no están actualmente disponibles. Aunque varios modelos han sido publicados [2, 3, 4] su uso no está extendido ya que ninguno posee reporteros en las células cancerígenas, lo que hace el análisis más complicado, y el crecimiento del tumor primario es muy agresivo, implicando que el tiempo disponible para el crecimiento de las metástasis está limitado y, como mucho, lo que se observa son micrometástasis. Una manera de mejorar esta situación sería a través del uso de terapias dirigidas hacia el tumor primario que permitirán controlarlo para dar más tiempo al desarrollo de la metástasis cerebral.

Finalmente, inspirados por los hallazgos de la alta complejidad genómica detectada en los estudios moleculares humanos se han hecho esfuerzos para obtener muestras de neurocirugías que son luego implantadas en ratones inmunodeprimidos [1].

Estos modelos llamados PDX (del inglés “*Patient Derived Xenograft*”) son los únicos capaces de recapitular la complejidad genómica de las metástasis cerebrales humanas. Su uso ha servido para evaluar la sensibilidad a baterías de medicamentos para analizar nuevas oportunidades terapéuticas [5, 6, 7, 8, 9].

De manera complementaria, las alteraciones encontradas en las muestras humanas pueden introducirse en células cancerígenas mediante la tecnología CRISPR/Cas9 para estudiar su papel inductor de la capacidad trópica a cerebro, o facilitadora de su supervivencia o agresividad en este órgano (Figura 1).

## **LA IMPORTANCIA DEL MICROAMBIENTE CEREBRAL EN LA BIOLOGÍA DE LA METÁSTASIS CEREBRAL**

El microambiente ha emergido en modelos experimentales de metástasis cerebrales como una fuente prometedora de aplicaciones terapéuticas novedosas. Nuestra comprensión limitada del complejo ecosistema cerebral transformado por la presencia de células cancerosas incluye varios tipos celulares que o bien promueven o, por el contrario, limitan la progresión local de la metástasis. La identificación de los mecanismos moleculares que regulan la interacción entre las células cancerosas y el microambiente, pero también aquellas que se dan

entre los diferentes tipos de células que rodean el tumor, es crucial para descifrar la biología de la colonización y, posteriormente, para atacar nodos clave con terapias innovadoras y eficaces.

## LOS ASTROCITOS

Los astrocitos son el tipo de célula glial más abundante en el cerebro. Este tipo celular interactúa con las células metastáticas durante todo el proceso de colonización cerebral. Cuando ocurre esta interacción, los astrocitos se vuelven reactivos, un estado celular asociado a la presencia de un daño o lesión [10]. La comunicación entre las células cancerígenas y los astrocitos reactivos incluye contacto físico directo, pero también interacciones mediadas por moléculas y vesículas secretadas (Figura 2). Todas estas interacciones pueden tener consecuencias anti o prometastáticas. El complejo comportamiento de los astrocitos que rodean las metástasis cerebrales podría derivarse de la heterogeneidad intrínseca a este tipo celular.

### Comunicación a través de moléculas secretadas

#### *De la célula cancerígena al astrocito reactivo*

Las moléculas secretadas pueden actuar como señales paracrinas entre las células cancerosas y los astrocitos reactivos. Las células cancerígenas de las metástasis cerebrales derivadas del cáncer de mama producen IL-1 $\beta$  debido a la activación de c-Met y MAPK [11]. La IL-1 $\beta$  secretada por las células cancerígenas regula la expresión de Jagged1 en los astrocitos, que, a su vez, señala en las células metastáticas activando la vía Notch, que promueve la auto renovación de las células madre de la metástasis [12]. Además, la IL-1 $\beta$  derivada de células cancerígenas induce la producción de HGF por los astrocitos reactivos, lo que a posteriori aumenta la activación de c-Met en células metastáticas [12]. Derivado de estos hallazgos, el compuesto E, inhibidor de Notch, y el pterostilbeno, inhibidor de c-Met, fueron evaluados como posibles aplicaciones terapéuticas demostrando su capacidad para disminuir la metástasis cerebral experimental del cáncer de mama [11, 12].

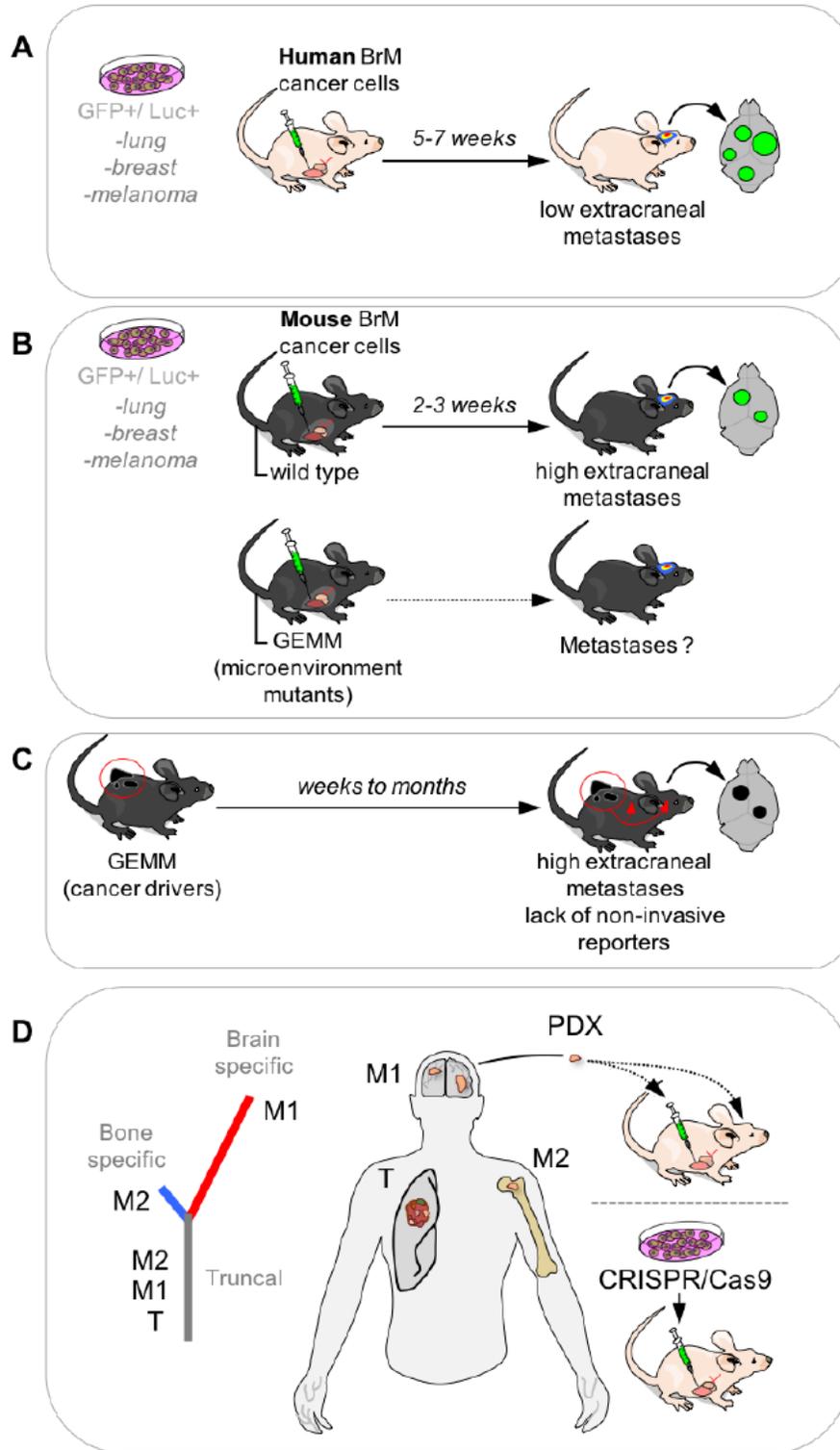


Figura 1: Modelos experimentales de la metástasis cerebral

### *Del astrocito reactivo a la célula cancerígena*

Las moléculas secretadas por los astrocitos también son capaces de influir en las células metastáticas del cerebro. Algunos de los factores secretados son frecuentes en otros procesos neuroinflamatorios, lo que sugiere que las mismas vías moleculares que se inducen durante estos procesos podrían participar en la metástasis cerebral. Las células metastáticas cerebrales de cáncer de pulmón co-cultivadas con astrocitos producen IL-8, MIF y PAI-1. Los astrocitos activados responden al secretoma de células cancerosas produciendo IL-6, TNF- $\alpha$  IL-1 $\beta$  que estimula la proliferación de células tumorales [13].

Además, los astrocitos producen la neurotrofina BDNF que se une al receptor TrkB en células cancerígenas HER2<sup>+</sup> facilitando así la colonización del cerebro. Así, la inhibición combinada de HER2 con lapatinib y de TrkB con ciclotraxina B reduce la supervivencia de las células metastáticas de cáncer de mama HER2<sup>+</sup> de manera más eficiente que cada compuesto de manera individual [14].

Otra señal protumorigénica producida por los astrocitos reactivos incluye la metaloproteasa MMP-9 que, por una parte, promueve la invasión de las células cancerígenas al degradar componentes no definidos de la matriz extracelular y, por otra, estimula la neoangiogénesis al liberar VEGF de la matriz que rodea al tumor [15].

Las células metastáticas cerebrales de melanoma inducen la expresión de diferentes factores proinflamatorios en los astrocitos reactivos, entre ellos la interleucina IL-23 [16, 17]. La interleucina IL-23 producida por astrocitos reactivos asociados a la metástasis cerebral induce la secreción de MMP2 en las células cancerígenas, lo que promueve sus capacidades migratorias e invasivas [16].

### **Otros tipos de interacciones**

#### *Contacto físico directo: uniones de tipo gap*

Los astrocitos y las células cancerosas de melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de mama forman uniones que se traducen en un apoyo para el crecimiento de la metástasis cerebral y contribuyen a su resistencia a diversas quimioterapias, todo ello debido a la inducción de genes clave para la supervivencia [18, 19]. Las células cancerígenas con tropismo cerebral tienen un enriquecimiento en PCDH7. Esta protocadherina interactúa con su homónima en los astrocitos para ensamblar uniones de tipo gap dependientes de Cx43. Las células

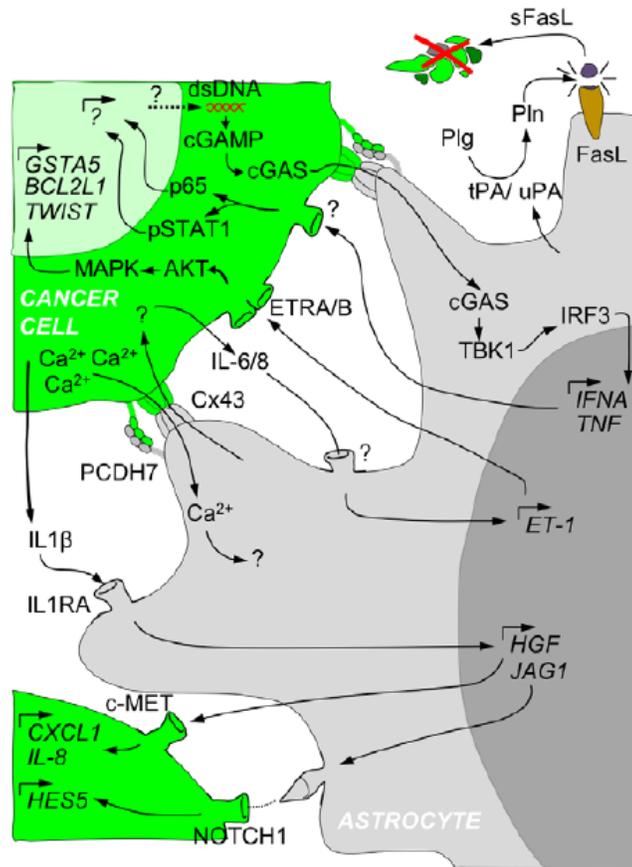


Figura 2: Interacción célula cancerígena-astrocito

metastáticas utilizan estos canales intercelulares para transferir a los astrocitos el ADN de cadena doble (dsDNA) y moléculas de cGAMP que se generan en altas cantidades en las células cancerígenas secundarias a estrés proliferativo o al estrés terapéutico. En los astrocitos reactivos cGAMP se une a STING, lo que desencadena la expresión de las citoquinas inflamatorias IFN $\alpha$  y TNF de una manera dependiente de TBK1/ IRF3. Las citoquinas secretadas activan las vías STAT1 y NF- $\kappa$ B en las células metastáticas del cerebro aumentando así su resistencia a la quimioterapia [20]. El uso de los inhibidores de las uniones gap tonabersat o meclofenamato sensibiliza la metástasis cerebral a la quimioterapia.

### *Vesículas extracelulares*

La naturaleza secretora de los astrocitos reactivos incluye la producción de vesículas extracelulares. Los exosomas derivados de los astrocitos reactivos contienen miRNAs que son incorporados por las células tumorales. Los miRNAs pertenecientes al grupo miR-17~92 regulan a la baja la expresión de PTEN en las células metastáticas del cerebro, lo que lleva a una desregulación de NF- $\kappa$ B que induce la producción de CCL2. CCL2 derivado de células cancerígenas recluta células Iba1<sup>+</sup>, que promueven la proliferación y reducen la apoptosis de las células metastáticas [21].

### **¿Los astrocitos reactivos son solo prometastáticos?**

Los astrocitos reactivos también pueden desempeñar un papel antitumoral que compromete la viabilidad de las células iniciadoras de metástasis cerebrales de cáncer de pulmón y de mama [22] (Figura 2). Los activadores de Plasminógeno (PA) secretados por astrocitos reactivos que rodean la micrometástasis convierten el Plasminógeno derivado de neuronas en Plasmina. La Plasmina es letal para las células cancerosas no adaptadas a este microambiente ya que la proteasa solubiliza FASL, generando una señal de muerte paracrina para las células cancerosas, y, además, elimina la actividad de L1CAM, una molécula de adhesión celular necesaria para la cooptación vascular de las células cancerígenas. Las serpinas, especialmente Neuroserpin y SerpinB2, se expresan en algunas células metastáticas. Gracias a ellas, estas células metastáticas bloquean el PA derivado de los astrocitos, protegiendo así a las células cancerígenas de la muerte mediada por Plasmina [22].

### **Evidencias de la heterogeneidad de los astrocitos reactivos**

La heterogeneidad de los astrocitos no se limita únicamente a los aspectos funcionales discutidos anteriormente, sino también a diferentes perfiles moleculares. Por ejemplo, la Nestina sólo está presente en algunos astrocitos reactivos asociados a las células metastáticas del cerebro [15]. De manera similar, los astrocitos reactivos PDGFR $\beta^+$  se encuentran entremezclados con los PDGFR $\beta^-$  en la metástasis cerebral de cáncer de mama [23].

La importancia de diseccionar la heterogeneidad de los astrocitos para comprender la biología de la metástasis cerebral ha sido confirmada por el factor de transcripción STAT3. STAT3 está presente en una subpoblación de astrocitos reactivos asociados a las metástasis

cerebrales de diferentes orígenes primarios. Esta subpoblación de astrocitos reactivos es clave para la viabilidad de la metástasis en modelos experimentales y en pacientes [24].

De manera interesante, medicamentos dirigidos a subpoblaciones de células gliales reactivas han resultado en estrategias efectivas para reducir las metástasis cerebrales [23, 24].

## **DISECCIÓN DE LA HETEROGENEIDAD DEL MICROAMBIENTE CEREBRAL: LOS ASTROCITOS REACTIVOS pSTAT3<sup>+</sup>**

### **Consideraciones previas**

En el Grupo de Metástasis Cerebral de CNIO estudiamos los mecanismos de la etapa más avanzada de la metástasis que equivale a la colonización del órgano diana.

Quizás uno podría estar tentado a pensar que la mera llegada de una célula cancerígena al cerebro después de haber completado todas las etapas anteriores ya implica el desarrollo de una metástasis, sin embargo, esto no es así. De hecho, la colonización del órgano diana, incluso una vez que las células cancerígenas han cruzado la barrera hematoencefálica, impone muchas dificultades y una presión selectiva muy elevada sobre las células cancerígenas que tienen que ser capaces de sortear para finalmente generar una metástasis.

Dentro de el proceso de colonización del órgano diana podemos diferenciar dos etapas: las etapas más iniciales, que corresponderían al estado de la micrometástasis y en el que no hay signos clínicos de la enfermedad manifestados por el paciente, y unas etapas avanzadas, donde la metástasis cerebral ya ha adquirido un determinado tamaño lo que la hace detectable con los métodos de imagen actualmente disponibles.

Nuestro interés para entender cómo unas células cancerígenas se adaptan a un órgano diferente de aquel en el que fueron generadas se canaliza a través del estudio de la interacción de las células metastáticas con los diferentes componentes del cerebro. Tratamos de evaluar cuál es la importancia de estas interacciones para el desarrollo de la metástasis cerebral.

Concretamente les voy a hablar de un tipo celular llamado astrocito. Esta célula cerebral tiene una función fascinante ya que juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis cerebral [25] pero cuando ocurre un daño en el cerebro cambia completamente su comportamiento y función para limitar la extensión del mismo [25]. Cuando el astrocito está en este último estadio se denomina astrocito reactivo y su presencia ha sido validada en múltiples patologías que afectan al Sistema Nervioso Central [25].

Dado el carácter patológico de la metástasis cerebral, el astrocito reactivo también se ha descrito en ella.

De manera interesante su papel en esta patología tiene una gran complejidad ya que conocemos de su diferente comportamiento en los estadios iniciales del proceso metastático, donde el astrocito es capaz de detectar a las células cancerígenas que acaban de cruzar la barrera hematoencefálica como una amenaza frente a la que reacciona eliminando muchas de estas células potencialmente iniciadoras de metástasis cerebral [22]. A pesar de esta defensa tan eficiente en la que participa el astrocito reactivo, hay algunas células cancerígenas que son capaces de sortear esta respuesta del ambiente cerebral para seguir proliferando hasta llegar a desarrollarse como una metástasis establecida o macrometástasis.

Sorprendentemente, el mismo astrocito reactivo en estos estadios más avanzados de la enfermedad parece que no sólo no limita la supervivencia de las células cancerígenas, sino que incluso la promueve [20].

Así pues, la misma célula del ambiente cerebral que inicialmente posee un carácter anti-metastático luego parece convertirse en un componente pro-metastático [25]. La pregunta a responder era por tanto como es posible que se de este cambio del comportamiento en los astrocitos reactivos asociados a la metástasis cerebral.

### **Hallazgo de patrones moleculares alterados en el microambiente cerebral asociado a la metástasis cerebral**

Nuestra hipótesis de partida proponía que cuando un mismo tipo celular, el astrocito reactivo, muestra caracteres fenotípicos tan diferentes, anti-metastático inicialmente y pro-metastático en las etapas más avanzadas, debería existir diferencias moleculares subyacentes entre ambas poblaciones que aparecerían en paralelo a la progresión local de la metástasis.

Nuestro interés fundamental era buscar evidencias de alteraciones moleculares que específicamente ocurrieran en los estadios más avanzados, ya que éstas podrían ser responsables del carácter pro-metastático.

Su estudio, además de permitirnos entender la biología de la interacción entre las células cancerígenas y su microambiente, tiene el potencial de generar nuevas dianas terapéuticas.

Estas potenciales nuevas dianas terapéuticas presentes en el microambiente son interesantes por varias razones: menor toxicidad asociada a sus inhibidores, ya que van dirigidas contra unas alteraciones del ambiente cerebral es decir no tendrían ningún efecto sobre el

cerebro normal; independencia del origen de la célula cancerígena, podría ser aplicada a la metástasis cerebrales independientemente del tipo de tumor primario; menor resistencia asociada al tratamiento, es previsible que las terapias contra el microambiente tengan menos incidencia de resistencia debido a su mayor estabilidad genómica en comparación con la alta heterogeneidad y plasticidad de las células cancerígenas; posibilidad de combinación con terapias actualmente en uso, dado el carácter dirigido contra el ambiente cerebral sería compatible con terapias dirigidas de manera directa contra las células cancerígenas.

Nuestro hallazgo inicial implica el descubrimiento de uno de estos patrones moleculares alterados asociados con la metástasis cerebral. Así observamos como en una zona donde no hay una metástasis no se observan los cambios que vemos en una zona afectada por la metástasis. Concretamente nuestro hallazgo implica la activación de la vía de señalización de STAT3, determinado por la fosforilación en la tirosina 705, que indicaremos en el texto como pSTAT3<sup>+</sup>. Esta activación es específica de las inmediaciones donde está localizada la metástasis.

Estos hallazgos sugieren que es necesaria una reprogramación del microambiente cerebral durante la colonización del órgano diana para poder explicar cómo se transita de un ambiente anti-metastático a otro pro-metastático.

En relación a este hallazgo mostraré el tipo celular al que afecta dicho patrón molecular, la influencia que tiene en la colonización metastática, así como la aproximación terapéutica que hemos desarrollado no solo en modelos experimentales sino también en pacientes. Estos resultados han sido recientemente publicados en la revista “*Nature Medicine*” [24].

### **El astrocito reactivo activa la vía de STAT3**

Asociado a la metástasis cerebral establecida, hay una fuerte acumulación de astrocitos reactivos que identificamos con la proteína GFAP (ésta identifica cambios que se dan en el citoesqueleto típicos de los astrocitos en este estadio).

El análisis de la activación de STAT3 claramente indicaba su presencia específica en este tipo celular. Es posible observar como no todos los astrocitos reactivos muestran este patrón de activación, sino que encontramos otros también próximos a la lesión tumoral que se mantienen como STAT3 negativos (pSTAT3<sup>-</sup>).

Así pues, en el microambiente cerebral hay una heterogeneidad celular que se debe tener en cuenta además de la más habitualmente descrita que afecta las células cancerígenas.

Actualmente estamos tratando de entender cuál es el origen de dicha heterogeneidad en los astrocitos reactivos y nos debatimos entre dos posibilidades. Una de ellas nos lleva a evaluar el diferente origen durante el desarrollo de los astrocitos en el que diferentes progenitores podrían implicar la capacidad a posteriori de activar o no el programa de STAT3. La otra opción tiene que ver con la posibilidad de que el daño celular inducido por la metástasis cerebral o su mera presencia, active células madre quiescentes que se diferenciarían en estos astrocitos, tal como ha sido descrito en otras patologías cerebrales [26].

Nuestra hipótesis predice que los patrones alterados del microambiente son independientes del tipo de tumor primario que generó la metástasis en cerebro. Evaluamos múltiples modelos disponibles en nuestro laboratorio derivados de metástasis cerebrales de cáncer de mama, de melanoma y de pulmón. Nuestra amplia colección de modelos experimentales incluye tanto células cancerígenas humanas como de ratón que poseen perfiles oncogenómicos diferentes representativos de los subtipos más frecuentes como, por ejemplo, el HER2 positivo y el triple negativo en la mama, o los tumores de pulmón con mutaciones en *KRAS*, *EGFR*, *P53*. De manera interesante, en todos estos modelos de metástasis cerebral encontramos exactamente el mismo patrón en el que una metástasis establecida está rodeada de una fuerte acumulación de astrocitos reactivos entre los cuales hay algunos que activan la vía de señalización de STAT3.

Una vez ampliamente validado nuestro hallazgo en modelos experimentales, tratamos de ver si era reproducible en muestras humanas de metástasis cerebral.

Este estudio comparativo es muy necesario, no solo porque nos interesa el estudio de modelos experimentales para luego tener un impacto en la enfermedad humana, sino porque existen grandes diferencias entre las células del ratón y las células humanas respecto a la expresión de genes en los astrocitos tal y como ha sido publicado por el laboratorio del recientemente desaparecido Ben Barres [27]. En este estudio se muestra que, a pesar de haber patrones de expresión transcripcional comunes entre los astrocitos humanos y ratón, existe también un porcentaje significativo que responde a patrones de expresión especie-específicos.

Para abordar la validación del patrón molecular establecimos una colaboración con los hospitales 12 de Octubre, Vall d'Hebron y Hospital Universitario de Turín. Gracias a ellos contamos con 91 metástasis cerebrales generadas por cánceres de pulmón, mamá y de melanoma. Estas muestras además tenían que contar con una parte de ambiente cerebral

rodeando a la metástasis para poder evaluar la presencia de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>.

El análisis de estas muestras validó el patrón observado en los modelos experimentales, por el que una gran cantidad de astrocitos reactivos rodeando la metástasis cerebral activaban la vía de STAT3. De la misma manera, también encontramos que no todos los astrocitos tienen activación de STAT3 y, por tanto, pudimos concluir acerca de la similitud entre los fenotipos humanos y de ratón.

Un 89 % de las muestras humanas presentan astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>. De ellas, el 50 % tenía unos valores más altos que el resto respecto al número de astrocitos y a la intensidad de la activación de STAT3. Al correlacionar la historia clínica asociada a las muestras clínicas pudimos ver que la supervivencia asociada al diagnóstico de la metástasis cerebral era más limitada cuanto más numerosos y más activados estaban los astrocitos reactivos, lo que sugería acerca del potencial carácter pro-metastático de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>.

### **Implicaciones funcionales del astrocito reactivo pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral**

Para valorar si los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> eran necesarios para la metástasis cerebral generamos aproximaciones experimentales que nos permitieron bloquearlos.

Desarrollamos dos estrategias una genética y otra farmacológica. La primera implicaba el desarrollo de un modelo genéticamente modificado de ratón que expresaba la recombinasa Cre sensible a tamoxifeno (tmx) bajo el promotor del gen *Gfap*. La administración de tmx en este ratón induce la activación de la recombinasa Cre sólo en los astrocitos reactivos donde se delecciona el gen *Stat3* al estar floxeado en homocigosis.

Para evaluar el impacto de la estrategia genética en la metástasis cerebral, este modelo se inyectó con células BrM y se evaluó la incidencia de metástasis en el cerebro.

Los experimentos de colonización metastática los evaluamos mediante sistemas de imagen no invasiva basados en la emisión de bioluminiscencia por las células cancerígenas que expresan el gen que codifica para la proteína Luciferasa. Estos análisis permiten el seguimiento de la metástasis a lo largo del tiempo.

Observamos que la ausencia de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> impide el desarrollo de la metástasis cerebral, consiguiendo así la primera evidencia de que los patrones alterados del microambiente cerebral pueden jugar un papel pro-metastático muy relevante.

Confirmamos este hallazgo mediante técnicas complementarias de histología obteniendo

los cerebros de estos ratones y realizando tinciones para detectar las metástasis cerebrales basándonos en su expresión del reportero fluorescente GFP. Los hallazgos histológicos confirmaron el menor número y tamaño de las metástasis cerebrales y la falta de activación de STAT3 en los astrocitos reactivos.

Este fenotipo no solo se obtuvo con un modelo de melanoma sino también con un modelo de cáncer de pulmón.

Aunque este hallazgo ya era muy informativo acerca del papel de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>, para poder evaluar su potencial trascendencia clínica teníamos que evaluar si la dependencia de la metástasis cerebral de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> era reproducible cuando se evaluaba en metástasis una vez que ya estaban establecidas.

Para ello usamos un método que nos permitía obtener los cerebros con metástasis ya desarrolladas y ponerlos en cultivo. Estos cultivos organotípicos nos permiten añadir el tmx ex vivo para inducir la eliminación del gen de *Stat3* y en paralelo, de manera complementaria, añadir inhibidores de la vía de STAT3 como el WP1066.

Estos experimentos mostraron como este sistema de cultivos organotípicos permite, a través de aproximaciones genéticas y farmacológicas, probar que los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> son necesarios para mantener la viabilidad de las metástasis cerebrales establecidas tanto de melanoma como de cáncer de pulmón.

Para obtener la prueba definitiva de la implicación de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral ya establecida realizamos el mismo experimento al expuesto anteriormente usando el ratón genéticamente modificado, pero inoculando de manera intracraneal las células metastáticas directamente en el cerebro.

La inyección intracraneal nos permite en muy poco tiempo generar un tumor más grande de manera que tenemos más tiempo para conseguir la eliminación de *Stat3* con tmx, algo muy importante en los modelos singénicos en los que la enfermedad progresa más rápido que en los modelos basados en células humanas [1].

Esta aproximación también validó el carácter pro-metastático de los astrocitos reactivos pSTAT3<sup>+</sup>.

## **Activación de la vía de STAT3 e implicaciones funcionales asociadas**

Dada la demostrada importancia de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral comenzamos a analizar la biología subyacente.

Debido a nuestra hipótesis de partida predecíamos que el patrón pro-metastático correspondiente a la activación de STAT3 sería específico de los estadios más avanzados de la metástasis cerebral.

El análisis histológico de muestras de metástasis cerebrales experimentales obtenidas durante los estadios de micrometástasis confirmaron que los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> no están presente en los estadios más iniciales, sino que aparecen cuando la metástasis cerebral ha adquirido un cierto tamaño.

Para continuar en el aprendizaje de la biología de estos astrocitos nos preguntamos por qué se activa esta vía de señalización asociada a la presencia de metástasis cerebrales.

Dado que la vía de STAT3 es muy sensible a la presencia de múltiples citoquinas y factores de crecimiento extracelulares, realizamos experimentos para evaluar si las células metastáticas a cerebro tenían la capacidad de producir algunos de estos activadores y si, por el contrario, esto no ocurría en aquellas células que no tienen tropismo por este órgano. Analizamos la expresión de múltiples citoquinas y factores de crecimiento en las células trópicas a cerebro (BrM) con las células que no lo son (células parentales, P).

Los resultados usando ocho modelos de células P y BrM indicaron que la mayoría de estas citoquinas y factores de crecimiento incluyendo EGF, TGF $\alpha$ , MIF además de, en menor medida, CNTF y IL-6 están aumentados en la mayoría de las células BrM respecto a las P.

De hecho, al añadir sobre astrocitos primarios el medio condicionado de las células BrM o directamente un cóctel con varias de estas citoquinas éramos capaces de inducir la activación de STAT3.

Además de que estos experimentos nos permitían explicar que la acción de las células metastática es necesaria para la aparición de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> y que, seguramente, es necesario que éstas alcancen unos números elevados en el microambiente cerebral para que la cantidad de citoquinas y factores de crecimiento sea la suficiente para tener un efecto dominante sobre los astrocitos, lo más interesante de este hallazgo in vitro es que lo podíamos explotar para evaluar la diferente funcionalidad entre los pSTAT3<sup>+</sup> y los pSTAT3<sup>-</sup>.

Así, mediante esta preparación in vitro, dimos con un hallazgo muy interesante. Sólo los astrocitos primarios en la condición donde STAT3 era activado, eran capaces de crecer formando esferas cuando se cultivaban en placas de baja adherencia. Estas astroesferas son dependientes de la activación de STAT3 ya que el uso de inhibidores específicos bloqueaba

completamente este fenotipo.

Dado que la formación de esferas tiene relación con la adquisición de características asociadas a las células madre, realizamos ensayos que permiten evaluarlas.

La generación de nuevas esferas a partir de esferas pre-existentes implica la presencia de células con la capacidad de auto-renovación, característica intrínseca de la célula madre. Sólo las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup> eran capaces de auto-renovarse.

Además, observamos la presencia de marcadores típicos de células madre del Sistema Nervioso, Nestina, sólo en las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup>. Este marcador también pudo ser encontrado en aquellos astrocitos reactivos que rodean la metástasis cerebral y poseen la vía de STAT3 activada.

Finalmente, y como prueba más concluyente de la adquisición de características típicas de las células madre por parte de las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup>, evaluamos su potencial para generar otros tipos celulares no pertenecientes a la estirpe glial. Para ello aplicamos un protocolo de diferenciación sobre las astrosferas. De manera muy interesante, fuimos capaces de observar que las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup> eran capaces de generar tipos celulares que incluyen los oligodendrocitos, analizado mediante el marcador Olig2, e incluso neuronas inmaduras, analizado mediante el marcador Tuj1.

Así pues, concluimos que los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> que se asocian a la metástasis cerebral podrían adquirir capacidades de células madre lo que, presumiblemente, les dotaría de unas nuevas capacidades funcionales.

Sin embargo, estos hallazgos todavía no son suficientes para dar respuesta a nuestro principal interés que radica en explicar el por qué del carácter pro-metastático de estos astrocitos.

## **La influencia de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> en el sistema inmune asociado a la metástasis cerebral**

Para tratar de responder a esta pregunta consideramos nuestros hallazgos más importantes.

Por una parte, la adquisición de características de células madre y por otra parte la activación de la vía de STAT3 confluyen en esta subpoblación de astrocitos reactivos.

Tanto la vía de STAT3 como las células madre son capaces de bloquear el sistema inmunitario y promover inmunosupresión.

STAT3 es una molécula inmunosupresora ampliamente caracterizada [28, 29] y las cé-

lulas madres son capaces de evitar el sistema inmune para no ser reconocidas y eliminadas por él dada su importancia para mantener la homeostasis tisular [30, 31, 32].

Además, detectamos que los astrocitos reactivos coexisten físicamente en la misma localización que las células T CD8<sup>+</sup> positivas que rodean la metástasis cerebral.

Los astrocitos reactivos son células con una altísima capacidad secretora [25].

Con todas estas consideraciones y hallazgos lanzamos la hipótesis de que los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> pudieran ejercer un carácter pro-metastático dadas su influencia inmunosupresora.

Los análisis proteómicos del secretoma de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> y pSTAT3<sup>-</sup> indicaron la presencia de una firma molecular diferencial entre ambas poblaciones de astrocitos. En ella encontramos moléculas de demostrado carácter inmunosupresor como son VEGF, Lipocalin-2, TIMP-1 [33, 34, 35] enriquecidas en la población pSTAT3<sup>+</sup> así como un enriquecimiento muy notable de la matriz extracelular, que sugerimos podría implicar una barrera física al acceso de los linfocitos al tumor.

El análisis del transcriptoma de ambas poblaciones de astrocitos también muestra cambios de expresión génica que correlacionan con una capacidad de bloquear el sistema inmunitario por parte de los pSTAT3<sup>+</sup>.

Para analizar esta posibilidad realizamos unos experimentos usando el medio condicionado de las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup> que se incubó con linfocitos T CD8<sup>+</sup>, obtenidos a partir de esplenocitos y activados in vitro mediante diversas citoquinas. Estos experimentos nos permitieron evaluar el grado de activación de los linfocitos, así como su capacidad de matar a las células metastáticas in vitro.

El medio condicionado de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> indujo una disminución de marcadores de activación de los linfocitos CD44 y CD25. Además, los linfocitos previamente incubados con el secretoma de las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup> perdían capacidad de eliminar a las células metastáticas en comparación con los que fueron incubados con los astrocitos que no tenían activación de la vía de STAT3.

Por tanto, estos experimentos iniciales nos han permitido sugerir que el papel pro-metastático de los astrocitos reactivos pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral podría derivarse de su capacidad para bloquear linfocitos T CD8<sup>+</sup> que pudieran llegar a las inmediaciones de la metástasis.

A pesar de este hallazgo tan interesante, la función de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> no podía

ser exclusiva de su potencial papel sobre el sistema inmune adquirido ya que nuestras evidencias experimentales sugerían de su papel pro-metastático también en modelos de metástasis cerebral en los que las células humanas BrM se inyectan en ratones donde las poblaciones de linfocitos T y B están casi totalmente mermadas.

Empezamos por tanto a evaluar la relación entre los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> y sistema inmune innato.

Además de la notable presencia de los astrocitos rodeando a la metástasis cerebral, la microglía y los macrófagos también están muy presentes.

Sin embargo, a diferencia de los astrocitos, la microglía y los macrófagos pueden infiltrarse dentro de las lesiones metastáticas.

Concretamente, encontramos una población de microglía o macrófagos (no tenemos datos para poder diferenciar ambos tipos de macrófagos) que se localiza preferiblemente dentro de la metástasis y que se caracteriza por la presencia de los marcadores CD11b y CD74. Esta población se enriquece muy significativamente en el cerebro en presencia de metástasis cerebrales.

La detección de CD74 en este tipo celular es interesante ya que su ligando, MIF [36], es producido a niveles elevados por los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>.

El receptor CD74 sufre un procesamiento una vez unido a su ligando MIF. La parte intracelular de CD74 una vez procesada se importa al núcleo donde se comporta como un factor de transcripción [37, 38].

Debido a la presencia del ligando producido por los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> y el receptor presente en esta población del sistema inmune innato, nos planteamos la posibilidad de que los astrocitos pudieran desarrollar su papel pro-metastático a través de su interacción con esta población de la microglía o macrófagos.

Mediante el uso del ratón modificado genéticamente que nos permitía eliminar *Stat3* de los astrocitos reactivos, analizamos la influencia sobre la población CD74<sup>+</sup>.

La eliminación del factor de transcripción STAT3 y por tanto de la expresión de sus genes dependientes, entre ellos *Mif*, correlacionaba con una disminución en la abundancia de las células CD74<sup>+</sup> que también eran Iba1<sup>+</sup>.

Iba1 es un marcador fundamentalmente enriquecido en la microglía si bien recientemente se ha concluido que no es específico de este tipo de macrófago [39], lo que nos impide poder concluir acerca del origen de la población CD74<sup>+</sup>.

Como experimento complementario, incubamos rodajas de cerebro normales en cultivo ex vivo por tres días en presencia del medio condicionado de las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup>. En esta preparación observamos un aumento relativo del número de las células CD74<sup>+</sup>/ Iba1<sup>+</sup>.

La señalización de MIF a través de CD74 puede inhibirse farmacológicamente mediante el inhibidor ibudilast, que además posee una excelente capacidad de penetrar en el Sistema Nervioso Central [40].

El uso de ibudilast en cultivos organotípicos de cerebro que contienen metástasis cerebrales establecidas mostró la capacidad de disminuir la bioluminiscencia de las células cancerígenas en un periodo de incubación de tres días, lo que demostraba la capacidad anti-metastática de este compuesto y sugería la importancia de la interacción del ligando MIF, producido por los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>, con las células de la microglía/ macrófagos CD74<sup>+</sup> en el mantenimiento de la viabilidad de la metástasis.

Como mencionaba anteriormente, la unión de MIF a CD74 induce la activación de un programa transcripcional. Entre los genes inducidos por el dominio intracelular se encuentra el factor secretable Midkine [41]. Dado el probado carácter inductor de crecimiento tumoral por parte de esta proteína, que se acumula en el espacio extracelular, evaluamos su presencia en el contexto de la metástasis cerebral.

La presencia de Midkine es fácilmente detectable en el interior de la metástasis colocalizando con las células CD74<sup>+</sup> y también acumulándose entre las células tumorales.

Este hallazgo nos permitía imaginar que la función pro-metastática de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> podría implicar la promoción de una población de microglía/ macrófagos CD74<sup>+</sup> a través de la producción de MIF. Estas células del sistema inmune innato serían capaces de producir el factor inductor de crecimiento Midkine que, al acumularse en el interior de la metástasis, podría promover el crecimiento de las células cancerígenas.

Nuestra hipótesis predecía que la falta de STAT3 en los astrocitos perjudicaría el crecimiento de la metástasis en parte debido a la disminución de la producción del factor Midkine y, por tanto, la adición exógena de este factor debería ser capaz de rescatar la ausencia de STAT3.

Para testar esta hipótesis usamos el ratón “*knockout*” condicional de *Stat3* que usamos para preparar cultivos organotípicos de cerebro que contienen metástasis cerebrales establecidas. En el cultivo ex vivo inducimos la pérdida de *Stat3* mediante la adición de tmx y a la vez añadimos Midkine. Mediante el análisis de la bioluminiscencia por parte de las

células cancerígenas al final del periodo de incubación pudimos comprobar la importancia de Midkine dada su capacidad de rescatar la falta de función del STAT3 en los astrocitos reactivos.

Este hallazgo fue también reproducido con la inhibición farmacológica de la vía de STAT3.

Nuestros hallazgos del papel pro-metastático de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> sugieren su capacidad de comportarse como un componente central en la modulación del sistema inmune local promoviendo un fenotipo inmunosupresor, tanto a través de su influencia en el sistema inmune adquirido, así como en el innato (Figura 3).

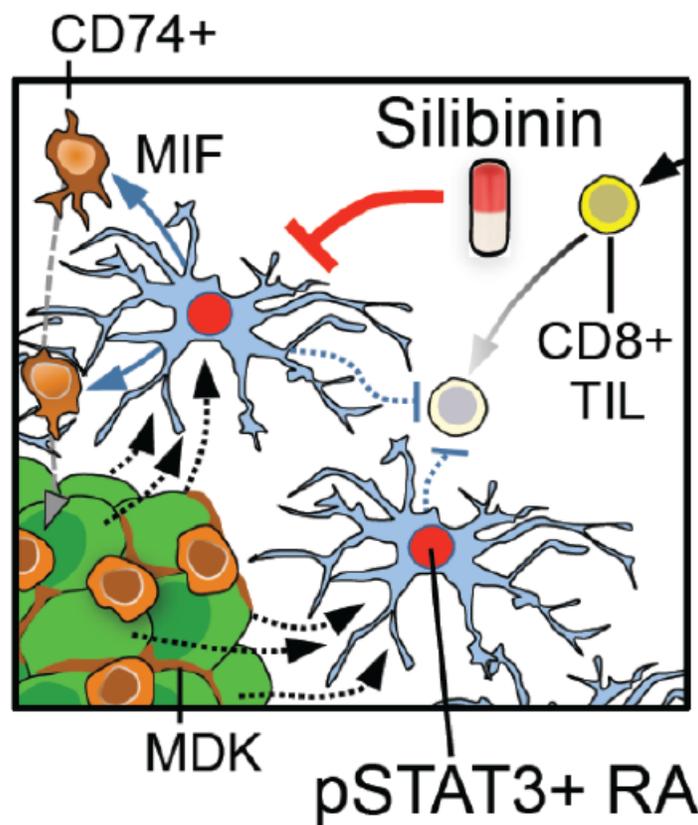


Figura 3: Los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral

## Aplicación de los hallazgos experimentales a pacientes con metástasis cerebrales

Nuestro interés fundamental en el laboratorio es generar nuevas oportunidades terapéuticas para los pacientes con metástasis cerebrales.

Nuestro hallazgo implica una potencial diana terapéutica en la metástasis cerebral para la que existen inhibidores.

Por ejemplo, el inhibidor de la activación de STAT3 WP1066, que posee una buena capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Este y otros inhibidores de STAT3 existentes fueron evaluados como candidatos para ser usados en nuestros modelos primero y, eventualmente, en pacientes después. Sin embargo, los problemas detectados en la biodisponibilidad de varios de ellos y concretamente de WP1066 nos llevaron a buscar nuevas alternativas.

La silibinina es un producto natural derivado del cardo mariano que modificado a través procesos químicos y concentrado genera un compuesto con una biodisponibilidad mayor que no produce toxicidad en humanos [42], cruza la barrera hematoencefálica [43] y se comporta como un potente inhibidor directo de STAT3 [44].

Datos preliminares del Dr. Joaquim Bosch-Barrera (Instituto Catalán de Oncología, Girona) demostraron en dos pacientes la eficacia específica en la metástasis cerebral, sin que hubiera, en ese momento una explicación al respecto [42].

Con todos estos datos existentes decidimos evaluar la silibinina como una potencial nueva terapia de la metástasis cerebral a través de su efecto en los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup>.

En primer lugar, caracterizamos desde el punto de vista molecular la capacidad de la silibinina para inhibir STAT3.

La silibinina se une al dominio SH2 de STAT3 inhibiendo su activación. Mediante mutación dirigida probamos que el fenotipo inhibiendo las astrosferas pSTAT3<sup>+</sup> era dependiente de la inhibición de esta vía de señalización y no derivado de otros potenciales efectos de silibinina en otras dianas.

Usamos a continuación silibinina en cultivos organotípicos de cerebro con metástasis establecidas donde pudimos observar el mismo fenotipo que la inhibición genética anteriormente realizada y que correlacionaba con un bloqueo de la señal de pSTAT3 en los astrocitos reactivos que rodeaban la metástasis cerebral.

El siguiente paso fue aplicar silibinina en los modelos experimentales de metástasis cerebral in vivo. La administración de silibinina inhibió significativamente la metástasis

cerebral en el modelo de melanoma B16/F10-BM tanto al tratar durante los estadios más iniciales de la colonización como también cuando el tratamiento se aplicó una vez que la metástasis estaba formada. Estos fenotipos fueron validados tanto mediante bioluminiscencia como por histología, donde se comprobó la disminución de la activación de STAT3 en los astrocitos reactivos.

Con los resultados pre-clínicos nos planteamos junto al Dr. Bosch-Barrera trasladar estos descubrimientos a una cohorte de pacientes para usar el producto que contiene el principio activo (Legasil®) como una terapia de uso compasivo.

Finalmente 18 pacientes de cáncer de pulmón en estadio IV con metástasis cerebrales fueron incluidos.

El uso compasivo implica que los pacientes reciben la terapia experimental en el contexto de las terapias recomendadas y aprobadas. Por ello este tipo de ensayos tiene muchas limitaciones y precisan finalmente de un estudio clínico más controlado posterior para poder certificar la contribución clínica.

Independientemente de esta consideración, esta prueba de concepto resultó un gran éxito ya que las respuestas clínicas a nivel cerebral se detectaron en más del 75 % de los pacientes que incluían silibinina en su tratamiento. Incluso hubo tres pacientes que desarrollaron una respuesta completa cerebral.

Dada la inclusión en el estudio de tres pacientes que estaban en cuidados paliativos, sabemos que la silibinina per se, independientemente de las otras terapias que estaban recibiendo el resto de pacientes, tiene un efecto ya que estos pacientes también generaron respuestas locales.

Acorde con nuestros datos experimentales, las respuestas locales en el cerebro no se acompañaban de las mismas respuestas a nivel pulmonar en el tumor primario ni en otras metástasis. Creemos que estos resultados se deben al papel tan fundamental de los astrocitos pSTAT3<sup>+</sup> en la metástasis cerebral.

Debido a la alta morbilidad y mortalidad que implica metástasis cerebral evaluamos si las respuestas clínicas observadas se traducían en una mejora en la supervivencia comparando la cohorte con otra que incluía 38 pacientes con el mismo tipo de características clínicas y tratados en el mismo hospital durante el mismo periodo de tiempo pero que no recibieron silibinina. La supervivencia de los pacientes con silibinina resultó en un aumento de 4 a 17 meses tras el diagnóstico de la metástasis cerebral.

## CONCLUSIONES

A través de mi ponencia he tratado de exponer una visión actual de la situación clínica y de los aspectos más prometedores en la investigación de la metástasis cerebral.

A pesar de que este tipo de metástasis sigue siendo letal, he tratado de transmitir un mensaje optimista, todavía tímido dada la gravedad del tema que nos compete, basado en recientes descubrimientos con el potencial de mejorar el manejo clínico actual e incluso con opciones de, en el futuro, ser capaces de prevenirla.

Concretamente he hecho hincapié en las posibilidades de desarrollar nuevas aproximaciones para el tratamiento de la metástasis cerebral que se basan en las particularidades de este tipo de metástasis y que podrían ser combinadas con los tratamientos que se aplican acorde al tumor primario.

Uno de las causas fundamentales de que pueda haber aspectos específicos trascendentes en la metástasis cerebral, podría deberse al microambiente particular del cerebro, que claramente participa de la evolución de la metástasis.

Nuestros datos implican de manera directa al astrocito reactivo como un factor clave en la colonización dada su presencia e interacción con las células cancerígenas desde su llegada hasta el momento en que éstas comprometen la funcionalidad del órgano.

El hallazgo fundamental implica que el tumor metastático es capaz de modificar el cerebro, específicamente hemos descubierto cambios moleculares en los astrocitos.

Los astrocitos reactivos son reprogramados y desarrollan funciones pro-tumorales que contribuyen al crecimiento de la metástasis.

Por ello, estos componentes alterados del cerebro derivados de la presencia de las células metastáticas se convierten en nuevas dianas terapéuticas para las que se podrían desarrollar terapias específicas como la que he mostrado.

Para finalizar quiero agradecer a mi grupo de investigación y a mis colaboradores la ayuda para desarrollar nuestros proyectos, así como a las fuentes de financiación.

## Referencias

- [1] Valiente, M. *et al.* Transgenic mouse model for skin malignant melanoma. *Trends Cancer*. **4**, pp. 176–196 (2018).

- [2] Kato, M. *et al.* The evolving landscape of brain metastasis. *Oncogene* **17**, pp. 1885–1888 (1998).
- [3] Cho, J.H. *et al.* AKT1 Activation Promotes Development of Melanoma Metastases. *Cell Rep.* **13**, pp. 898–905 (2015).
- [4] Meuwissen, R. *et al.* Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell.* **4**, 181–189 (2003).
- [5] Lee, H. W. *et al.* Patient-derived xenografts from non-small cell lung cancer brain metastases are valuable translational platforms for the development of personalized targeted therapy. *Clin. Cancer Res.* **21**, 1172–1182 (2015).
- [6] Ni, J. *et al.* Combination inhibition of PI3K and mTORC1 yields durable remissions in mice bearing orthotopic patient-derived xenografts of HER2-positive breast cancer brain metastases. *Nat. Med.* **22**, 723–726 (2016).
- [7] Wall, B. A. *et al.* Riluzole is a radio-sensitizing agent in an in vivo model of brain metastasis derived from GRM1 expressing human melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* **28**, 105–109 (2015).
- [8] Ding, L. *et al.* Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature* **464**, 999–1005 (2010).
- [9] Contreras-Zárate, M. J. *et al.* Development of Novel Patient-Derived Xenografts from Breast Cancer Brain Metastases. *Front. Oncol.* **7**, 252 (2017).
- [10] Sofroniew, M. V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci.* **32**, 638–647 (2009).
- [11] Xing, F. *et al.* Activation of the c-Met Pathway Mobilizes an Inflammatory Network in the Brain Microenvironment to Promote Brain Metastasis of Breast Cancer. *Cancer Res.* **76**, 4970–4980 (2016).
- [12] Xing, F. *et al.* Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain. *EMBO Mol. Med.* **5**, 384–396 (2013).
- [13] Seike, T. *et al.* Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment of brain metastasis. *Clin Exp Metastasis* **28**, 13–25 (2011).

- [14] Choy, C. *et al.* Cooperation of neurotrophin receptor TrkB and Her2 in breast cancer cells facilitates brain metastases. *Breast Cancer Res.* **19**, 51 (2017).
- [15] Lorger, M. & Felding-Habermann, B. Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis. *Am. J. Pathol.* **176**, 2958–2971 (2010).
- [16] Klein, A. *et al.* Astrocytes facilitate melanoma brain metastasis via secretion of IL-23. *J. Pathol.* **236**, 116–127 (2015).
- [17] Schwartz, H. *et al.* Incipient Melanoma Brain Metastases Instigate Astrogliosis and Neuroinflammation. *Cancer Res.* **76**, 4359–4371 (2016).
- [18] Lin, Q. *et al.* Reactive astrocytes protect melanoma cells from chemotherapy by sequestering intracellular calcium through gap junction communication channels. *Neoplasia* **12**, 748–754 (2010).
- [19] Kim, S.-J. *et al.* Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia* **13**, 286–298 (2011).
- [20] Chen, Q. *et al.* Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature* **533**, 493–498 (2016).
- [21] Zhang, L. *et al.* Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* **527**, 100–104 (2015).
- [22] Valiente, M. *et al.* Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell* **156**, 1002–1016 (2014).
- [23] Gril, B. *et al.* Pazopanib reveals a role for tumor cell B-Raf in the prevention of HER2+ breast cancer brain metastasis. *Clin. Cancer Res.* **17**, 142–153 (2011).
- [24] Priego, N. *et al.* STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis. *Nat. Med.* **24**, 1024–1035 (2018).
- [25] Wasilewski, D., Priego, N., Fustero-Torre, C. & Valiente, M. Reactive astrocytes in brain metastasis. *Front. Oncol.* **7**, 298 (2017).
- [26] Benner, E. J. *et al.* Protective astrogenesis from the SVZ niche after injury is controlled by Notch modulator Thbs4. *Nature* **497**, 369–373 (2013).

- [27] Zhang, Y. *et al.* Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron* **89**, 37–53 (2016).
- [28] Jones, L. M. *et al.* STAT3 Establishes an Immunosuppressive Microenvironment during the Early Stages of Breast Carcinogenesis to Promote Tumor Growth and Metastasis. *Cancer Res.* **76**, 1416–1428 (2016).
- [29] Wang, T. *et al.* Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat. Med.* **10**, 48–54 (2004).
- [30] Drukker, M. & Benvenisty, N. The immunogenicity of human embryonic stem-derived cells. *Trends Biotechnol.* **22**, 136–141 (2004).
- [31] Aurora, A. B. & Olson, E. N. Immune modulation of stem cells and regeneration. *Cell Stem Cell* **15**, 14–25 (2014).
- [32] Dubeykovskaya, Z. *et al.* Neural innervation stimulates splenic TFF2 to arrest myeloid cell expansion and cancer. *Nat. Commun.* **7**, 10517 (2016).
- [33] Thorne, M., Moore, C. S. & Robertson, G. S. Lack of TIMP-1 increases severity of experimental autoimmune encephalomyelitis: Effects of darbepoetin alfa on TIMP-1 null and wild-type mice. *J. Neuroimmunol.* **211**, 92–100 (2009).
- [34] Kaur, S. *et al.* CD47 signaling regulates the immunosuppressive activity of VEGF in T cells. *J. Immunol.* **193**, 3914–3924 (2014).
- [35] Ashraf, M. I. *et al.* Exogenous lipocalin 2 ameliorates acute rejection in a mouse model of renal transplantation. *Am. J. Transplant.* **16**, 808–820 (2016).
- [36] Leng, L. *et al.* MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J. Exp. Med.* **197**, 1467–1476 (2003).
- [37] Becker-Herman, S., Arie, G., Medvedovsky, H., Kerem, A. & Shachar, I. CD74 is a member of the regulated intramembrane proteolysis-processed protein family. *Mol. Biol. Cell* **16**, 5061–5069 (2005).
- [38] Gil-Yarom, N. *et al.* CD74 is a novel transcription regulator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **114**, 562–567 (2017).

- [39] Bowman, R. L. *et al.* Macrophage Ontogeny Underlies Differences in Tumor-Specific Education in Brain Malignancies. *Cell Rep.* **17**, 2445–2459 (2016).
- [40] Cho, Y. *et al.* Allosteric inhibition of macrophage migration inhibitory factor revealed by ibudilast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 11313–11318 (2010).
- [41] Cohen, S. *et al.* The cytokine midkine and its receptor RPTP $\zeta$  regulate B cell survival in a pathway induced by CD74. *J. Immunol.* **188**, 259–269 (2012).
- [42] Bosch-Barrera, J. *et al.* Response of brain metastasis from lung cancer patients to an oral nutraceutical product containing silibinin. *Oncotarget* **7**, 32006–32014 (2016).
- [43] Lee, Y., Park, H. R., Chun, H. J. & Lee, J. Silibinin prevents dopaminergic neuronal loss in a mouse model of Parkinson’s disease via mitochondrial stabilization. *J. Neurosci. Res.* **93**, 755–765 (2015).
- [44] Verdura, S. *et al.* Silibinin is a direct inhibitor of STAT3. *Food Chem. Toxicol.* **116**, 161–172 (2018).



# Catalizadores Enantioselectivos con el Metal como Única Fuente de Quiralidad

Ricardo Rodríguez Martínez

Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea–ISQCH

Universidad de Zaragoza–CSIC

Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, Spain

`riromar@unizar.es`

*Premio a la Investigación de la Academia 2018. Sección de Químicas*

## Abstract

The recent advances in asymmetric catalysis are based on a new class of chiral catalysts in which the octahedral metal center constitutes the exclusive source of chirality. The enantiopure complexes are synthetically accessible and configurationally stable. Moreover, the observed excellent level of chiral induction and its origin make appealing and more than promising the use of this type of complexes in a number of catalytic asymmetric processes.

## 1. Introducción

La síntesis de compuestos quirales enantiopuros es una tarea fundamental en la química actual con importantes implicaciones industriales<sup>1</sup> y académicas.<sup>2</sup> Es bien conocido que gran parte de las funciones biológicas se producen a través del reconocimiento molecular.<sup>3</sup> En muchas ocasiones, sólo uno de los dos enantiómeros de un compuesto puede interaccionar con un receptor biológico dando así la actividad biológica deseada.

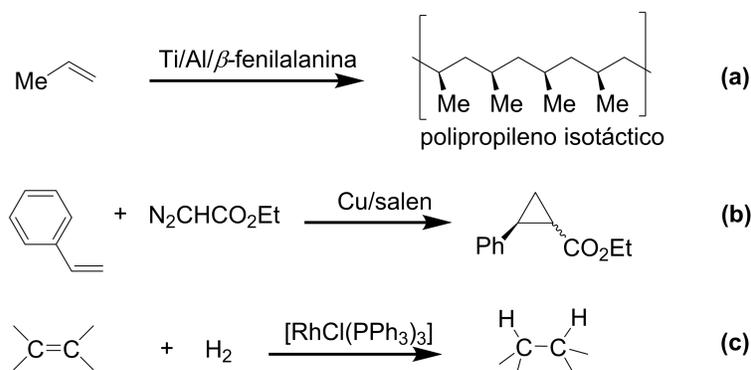
El conocimiento de que los dos enantiómeros de un compuesto quiral pueden tener actividades biológicas muy diferentes, se puso de manifiesto, por ejemplo, con el desastre que causó la talidomida en los años sesenta,<sup>4</sup> o el menos conocido del fármaco perhexilina.<sup>5</sup> Este fármaco fue utilizado en el tratamiento de arritmias cardiacas y, en los años ochenta, causó

decenas de muertes por acumulación del enantiómero que se metaboliza más lentamente. Estos hechos hacen cada vez más intensa la presión del mercado y de la normativa de las administraciones, tanto europea (Agencia Europea de Medicamentos, EMEA) como norteamericana (Food and Drug Administration, FDA), sobre industrias tales como la farmacéutica, la agroquímica o la de aromas y fragancias, para la preparación de compuestos homoquirales. En 2006, el 80 % de los medicamentos, con principios activos de bajo peso molecular, aprobados por la FDA eran quirales y, de ellos, el 75 % se comercializó en forma enantiopura.<sup>6a,b</sup> Además, según Global Industry Analysts (GIA), se prevé que, en el año 2020, el 95 % de los fármacos nuevos sean quirales.<sup>6c</sup>

La síntesis asimétrica proporciona los métodos necesarios para acceder a compuestos quirales enantioenriquecidos. En particular, la catálisis asimétrica, permite convertir sustratos proquirales en productos quirales mediante el empleo de catalizadores asimétricos. Con una pequeña cantidad de un catalizador quiral se pueden obtener grandes cantidades de materiales ópticamente activos, naturales o no, con una eficiencia en la multiplicación de la quiralidad, teóricamente infinita, que en la práctica puede ser muy elevada. Además, la ingeniería molecular que implican estos procesos supone un reto cuya solución satisfactoria requiere una combinación de habilidades sintéticas, conocimientos mecanicísticos e intuición química.

Dentro de las distintas aproximaciones para llevar a cabo la catálisis asimétrica (véase la biocatálisis<sup>3, 7</sup> y la organocatálisis<sup>8</sup>) una de las mejores se centra en el empleo de compuestos metálicos como catalizadores moleculares.<sup>9</sup> Mediante su empleo como catalizadores se han obtenido resultados espectaculares que los han situado entre los más activos, versátiles y selectivos. Además, el gran número de metales, con su diversa reactividad química, junto con las posibilidades de variación estructural de los ligandos orgánicos, virtualmente ilimitadas, proporciona a la catálisis asimétrica inmensas posibilidades. Por otra parte, estos catalizadores se han aplicado con éxito a procesos industriales que, en general, afectan a productos de la química fina, productos de alto valor añadido, manejados en tonelajes pequeños o medios. Actualmente, existen procesos bien implantados en las industrias farmacéutica y agroquímica.<sup>10</sup> Desde una perspectiva más académica, los esfuerzos están centrados en incorporar nuevas reacciones, desarrollar las ya establecidas y elucidar los mecanismos de los diferentes sistemas catalíticos implicados, de manera que el conocimiento de los modelos estereoquímicos propuestos nos permita predecir los resultados.

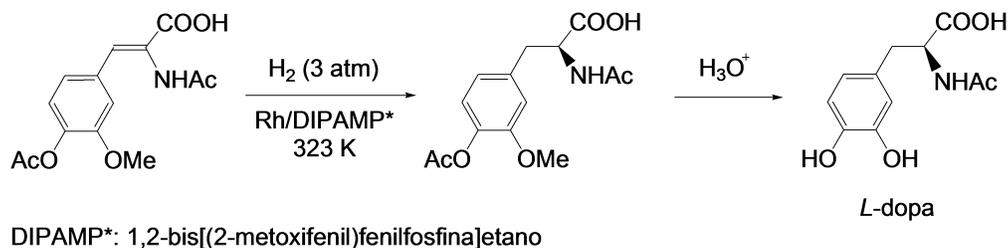
Los primeros procesos asimétricos catalizados por metales de transición se publicaron a principios de los años 60 del siglo pasado. Natta<sup>11</sup> (Esquema 1a) llevó a cabo la polimerización asimétrica de propileno empleando compuestos quirales de aluminio o titanio con  $\beta$ -fenilalanina. En 1966, Nozaki y Noyori describieron la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo (Esquema 1b) catalizada por complejos de cobre-salen, aunque con bajos excesos enantioméricos.<sup>12</sup> Sin embargo, se considera que el origen de la catálisis asimétrica se encuentra en la publicación que recoge los resultados obtenidos por Wilkinson y colaboradores sobre la hidrogenación de alquenos catalizada por el complejo de rodio  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (Esquema 1c).<sup>13</sup> Aunque se trata de un proceso no asimétrico, inspirados en él se llevaron a cabo los primeros trabajos de catálisis asimétrica de forma sistemática.<sup>14</sup>



Esquema 1: Primeros ejemplos de catálisis asimétrica por complejos de metales de transición

Un hito crucial en este área fue el desarrollo, en 1972 por el grupo de Knowles,<sup>15</sup> de un método para la síntesis industrial de *L*-dopa, un aminoácido eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En el Esquema 2 se recoge la etapa clave de su preparación que es la hidrogenación de un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , catalizada por un complejo de rodio con una difosfina quiral. Este logro supuso un ejemplo paradigmático de cómo un conocimiento básico cristalizó, en unos pocos años, en una aplicación comercial.

Durante los años siguientes se sucedió un desarrollo explosivo que, además de ampliar el tipo de sustratos y catalizadores en los procesos de hidrogenación asimétrica, fue incorporando una gran variedad de nuevos procesos orgánicos. Partiendo del principio de que a todo proceso orgánico que dé lugar a productos con algún elemento estereogénico se le puede aplicar una versión catalítica asimétrica, hoy en día son numerosos los tipos de reacciones

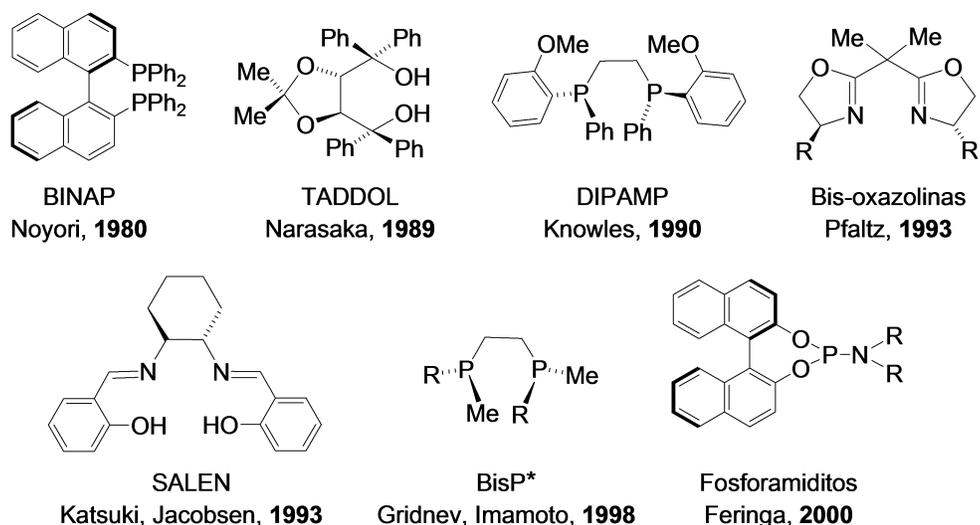


Esquema 2: Síntesis de *L*-dopa

orgánicas para los que se ha ensayado una versión catalítica enantioselectiva, si bien con niveles de éxito variables. La escala incluye desde procesos no ensayados o que distan mucho de producir resultados óptimos hasta sistemas “chemoenzimáticos”, calificativo empleado para poner de manifiesto que han alcanzado eficacia y selectividades comparables a las de los procesos enzimáticos biológicos. Es importante mencionar que el trabajo llevado a cabo en este área fue reconocido con la concesión del Premio Nobel de Química del año 2001 a tres de los pioneros en catálisis asimétrica: Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless y William S. Knowles.<sup>16</sup>

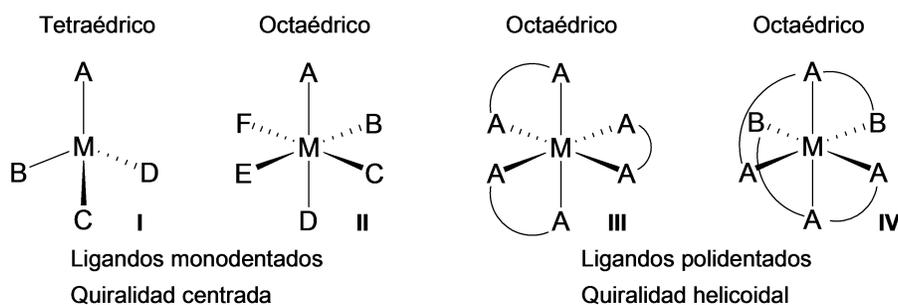
Con una amplia generalidad, la estrategia para sintetizar un catalizador metálico asimétrico consiste en rodear la esfera del metal con un ligando quiral enantiopuro que actuará como fuente de quiralidad. Estos ligandos pueden contener quiralidad centrada, plana y axial. De hecho, se ha sintetizado una gran cantidad de compuestos orgánicos enantiopuros con capacidad para coordinarse a metales. Como ejemplos relevantes, se recogen en el Esquema 3 algunos ligandos enantiopuros con diferentes grupos funcionales por su especial significación en diversos procesos catalíticos.<sup>17</sup>

Otra vía, prácticamente inexplorada, en el diseño de complejos catalíticamente activos es aquella en la que el átomo metálico, en sí mismo, es un centro quiral. En estos casos, aunque los ligandos no portan información quiral propia, la disposición de los mismos alrededor del metal dan lugar a complejos quirales. Werner, hace más de un siglo, propuso y constató por primera vez en 1911,<sup>18</sup> que complejos metálicos con entorno octaédrico o tetraédrico podrían disponerse en estructuras quirales. En el Esquema 4, se muestra cómo complejos con geometría tetraédrica **I** u octaédrica **II** con quiralidad centrada en el metal se pueden obtener utilizando ligandos monodentados no quirales. Asimismo, la disposición de ligandos polidentados no quirales alrededor del metal da lugar a complejos metálicos quirales **III** o **IV**, en donde la quiralidad resulta del sentido de giro de la hélice definida



Esquema 3: Algunos ligandos quirales relevantes

por los dos ligandos, a derechas ( $\Delta$ ) o a izquierdas ( $\Lambda$ ).<sup>19</sup>



Esquema 4: Geometrías y ligandos en complejos quirales

Como se ha comentado anteriormente, el inicio y desarrollo de la catálisis enantioselectiva tiene su origen en el diseño y síntesis de ligandos enantiopuros, principalmente provenientes de derivados de moléculas naturales. En este caso, el ligando enantiopuro es por tanto el que genera, a través de su coordinación al metal, el entorno asimétrico donde se lleva a cabo la reacción enantioselectiva. Sin embargo, desde una perspectiva conceptualmente diferente, resulta atractivo y novedoso afrontar el diseño de un entorno asimétrico alrededor de un centro metálico quiral. De este modo, se puede utilizar cualquier ligando aquiral con múltiples grupos funcionales, que se coordinará al metal según su plantilla

geométrica, tetraédrica u octaédrica. Además, la propia geometría del metal propiciará y dotará de rigidez al entorno asimétrico formado en el que se llevará a cabo la catálisis.

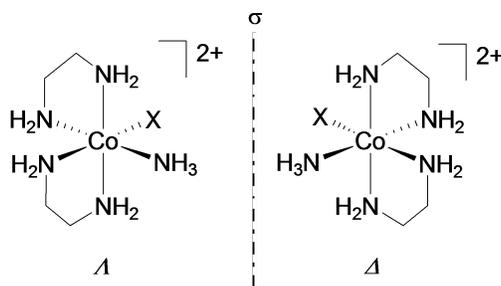
La escasez de ejemplos de catalizadores metálicos en los que el metal es el único centro estereogénico es debida a la dificultad de su obtención de forma enantiopura: i) hay que llevar a cabo con éxito una etapa de resolución óptica en el metal, lo que en muchas ocasiones es una tarea difícil y laboriosa, ii) la configuración en el metal tiene que ser estable a la vez que, simultáneamente, iii) en su esfera de coordinación deben existir posiciones de coordinación lábiles (al menos una) que sean accesibles a los reactivos catalíticos. Estos requerimientos hacen que el diseño y preparación de este tipo de catalizadores constituya un difícil reto.

## 2. Catalizadores octaédricos con quiralidad helicoidal

Hasta la fecha, los complejos prototipo con quiralidad exclusiva en el metal implican especies octaédricas de Co(III), Rh(III), Ir(III) y Ru(II) con ligandos aquirales bis quelato nitrógeno-nitrógeno o carbono-nitrógeno. La coordinación de dos ligandos quelato en especies octaédricas parece que proporciona a los complejos metálicos una estabilidad de la configuración del centro metálico que no se ve significativamente afectada ni a lo largo del proceso de resolución ni en su actuación como catalizadores.

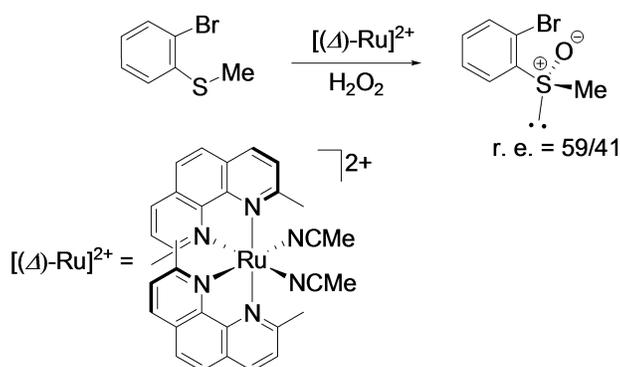
La primera resolución de un complejo metálico quiral de este tipo en sus dos enantiómeros lambda ( $\Lambda$ ) y delta ( $\Delta$ ), según si el sentido de giro de la hélice que describen los ligandos quelato sea hacia la izquierda o hacia la derecha respectivamente, fue publicada por Werner en 1911. En el complejo que se resolvió, el centro metálico es un átomo de Co(III) y los dos ligandos quelato son etilendiamina.<sup>18</sup> Un grupo amino y un anión halogenuro ( $X^- = Cl^-, Br^-$ ) completan la esfera de coordinación del metal (Esquema 5). La resolución se llevó a cabo mediante una reacción de precipitación con la sal quiral 3-bromo-9-canforsulfonato de plata y, la distinta solubilidad en el medio de reacción de los diastereómeros formados permitió su separación física por filtración.

Sin embargo, la aplicación de complejos metálicos enantiopuros con ligandos no quirales como catalizadores en procesos asimétricos no se produjo hasta casi 100 años más tarde. En el año 2003, Fontecave y colaboradores<sup>20</sup> resolvieron el compuesto de rutenio  $[Ru(dmp)_2(MeCN)_2]^{2+}$ , donde dmp es el ligando bidentado aquiral 2,3-dimetil-1,10-fenantrolina. Para la separación de los enantiómeros  $\Lambda$  y  $\Delta$  se utilizó el anión quiral ( $\Lambda$ )-



Esquema 5: Complejo metálico octaédrico resuelto por Werner en 1911

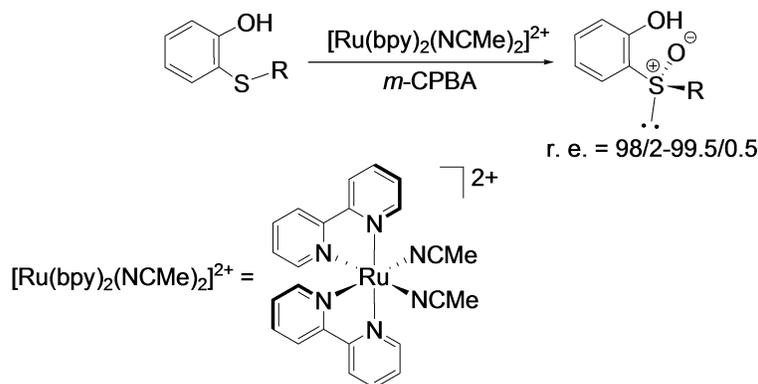
Trisphat. La precipitación selectiva de uno de los dos diastereómeros formados permitió la obtención del complejo metálico en forma enantiopura. Para comprobar la efectividad de la resolución, utilizaron sales del isómero ( $\Delta$ )-Ru en la reacción catalítica de oxidación de derivados de tioéteres que, en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dan lugar a la formación de sulfóxidos quirales (Esquema 6). La mejor relación enantiomérica, 59/41, se alcanzó cuando el sustrato azufrado de partida era 2-bromotioanisol. A pesar de los bajos valores de enantioselectividad obtenidos, este ejemplo demuestra por primera vez que la “información” quiral alrededor de un centro metálico con ligandos aquirales puede ser catalíticamente transferida a los productos de un proceso orgánico.



Esquema 6: Oxidación enantioselectiva de 2-bromotioanisol

Más recientemente, en el año 2015, Ye y colaboradores<sup>21</sup> también emplearon esta estrategia en la obtención de sulfóxidos quirales (Esquema 7). En este caso, un tioéter proquiral se coordina al átomo de rutenio del precursor catalítico  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (bpy = 2,2'-bipiridina) preparado de forma enantiopura a partir de los complejos

$[(\Lambda/\Delta)\text{-Ru}(\text{bpy})_2(\text{Py})_2][(\text{L}/\text{D})\text{-tartrato}]$ .<sup>22</sup> La posterior oxidación enantioselectiva con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) genera el correspondiente sulfóxido quiral que, en disoluciones de acetonitrilo que contienen ácido trifluoroacético, es liberado de la esfera de coordinación regenerando el catalizador. Con este método se obtuvieron relaciones enantioméricas entre 98/2 y 99,5/0,5. Además, se comprobó que la configuración del metal permanecía inalterada a lo largo de todo el proceso y que el complejo de rutenio podía reutilizarse con similar eficacia.

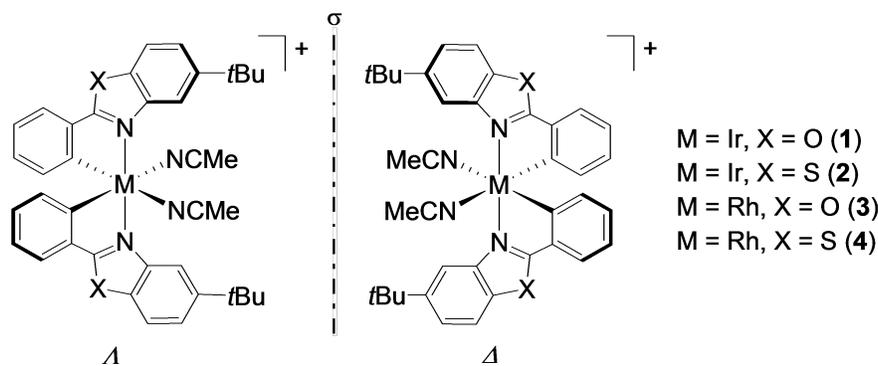


Esquema 7: Oxidación enantioselectiva de tioéteres

## 2.1 Catalizadores de iridio(III) y rodio(III) quirales

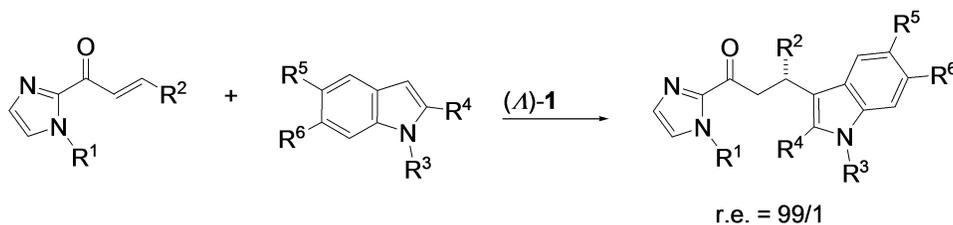
El primer estudio sistemático y programado sobre catalizadores en los que el metal es la fuente de quiralidad es llevado a cabo por Meggers y colaboradores. Este estudio, principalmente, se basa en la preparación complejos de Rh(III) e Ir(III) ciclometalados con geometría octaédrica, en el que dos ligandos bidentados monoaniónicos ( $\text{C}^{\wedge}\text{N}$ ) ocupan cuatro de las seis posiciones de coordinación del átomo metálico (Esquema 8). Debido a una fuerte preferencia por una configuración nitrógeno *trans* a nitrógeno, los ligandos ciclometalados se unen al núcleo metálico con una perfecta selectividad dando lugar a metalaciclos de cinco miembros que conferirán de una gran estabilidad al complejo metálico.<sup>23</sup>

En Febrero de 2014, Meggers comunicó la resolución del compuesto **1**, que contiene dos ligandos quelato 5-*tert*-butil-2-fenilbenzoxazol (Esquema 8), empleando saliciloxazolinas como auxiliar quiral.<sup>24</sup> En este trabajo, los autores demostraron que las dos moléculas de



Esquema 8: Compuestos de iridio y rodio con ligandos acetonitrilo lábiles

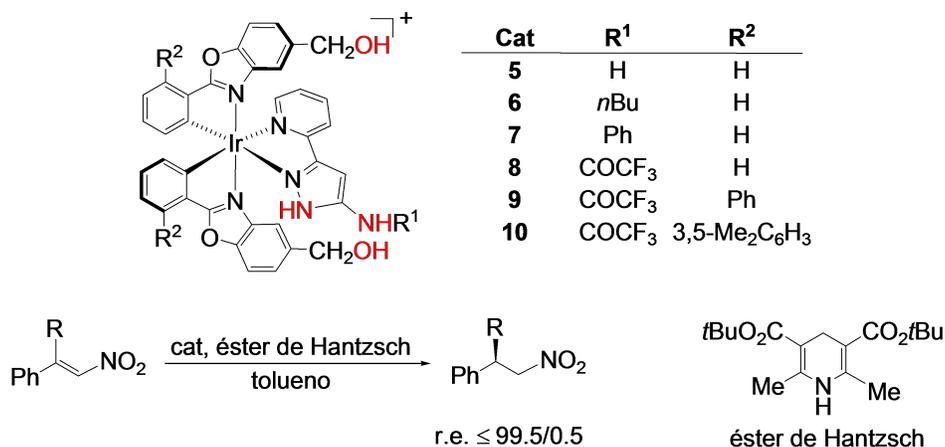
acetonitrilo presentes en el complejo **1** pueden ser sustituidas por 2-acilimidazoles  $\alpha, \beta$ -insaturados, como primer paso de la reacción catalítica de Friedel-Crafts de indoles que se muestra en el Esquema 9. Con cargas de catalizador entre 0.25 y 2.0 mol %, se obtienen rendimientos del 75-99 % y se alcanzan relaciones enantioméricas entre 95/5 y 99/1 en los productos.



Esquema 9: Reacción de Friedel-Crafts catalizada por (A)-1

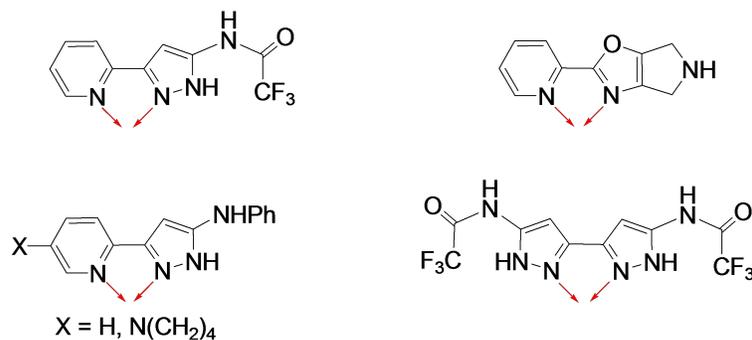
Como continuación de este trabajo, se resolvieron e incorporaron como precursores catalíticos, el compuesto de iridio **2**, en el que los grupos fenilbenzoxazol de **1** se han sustituido por grupos fenilbenzotiazol,<sup>25a</sup> y los dos complejos homólogos de rodio **3**<sup>25b</sup> y **4**<sup>25c</sup> (Esquema 8). Asimismo, se amplió esta familia de compuestos enantiopuros preparando y resolviendo complejos bis-acetonitrilo de Rh(III) e Ir(III) con ligandos quelato C<sup>^</sup>N derivados de los anteriores mediante la incorporación de distintos sustituyentes.<sup>26</sup>

Paralelamente, Meggers y Gong comunicaron la resolución estereoquímica de un grupo de compuestos de Ir(III) relacionados con los compuestos anteriores.<sup>27</sup> Los nuevos complejos, actuando como ácidos de Brønsted, son capaces de catalizar la transferencia de hidrógeno desde el éster de Hantzsch a nitroalquenos y, en condiciones suaves (293 K), con



Esquema 10: Compuestos de iridio ácidos de Brønsted

cargas de catalizador bajas ( $\leq 0.1$  mol %), alcanzan relaciones enantioméricas superiores a 99,5/0,5 (Esquema 10). Se trata de complejos saturados, sin vacantes de coordinación, por lo que su actuación catalítica como ácidos de Lewis está muy dificultada. Sin embargo, en la segunda esfera de coordinación del metal, disponen de cuatro protones (dos grupos NH y dos grupos OH) con acidez suficiente para activar electrófilos mediante interacciones del tipo de enlace de hidrógeno. Con estos compuestos como referencia, Meggers *et al.* diseñaron nuevos complejos de rodio e iridio con configuración  $\Lambda$  o  $\Delta$  que incorporan un ligando quelato adicional N<sup>N</sup> con grupos funcionales NH en su estructura (Esquema 11). La presencia de estos últimos posibilita la actuación de estos complejos como catalizadores ácido de Brønsted enantioselectivos.



Esquema 11: Ligandos quelato con grupos NH

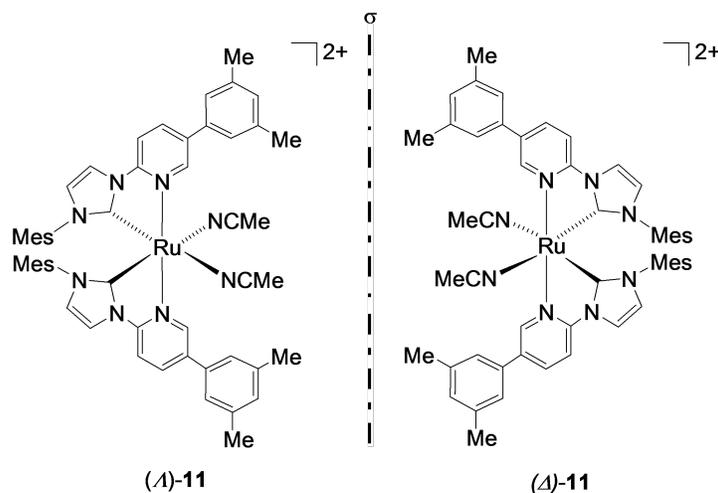
De los dos trabajos pioneros a los que nos acabamos de referir, el primero de ellos describe la resolución del complejo de iridio **1** (Esquema 8) y su aplicación como catalizador ácido de Lewis,<sup>24</sup> mientras que el segundo reporta la preparación y resolución de la familia de ácidos de Brønsted **5-10** (Esquema 10) y su eficiencia como catalizadores en reacciones de transferencia de hidrógeno enantioselectiva.<sup>27</sup> Estos dos trabajos, junto con sus extensiones a rodio y a otros ligandos relacionados, inauguran una nueva etapa en catálisis asimétrica en la que se demuestra la extraordinaria eficiencia que en la transferencia de quiralidad puede desempeñar un complejo metálico en el que la fuente de quiralidad reside exclusivamente en el metal, con todos los ligandos de su esfera de coordinación aquirales.

Entre otros procesos, estos catalizadores se han aplicado con éxito en alquilaciones de Friedel-Crafts,<sup>24,25c,28</sup> adiciones de Michael,<sup>25c,28,29a,ba</sup> diversas reacciones de cicloadición,<sup>30</sup> alquilaciones de diferentes sustratos,<sup>26b</sup> reacciones de alquilación,<sup>25a,31</sup>  $\alpha$ -fluoración de 2-acilimidazoles,<sup>32</sup>  $\alpha$ -aminaciones,<sup>25c,31c,33</sup> o reacciones de tres componentes.<sup>34</sup> Aunque la mayor parte de los trabajos corresponden a los grupos de Meggers y Gong, se incluyen también tres aportaciones recientes de Kang y colaboradores.<sup>29</sup> Se pueden distinguir dos tipos de reacciones dependiendo de si en el proceso catalítico, junto con la actuación del catalizador como ácido de Lewis, se incorpora o no un ciclo fotoquímico. En general, cuando en la actuación catalítica la misión del catalizador es actuar exclusivamente como ácido de Lewis, los compuestos de rodio dan lugar a mejores resultados que los de iridio, tanto en actividad como en selectividad. Sin embargo, los complejos de iridio ofrecen la ventaja de ser activos en procesos fotoquímicos en los que el catalizador metálico actúa, a la vez, como centro de Lewis y sensibilizador fotoquímico a la luz visible.<sup>25a,35</sup> Para mediar en este último tipo de procesos, los catalizadores de rodio necesitan usualmente la incorporación de un centro fotorredox activo externo.

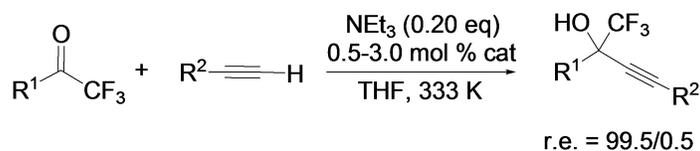
## 2.2 Catalizadores de rutenio(II) quirales

Todas las reacciones catalíticas que se han reseñado son mediadas por un grupo de catalizadores de rodio o iridio con quiralidad en el metal. Muy recientemente, Meggers *et al.* han incorporado compuestos octaédricos de Ru(II) a este grupo. En concreto, se trata de complejos de rutenio(II) (Esquema 12) en los que dos ligandos carbeneo *N*-heterocíclico con un sustituyente 2-piridilo en uno de los nitrógenos se encuentran coordinados al centro metálico. La mezcla racémica del compuesto **11** se ha resuelto empleando saliciloxazolina

como auxiliar quiral.<sup>36</sup>



Esquema 12: Complejos piridil carbeno de Ru(II) **11**



Esquema 13: Alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas

El complejo de rutenio **11** es un catalizador eficiente para la alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas (Esquema 13). Con cargas de catalizador entre 0.5 y 3.0 mol %, en THF a 333 K y en presencia de 0.2 equivalentes de NEt<sub>3</sub>, se alcanzan conversiones entre 66 y 99 %, con relaciones enantioméricas entre 98/2 y 99,5/0,5, para una amplia variedad de sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

### 2.3 Origen de la enantioselectividad

Los impresionantes resultados en estereoselectividad que ha proporcionado la aplicación de los catalizadores empleados por los grupos de Meggers y Gong se deben, sin duda, a las excelentes propiedades stereoelectrónicas que este tipo de compuestos aporta a los procesos catalíticos. En cuanto a las propiedades electrónicas, se han encontrado interacciones CH $\cdots$  $\pi$  entre enlaces CH y anillos aromáticos o interacciones  $\pi\cdots\pi$  entre dos anillos aromáticos,

pero se trata de características particulares que solo se pueden dar entre determinados catalizadores y sustratos. Sin embargo, son más generales algunas características estéricas que se pueden visualizar a partir de datos estructurales obtenidos por difracción de rayos-X sobre monocristales. Estas peculiaridades estéricas afectan a intermedios involucrados en los procesos catalíticos y juegan un papel clave en los resultados estereoquímicos de la catálisis.

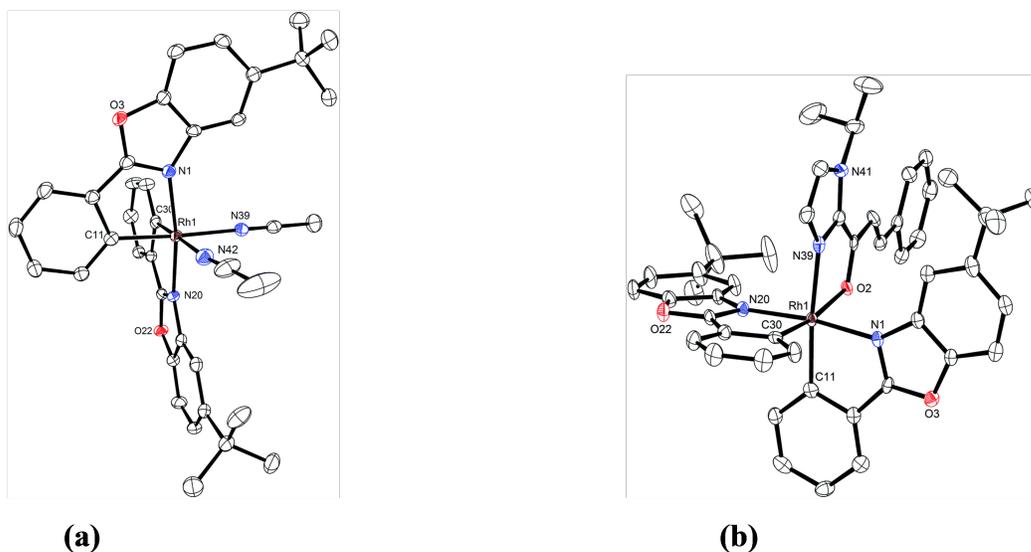


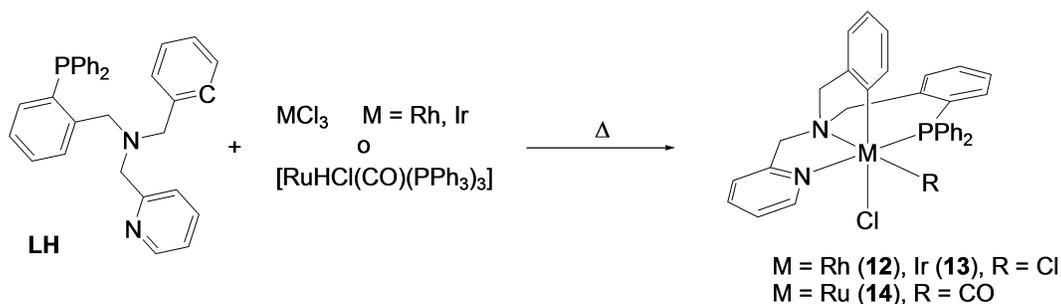
Figura 1: Estructuras moleculares: (a) Cation del precursor catalítico ( $\Delta$ )-3 y (b) Cation catalizador-sustrato derivado del mismo

En la Figura 1a se muestra la estructura molecular del catión del precursor catalítico de rodio  $\Delta$ -3.<sup>25c</sup> Se puede apreciar cómo el impedimento estérico de los dos ligandos quelato está localizado sobre cada uno de los dos ejes metal-acetonitrilo. Por lo tanto, cuando un sustrato catalítico no simétrico sustituya a ligandos acetonitrilo (Figura 1b), una de sus enantiocaras quedará menos accesible a la interacción de otros reactivos.

### 3. Catalizadores octaédricos con quiralidad centrada en el metal

En 2017, nuestro grupo de investigación comunicó el primer sistema catalítico metálico en el que, empleando exclusivamente ligandos aquirales, el complejo octaédrico tiene quira-

lidad centrada en el metal. Para abordar el control estereoquímico de las seis posiciones de coordinación del metal, llevamos a cabo la preparación selectiva de un nuevo tipo de complejos octaédricos quirales de rodio(III), iridio(III)<sup>37</sup> y rutenio(II)<sup>38</sup> que contienen un ligando tetradentado tripodal y dos ligandos cloruro (ligandos cloruro y carbonilo en el caso de rutenio) (Esquema 14). Los átomos de coordinación del ligando tetradentado son dos átomos de nitrógeno, uno de la amina terciaria y el otro de la piridina, un átomo de fósforo proveniente del grupo arilfosfina y un carbono del grupo arilo ciclotetralado. Una vez coordinado, las dos posiciones de coordinación restantes se dispondrán mutuamente en *cis*. La ruta sintética es altamente selectiva: sólo se detecta y se aísla un único isómero en el que el fósforo y el átomo de nitrógeno piridínico están mutuamente *trans*. Además, las características del metal y de coordinación de estos ligandos garantizan una alta estabilidad configuracional en el complejo.



Esquema 14: Síntesis de complejos quirales

El estudio de las estructuras moleculares de los compuestos ciclotetralados revela una acusada asimetría entre los dos semiespacios que se encuentran por encima y por debajo del triángulo que virtualmente describen el metal y los dos ligandos cloruro, que indica su potencial como precursores catalíticos enantioselectivos (Figura 2). Además, la asimetría de las dos posiciones de coordinación ocupadas por los átomos de cloro hace pensar que cada una de las dos posiciones de coordinación podría tener un comportamiento químico diferente durante los procesos catalíticos.

Este comportamiento químico diferente se pone de manifiesto en la preparación selectiva de complejos solvatados de estequiometría  $[MCl(\kappa_4C, N, N', P-L)(sol)][SbF_6]_n$  en los que se ha comprobado que la influencia y el efecto *trans* juegan un papel fundamental en la reactividad encontrada.<sup>39</sup> Se ha podido constatar que, a partir del complejo dicloruro **12**,

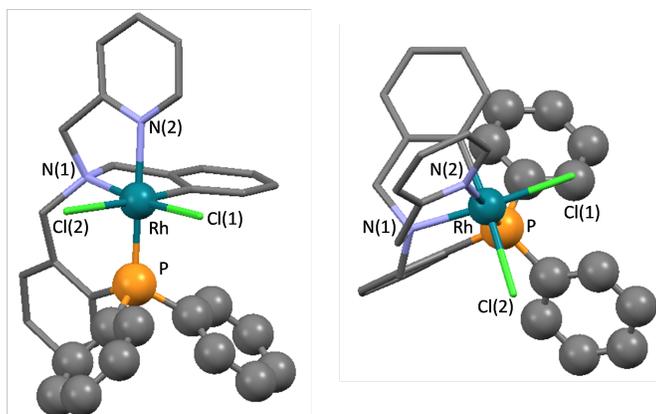
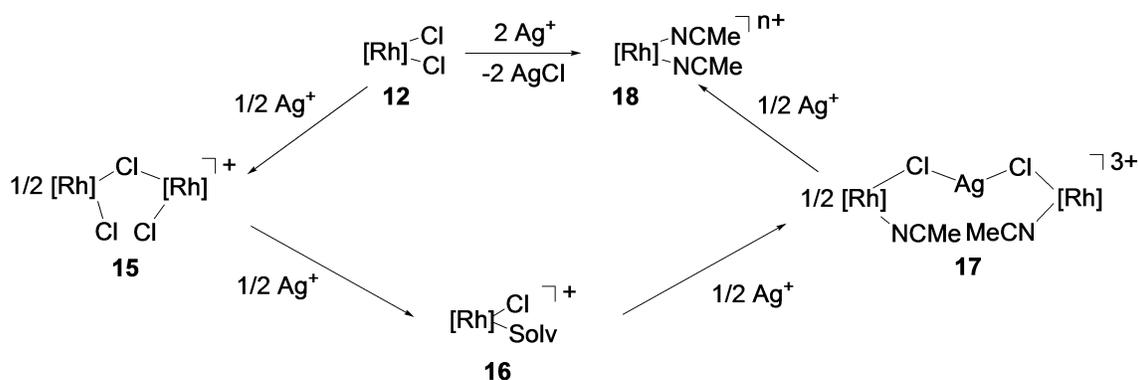


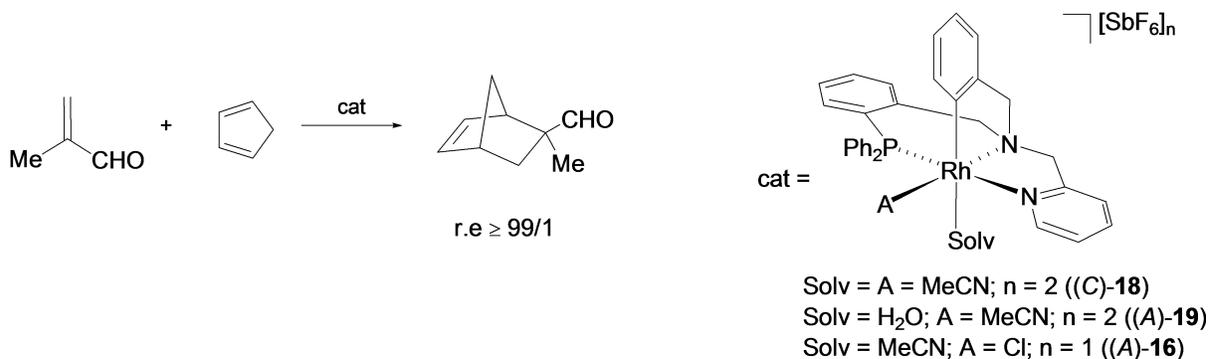
Figura 2: Vistas del complejo **12**

complejos polinucleares **15** y **17** como los mostrados en el Esquema 15 se forman con perfecto reconocimiento quiral por adición de la correspondiente cantidad de sal de plata.



Esquema 15: Rutas sintéticas para la preparación de los complejos solvatados a partir del complejo dicloruro **12**.  $[\text{Rh}] = \text{Rh}(\kappa_4\text{C}, \text{N}, \text{N}', \text{P-L})$

Después, de una resolución óptica satisfactoria del complejo racémico de rodio empleando (*S*)-2-fenilglicina, los complejos enantiopuros se emplean como catalizadores en la reacción de Diels-Alder entre metacroleína y ciclopentadieno (Esquema 16),<sup>40</sup> las relaciones enantioméricas observadas en los productos (hasta  $\geq 99/1$ ) demuestran, claramente, que, bajo condiciones catalíticas, se puede alcanzar una muy elevada inducción asimétrica.



Esquema 16: Reacción de Diels-Alder entre metacroleína y ciclopentadieno catalizada por los complejos de rodio quirales

### 3.1 Origen de la enantioselectividad

Los excelentes resultados en enantioselectividad obtenidos para este sistema catalítico se deben, principalmente, a sus propiedades stereoelectrónicas, en concreto, los datos experimentales obtenidos mediante RMN, rayos-X y cálculos DFT realizados, revelan que una de las enantiocaras de la metacroleína coordinada está apantallada por el grupo difenilfosfina mientras que la otra permanece accesible. Por tanto, el ataque del ciclopentadieno ocurrirá, preferentemente, por la enantiocara menos impedida dando lugar, de esta manera, a la formación de productos con excelentes relaciones enantioméricas. En la Figura 3 se muestra

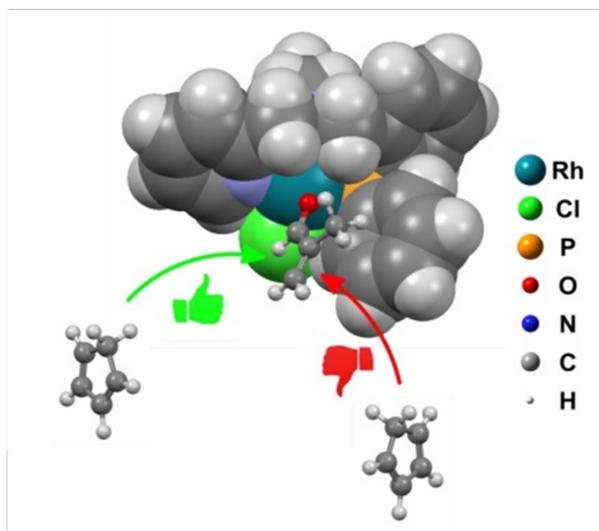


Figura 3: Modelo molecular de la reacción entre metacroleína y ciclopentadieno catalizada por el complejo (A)-16 en el que se aprecia el origen de la enantioselectividad

la estructura molecular calculada del complejo catalítico (A)-16. Se puede observar cómo

el impedimento estérico de los grupos fenilo del ligando fosfina se proyecta paralelamente al plano formado por el  $\text{Rh}-\text{Cl}-\text{O}_{\text{metacroleína}}$  que bloquea una enantiocara de la metacroleína coordinada al metal.

#### 4. Conclusiones

La reciente exploración en el uso de catalizadores quirales con el metal como única fuente de quiralidad muestra gran potencial en procesos catalíticos estereoselectivos. Las reacciones asimétricas, aquí resumidas, catalizadas por los complejos de iridio, rodio y rutenio quirales proporcionan la demostración más convincente de la idoneidad de esta estrategia. Los catalizadores con el metal como única fuente de quiralidad son estructuralmente bastante simples, ya que solo contienen ligandos aquirales. Los complejos son sintéticamente accesibles en forma enantioméricamente pura y son estables configuracionalmente a temperaturas relativamente elevadas. Además, debido a un diseño más intuitivo del entorno quiral y a sus particulares propiedades estructurales, los complejos proporcionan excelentes inducciones asimétricas para una gran variedad de transformaciones. Estos catalizadores pueden ser complementarios a los tradicionales y para su desarrollo es necesario implementar métodos altamente efectivos para resolverlos ópticamente y trasladar los diseños conocidos, o no, a fragmentos metálicos diferentes.

#### Agradecimientos

Quiero agradecer a los Profesores de Investigación Daniel Carmona y Fernando Lahoz y a los Catedráticos M<sup>a</sup> Pilar Lamata y Luis A. Oro por incentivar me personalmente y químicamente durante mi Carrera Investigadora. También agradezco, a todos los componentes del Grupo de Investigación Catálisis Homogénea Enantioselectiva, especialmente a la Doctora María Carmona cuya Tesis Doctoral está relacionada directamente con la temática de este manuscrito. Finalmente agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad la concesión del proyecto CTQ2015-66079-P y de la beca RYC-2013-13800 dentro del programa Ramón y Cajal y al Gobierno de Aragón por el proyecto E05-17R.

## 5. Referencias

- [1] (a) *Chirality in Industry*; A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1995. (b) *Chirality in Industry II*; A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1997. (c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; H. U. Blaser, E. Schmidt, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (d) *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*; P. C. Chiusoli, P. M. Maitlis, Eds.; RSC: Cambridge, 2006.
- [2] (a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; R. Noyori, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1994. (b) *Stereochemistry of Organic Compounds*; E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1994. (c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Vol 1-3, New York, 1999; Suppl. 1 y 2, Springer: New York, 2004. (d) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; VCH: Weinheim, Germany, 2000. (e) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; K. Mikami, M. Lautens, Eds.; John Wiley and Sons: Hoboken, 2007.
- [3] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*; K. Drauz, H. Waldman, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2<sup>a</sup> Ed., 2002.
- [4] S. Fabro, R. L. Smith, R. T. Williams, *Nature* **1967**, *215*, 296-296.
- [5] F. Lhermitte, M. Fordeou, F. Chedru, J. Mollecourt, *BMJ* **1976**, *1*, 1256-1256.
- [6] (a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *85*, 17-30. (b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 17-27. (c) *Global Industry Analysts, Inc.*, nota de prensa, **2012**.
- [7] (a) "Bio-Organometallic Chemistry", en *Organometallic Chemistry and Catalysis*; D. Astruc, Ed.; Springer: Berlin, 2007. (b) *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*; V. Gotor, I. Alfonso, E. García-Urdiales, Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, 2008.
- [8] (a) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005. (b) *Enantioselective Organocatalysis*; P. I. Daiko, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007. (c) Volumen monográfico especial; "Organocatalysis"; Ed: B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5443. (d) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.
- [9] a) *Fundamentals of Molecular Catalysis*; H. Kurosawa, A. Yamamoto, Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2003. (b) *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; P. W. N. M. Leeuwen,

- Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004. (c) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> Ed.; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (d) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; R. H. Crabtree, M. P. Mingo, Eds.; Elsevier: Vol 9-11, 2007. (e) *Organometallic Chemistry and Catalysis*; D. Astruc, Ed.; Springer: Berlin, 2007.
- [10] H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240-1250.
- [11] G. Natta, M. Farina, M. Peraldo, G. Bressan, *Makromol. Chem.* **1961**, *43*, 68-75.
- [12] H. Nozaki, S. Moruuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *22*, 5239-5243.
- [13] (a) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine Wilkinson G., *Chem. Commun.* **1965**, 131. (b) Osborn J. A.; Jardine F. H.; Young J. F., G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- [14] (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445-1446. (b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-943. (c) H. B. Kagan, Dang-Tuan-Phat, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-481. (d) H. B. Kagan, Dang-Tuan-Phat, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433. (e) J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1301-1303.
- [15] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
- [16] (a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (b) K B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032. (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- [17] (a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693. (b) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5348-5355.
- [18] A. Werner, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 1887-1898.
- [19] Para la nomenclatura de los centros octaédricos ver: N. G. Connelly, T. Dumhus, R. H. Hartshorn, A. T. Hutton, *Nomenclature of Inorganic Chemistry, IUPAC Recommendations*, Ed.: RSC Publishing, Cambridge, 2005, Cap. IR-9.3.4.8.
- [20] M. Chavarot, S. Ménage, O. Hamelin, F. Charnay, J. Pécaut, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4810-4816.
- [21] Z.-Z. Li, A.-H. Wen, S.-Y. Yao, B.-H. Ye, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 2726-2733.
- [22] X. Hua, A. von Zelewsky, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5791-5797.

- [23] S. Huo, J. C. Deaton, M. Rajeswaran, W. C. Lenhart, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3155-3157.
- [24] H.-H. Huo, C. Fu, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2990-2993.
- [25] (a) H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* **2014**, *515*, 100-103. (b) J. Ma, X. Shen, K. Harms, E. Meggers, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8320-8323. (c) C. Wang, L.-A. Chen, H. Huo, X. Shen, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1094-1100.
- [26] (a) T. Cruchter, M. G. Medvedev, X. Shen, T. Mietke, K. Harms, M. Marsch, E. Meggers, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5151-5162. (b) S. Luo, X. Zhang, Y. Zheng, K. Harms, L. Zhang, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8995-9005. (c) Z. Zhou, Y. Li, L. Gong, E. Meggers, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 222-225.
- [27] L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10598-10601.
- [28] X. Shen, H. Huo, C. Wang, B. Zhang, K. Harms, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9720-9726.
- [29] (a) S.-W. Li, Q. Wan, Q. Kang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1312-1315. (b) S.-W. Li, J. Gong, Q. Kang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1350-1353. (c) G. K. Thota, G.-J. Sun, T. Deng, Y. Li, Q. Kang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1094-1098.
- [30] (a) Y. Huang, L. Song, L. Gong, E. Meggers, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2738-2743. (b) X. Huang, T. R. Quinn, K. Harms, R. D. Webster, L. Zhang, O. Wiest, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9120-9123.
- [31] (a) C. Wang, Y. Zheng, H. Huo, P. Röse, L. Zhang, K. Harms, G. Hilt, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7355-7359. (b) J. Gong, K. Li, S. Qurban, Q. Kang, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 1225-1235. (c) X. Huang, R. D. Webster, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636-12642.
- [32] G.-Q. Xu, H. Liang, J. Fang, Z.-L. Jia, J.-Q. Chen, P.-F. Xu, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3355-3358.
- [33] X. Shen, K. Harms, M. Marsch, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9102-9105.
- [34] (a) L. Feng, X. Dai, E. Meggers, L. Gong, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 963-967. (b) J. Ma, X. Xie, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 259-265.

- [35] (a) X. Huang, X. Li, X. Xie, R. Riedel, E. Meggers, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 2245. (b) J. Ma, J. Lin, L. Zhao, K. Harms, M. Marsch, X. Xie, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11193-11197. (c) N. Hu, H. Jung, Y. Zheng, J. Lee, L. Zhang, Z. Ullah, X. Xie, K. Harms, M.-H. Baik, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6242-6246. (d) X. Huang, J. Lin, T. Shen, K. Harms, M. Marchini, P. Ceroni, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5454-5458. (e) J. Ma, X. Zhang, X. Huang, S. Luo, E. Meggers, *Nat. Protocols* **2018**, *13*, 605-632.
- [36] Y. Zheng, Y. Tan, K. Harms, M. Marsch, R. Riedel, L. Zhang, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4322-4325.
- [37] M. Carmona, R. Rodríguez, I. Méndez, V. Passarelli, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 7332-7350.
- [38] J. Téllez, I. Méndez, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Organometallics* **2018**, *37*, 3450-3464.
- [39] M. Carmona, L. Tejedor, R. Rodríguez, Vincenzo Passarelli, Fernando J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14532-14546.
- [40] M. Carmona, R. Rodríguez, V. Passarelli, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 912-915.



## Ecuaciones diferenciales en farmacocinética

Miguel Andériz López

Real Academia de Medicina de Zaragoza

miguel.anderiz@gmail.com

### JUSTIFICACIÓN

Vamos disponiendo de nuevos textos de Farmacocinética, no demasiados por cierto, pero las ecuaciones diferenciales, que constituyen una parte importante de la solución de problemas básicos en esta rama de la ciencia, en general no figuran en ellos con la claridad y la precisión que deberían presentar, pese a la asesoría de expertos en ciencias matemáticas.

Hace algún tiempo que andamos buscando una oportunidad para exponer nuestro punto de vista sobre este tema. Como de costumbre, queremos hacerlo de manera que el profesional de las Ciencias de la Salud motivado en estas cuestiones lo comprenda, pero también que nuestra exposición sea conforme a los actuales conocimientos matemáticos. Por estas razones, aun en detrimento del rigor matemático, en este artículo sustituiremos demostraciones por “comprobaciones” que pueden servir de contraejemplos. Ese será también el motivo de las aisladas insistencias y repeticiones que en algunos puntos aparecerán. Aceptaremos sugerencias que nos ayuden a mejorar ambos aspectos.

Puede ser importante, para la buena comprensión de este Artículo, el conocimiento de otras dos publicaciones que le preceden. El autor las proporcionará gratuitamente por vía electrónica a quienes se las pidan. Son las que figuran en la Notas 2 y 3 a pie de página. Los procedimientos que en ellas se exponen se citan con cierta frecuencia en las líneas que siguen.

De acuerdo con lo dicho, nos vamos a referir a los modelos mono y bicompartimentales, en condiciones de administración de los medicamentos por vía intravascular “en bolus” y por vía extravascular. No trataremos de perfusiones continuas ni de dosis reiteradas, ni de otras cuestiones que harían casi interminable nuestro trabajo.

## PLANTEAMIENTO DE ECUACIONES

Sin entrar en conceptos matemáticos, conviene formular algunas reflexiones sobre la manera de confeccionar las ecuaciones diferenciales cuya resolución permitirá dar respuesta a los problemas básicos de la farmacocinética. Decimos ecuaciones *diferenciales* y no ecuaciones *en diferencias*, adecuadas éstas para procesos discretos, ya que en farmacocinética tratamos con procesos continuos en el tiempo y sus variaciones son igualmente continuas.

Ante todo hay que señalar que estas ecuaciones han de presentarse de forma explícita, es decir que el primer miembro de la igualdad ha de tener la forma de  $\frac{dy}{dx}$ , siendo el numerador de la fracción la expresión diferencial de una variable dependiente y el denominador expresión de la variable independiente.

En el tema que nos ocupa, la variable independiente suele ser el tiempo, bien sea en horas o en minutos, y que designaremos como  $x$  o como  $t$ , mientras que la variable dependiente puede ser una **cantidad** determinada de medicamento que designaremos como  $Q$ , o una medida de la **concentración** del mismo, designada como  $C$ . Las cantidades vienen expresadas por lo común en gramos o en miligramos, y las concentraciones en gramos o miligramos por litro, si bien reconocemos que hay otras formas de expresarlas.

En los modelos monocompartimentales es suficiente con una ecuación diferencial para solucionar el problema, bien sea referente a la cantidad, bien a la concentración. En los modelos bicompartimentales, donde se cuenta con un compartimiento central y otro periférico, el correcto planteamiento exige dos ecuaciones simultáneas, o sea un sistema de ecuaciones diferenciales, una relativa al compartimiento central y otra al periférico, habiendo por consiguiente dos incógnitas en este último tipo de ecuaciones (sistema de ecuaciones).

Al estructurar una ecuación diferencial hay que tener en cuenta el orden de cinética que siguen las variables que entran en ella. No es lo mismo una de orden uno que otra de Michaelis-Menten. Un planteamiento lineal puede dar lugar a una solución exponencial, debido a que la resolución de este tipo de ecuaciones hace “ganar en categoría” a las variables objeto de ellas. Por ejemplo, la absorción de medicamentos administrados por vía extravasal (inyectables extravasculares sobre todo, vía digestiva, etc) no suele ser de orden uno sino superior. Al ir desarrollando casos concretos iremos indicando estas peculiaridades.

Una herramienta, imprescindible hoy día para el manejo de ecuaciones diferenciales en nuestro medio, es el empleo de métodos numéricos. De ellos, el que utilizamos en el campo del que estamos tratando es el debido a los matemáticos alemanes C. Runge y M.W. Kutta, con la ventaja de que es perfectamente programable. Al igual que los procedimientos de

integración numérica, estos métodos no requieren la resolución previa de las ecuaciones, si bien los no profesionales de la matemática deberán asesorarse sobre los mismos antes de aceptar sus resultados. El primer miembro en las ecuaciones que hayan de resolverse por este procedimiento debe constar tan solo de una expresión diferencial del tipo  $\frac{dy}{dx}$  o similar, que no entrará en el contenido del programa informático, ya que se da por hecho que se ha formulado así.

En la resolución de ecuaciones diferenciales, pero sobre todo cuando se utilizan métodos numéricos, hay que introducir al principio lo que se denominan “*valores iniciales*”. Corresponden al tiempo “teóricamente cero” *una vez administrado el medicamento*. En los casos de usar la vía intravasal (venosa o arterial) se entiende que el fármaco ya se ha repartido instantáneamente por todo su volumen central de distribución<sup>1</sup>. Cuando la administración es por vía extravasal, los valores iniciales suelen ser cero, ya que no ha habido tiempo para dicha distribución. Para obtener resultados habrá que introducir posteriormente valores de la variable independiente, a medida que el ordenador los vaya solicitando, y que permitirán conocer los correspondientes valores de la variable dependiente (o de varias variables dependientes en su caso). En algunos tipos de ecuaciones se pueden solicitar los llamados *valores frontera*.

Todos los procedimientos conocidos para resolver las ecuaciones diferenciales, tanto si son las fórmulas habituales como los métodos numéricos, requieren la introducción de los parámetros básicos, que son las alfas, betas, las distintas kappas, las lambdas, los designados como  $Q_0$  y  $C_0$ , etc. Lo que se exige a las fórmulas y métodos citados es que, dado un valor del tiempo transcurrido después de la administración del medicamento y conocido el modelo cinético, proporcione los resultados bien sea de las cantidades, bien de las concentraciones en los compartimientos propios de cada modelo.

Por último, otro recurso también imprescindible para lo que nos ocupa es el uso de programas informáticos con el ordenador. A lo largo de este artículo mencionaremos los que nosotros utilizamos, entre los cuales hay algunos que son *auxiliares*, que por supuesto están a disposición de los lectores que nos los soliciten. Todos ellos están en QB64, versión actualizada de la saga de los *Basic*, de instalación gratuita en los ordenadores posteriores al año 2010 y de funcionamiento sumamente sencillo y rápido con programas escritos en español.

---

<sup>1</sup>No olvidemos que trabajamos sobre modelos matemáticos, no sobre la realidad biológica

## 1. CINÉTICA MONOCOMPARTIMENTAL INTRAVASAL

De entrada comenzaremos manejando cantidades, es decir valores  $Q$ . Posteriormente usaremos concentraciones o valores  $C$ . Utilizaremos ejemplos que ya hemos empleado en otras publicaciones nuestras, cuyos datos repetiremos aquí <sup>2,3</sup>.

**Ejemplo 1.** Administramos por vía intravenosa “en bolo” 1.5 gramos<sup>4</sup> de un determinado fármaco, es decir, 1500 mg. Las cantidades (miligramos) y concentraciones (mg/litro) son las siguientes en los tiempos que se indican.

$t$ (min)	$Q_t$	$C_t$
10	1191.800	27.349
20	946.925	21.729
30	752.364	17.265
40	597.779	13.717
60	377.368	8.660
90	189.279	4.343
120	94.938	2.179

Tabla 1

Ya conocemos que la ecuación diferencial, expresión de la cantidad de medicamento remanente en el organismo, cinética de orden uno, tomando las cantidades como variable, es la siguiente:

$$(1) \quad \frac{dQ}{dt} = -\lambda Q$$

donde  $\lambda$  es la tasa de eliminación del fármaco por unidad de tiempo.

Si partimos de las concentraciones del medicamento, entonces hemos de escribir:

$$(2) \quad \frac{dC}{dt} = -\lambda C$$

Puede observarse que se trata en ambos casos de la misma ecuación. Hemos de reconocer que, en la práctica, lo único que tenemos al alcance de la mano es determinar las

---

<sup>2</sup> “*Enfoque matemático de problemas básicos en Farmacocinética*” Fundación Genes y Gentes. Gobierno de Aragón. 2014.

<sup>3</sup> “*FarmaMat*” Actualización. Invest. Biomat. UPNA. Pamplona. 2016.

<sup>4</sup>La coma decimal viene representada por un punto en este artículo.

concentraciones de un medicamento en la sangre, es decir, en el compartimiento central. Si bien podemos operar matemáticamente de igual manera con ambas ecuaciones, el modo natural de proceder será actuar sobre la fórmula (2). Aquí  $\lambda$  es una constante cuyo significado biológico hemos expresado antes.

Inmediatamente se suscita una pregunta: ¿cuál es el volumen de distribución del medicamento? Ante la tabla de arriba la respuesta es bien sencilla. Basta dividir la cantidad de cada fila por la correspondiente concentración, como todos sabemos. Resulta así un cociente aproximado de **43.58 litros**, sensiblemente el mismo sea cual sea la fila de datos que tomemos.

Sin embargo, en la práctica, no se puede proceder de esta manera. Recordemos que solo disponemos de la medición de las concentraciones pero no del valor  $C_0$ . Para actuar correctamente hemos de considerar un par de valores de la concentración del medicamento, teniendo en cuenta sus tiempos después de la inyección intravasal. Sean, por ejemplo los dos primeros valores. Con ellos formamos el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{aligned} C_0 e^{-10\lambda} &= 27.349 \\ C_0 e^{-20\lambda} &= 21.729 \end{aligned}$$

Este sistema tiene la siguiente solución, fácilmente verificable y comprobable:

$$\lambda = 0.023 ; \quad C_0 = 34.42$$

Por consiguiente, el volumen de distribución  $V_d$  será

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{C_0} = \frac{1500}{34.42} = 43.58$$

Por única vez, y dada la sencillez de esta ecuación diferencial, indicaremos en la Figura 1 la forma de resolverla a fin de obtener la fórmula que nos permitirá operar con ella<sup>5</sup>. Por supuesto este cuadro es para comprensión de los no matemáticos.

La solución, por consiguiente, similar para cantidades y para concentraciones, adopta la siguiente forma:

$$(3) \quad W_t = W_0 e^{-\lambda t}$$

---

<sup>5</sup>Conferencia del autor en la Academia de Farmacia del Reino de Aragón. 8 junio 2016.

5

**ECUACIÓN DIFERENCIAL**  
**(sencilla)**  
**Ejemplo de Solución**

Se trata de una ecuación diferencial lineal, de primer grado. Es muy común en Física, desintegración de productos radiactivos, en cinéticas de orden uno, etc.

No requiere conocimientos mayores de los preuniversitarios. Sigue las reglas de la integración general y de la integración definida, así como las normas elementales de manejo de exponenciales y logaritmos, que en este caso son logaritmos naturales.

Sea la conocida ecuación diferencial:

$$\frac{dC}{dt} = -\lambda C$$

La "colocamos" en la forma "conveniente":

$$\frac{dC}{C} = -\lambda dt$$

Los pasos que siguen son ya automáticos:

$$\int_0^t \frac{dC}{C} = \int_0^t -\lambda dt$$

$$[\ln C]_0^t = [-\lambda t]_0^t$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -\lambda t$$

$$\ln \frac{C_t}{C_0} = -\lambda t$$

$$\frac{C_t}{C_0} = e^{-\lambda t}$$

$$C_t = C_0 e^{-\lambda t}$$

Figura 1

donde  $W$  representa tanto  $Q$  como  $C$ . Vemos también que un planteamiento lineal, con  $\lambda$  como coeficiente, proporciona una solución exponencial con  $\lambda$  como exponente, en ambos supuestos unido como factor multiplicativo a cada tiempo  $t$  considerado en cada caso.

Ahora podemos recalcular el valor de  $\lambda$ . De cualquiera de las líneas de la tabla, por ejemplo de la segunda, podemos deducir:

$$21,729 = C_0 e^{-20\lambda} \quad \text{lo que, usando logaritmos, nos lleva a } \lambda = 0,023$$

¿Cómo podemos recalcular el valor de  $C_0$ ? Ya sabemos que  $C_0$  es la concentración del medicamento en el instante cero *después de la inyección*. Dado que esta inyección ha sido intravenosa y *en bolo*, la cantidad de fármaco en sangre era la dosis administrada  $Q_0$ , o sea **1500 mg**. Visto que el volumen de distribución  $V_d$ , es de **43.58** litros como hemos calculado antes, resulta que  $C_0 = 1500 / 43.58 = 34.42 \text{ mg/l}$ . El resto son operaciones sencillas.

**Cálculo numérico de  $Q_t$  y de  $C_t$ .** Para ello aplicamos el método de Runge-Kutta, del que ya hemos hablado<sup>6</sup>. En dos apartados distintos vamos a calcular por un lado los

---

<sup>6</sup>El autor ha confeccionado un folleto con los programas QB64 de los que se habla en este artículo, en el que se facilitan las oportunas instrucciones de manejo, transmisible por correo electrónico.

valores de  $Q$  que figuran en la Tabla 1, y por otra parte los valores de  $C$ . A la variable independiente, el tiempo en minutos, la designaremos por  $x$ , y a la dependiente (cantidad o concentración) por  $y$ . Como valor inicial de  $y$  introduciremos para  $Q$  el de la dosis, o sea  $Q_0 = 1500$ ; y para  $C$  el valor  $C_0 = 34.42$  (correspondiente a dicha cantidad), ambos ya señalados antes.

Para mejor comprensión y facilidad de comparación los añadimos a la anterior tabla que volvemos a reproducir. Los subíndices en los títulos indican “tiempo” o “Runge-Kutta”. La ecuación diferencial introducida (solo el segundo miembro) ha sido  $0.023 \times y$ ; los valores iniciales son  $x=0$  (tiempo cero),  $y= 1500$  para cantidades e  $y = 34.42$  para concentraciones. Los intervalos  $h$  se han establecido en la décima parte de los minutos correspondientes a cada línea, lo que supone 10 pasos iterativos.

Tabla 2

$t$ (min)	$Q_t$	$Q_{R-K}$	$C_t$	$C_{R-K}$
10	1191.800	1191.800	27.349	27.348
20	946.925	946.925	21.729	21.729
30	752.364	752.364	17.265	17.264
40	597.779	597.779	13.717	13.717
60	377.368	377.370	8.660	8.659
90	189.279	189.286	4.343	4.343
120	94.938	94.954	2.179	2.179

Puede comprobarse la extraordinaria precisión alcanzada por el método Runge-Kutta, por lo que dejamos para el lector los comentarios que su imaginación le sugiera.

**Nota complementaria.** El uso de ecuaciones diferenciales no se limita a la distribución de un medicamento; puede extenderse a otros aspectos tal como su eliminación, tanto si ésta es exclusivamente urinaria como si es global. No es nuestro propósito abordar este aspecto, pero a fin de dar una idea elemental del mismo nos referiremos muy brevemente a la eliminación en un modelo monocompartmental con administración intravasal.

Así, por ejemplo, podemos presentar la ecuación diferencial que en estas condiciones nos va a permitir el cálculo de la cantidad eliminada  $E_t$  naturalmente en función de la cantidad presente en el compartimiento. Esta ecuación es  $\frac{dE}{dt} = \lambda Q_t = \lambda Q_0 e^{-\lambda t}$ , de resolución elemental inmediata:  $E_t = Q_0(1 - e^{-\lambda t})$

## 2. CINÉTICA MONOCOMPARTIMENTAL EXTRAVASAL

Comparte con la anterior la ventaja de tratarse de un único compartimiento, lo cual simplifica todo tipo de cálculos, si bien el hecho de administrar el medicamento fuera de los vasos sanguíneos retarda su acción y requiere de más parámetros para el estudio de su cinética. Son múltiples las vías extravasales: inyectables de varios tipos, administración oral, etc. Existen también diferentes clases de vehículos de los fármacos: soluciones acuosas, emulsiones diversas, aplicaciones tópicas, ... Cada procedimiento dispone de parámetros por lo común diferentes, pese a lo cual existe una estructura general de planteamiento diferencial.

La ecuación común, que en este caso suministramos referida a cantidades del medicamento, es la siguiente: ( $\kappa$  es la tasa de absorción)

$$(4) \quad \frac{dQ}{dt} = kQ_0e^{-kt} - \lambda Q$$

Su equivalente, utilizando concentraciones, es la siguiente expresión:

$$(5) \quad \frac{dC}{dt} = kC_0e^{-kt} - \lambda C$$

En ambos casos se trata de ecuaciones diferenciales lineales de primer orden, aptas para resolverse mediante el procedimiento de Runge y Kutta. En el capítulo 7 de nuestro texto de Biomatemáticas desarrollamos la forma ordinaria de resolver este tipo de ecuaciones diferenciales. Debemos observar que el término correspondiente a la cinética de la absorción del preparado no presenta las características del orden uno. El segundo término es idéntico al de las fórmulas (1) y (2) propias de la cinética monocompartmental intravasal.

La solución analítica completa viene dada respectivamente en las dos fórmulas que siguen. Una forma detallada de llegar algebraicamente a esta solución aparece en el trabajo referido, aparte de otras obras clásicas.

$$(6) \quad Q_t = \frac{Q_0k}{k - \lambda}(e^{-\lambda t} - e^{-kt}) \quad C_t = \frac{C_0k}{k - \lambda}(e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

**Ejemplo 2.** Con los mismos datos del Ejemplo 1 presentamos la siguiente tabla en la que ya constan, por brevedad, los resultados obtenidos con la aplicación del procedimiento de Runge-Kutta, realizable mediante el correspondiente programa.

Tabla 3:  $R - K$  significa Runge-Kutta

$t$ (min)	$Q_t$	$Q_{R-K}$	$C_t$	$C_{R-K}$
10	438.401	438.401	10.060	10.060
20	642.193	642.193	14.736	14.736
30	707.230	707.230	16.229	16.229
40	693.962	693.961	15.924	15.924
60	567.743	567.740	13.027	13.028
90	348.925	348.916	8.007	8.006
120	194.337	194.328	4.459	4.459

Como “valores iniciales”, en las comprobaciones con el Runge-Kutta, hemos dado  $x = 0$ ,  $y = 0$ , lo que está de acuerdo con lo anteriormente dicho, ya que en el momento *inmediatamente siguiente* a la administración extravasal no había pasado nada de medicamento a la sangre, compartimiento central y único en este modelo.

Los resultados de cualquiera de estas cuatro columnas de datos, debidamente colocados en un gráfico a escala ordinaria, como es el que sigue a estas líneas, dan lugar a una curva muy característica que se conoce con el nombre de **función de Bateman**<sup>7</sup>, que ya debe ser conocida de los lectores. Se utilizó en física para determinados tipos de desintegraciones nucleares, pero también es propia de administraciones “en bolo” extravasales de una dosis de medicamento, especialmente si consideramos modelos monocompartmentales. Sus características geométricas: máximo, punto de inflexión, áreas bajo la curva, etc son muy conocidas.

La función de Bateman la veremos en otras dos ocasiones diferentes cuando tratemos, más adelante, de las cinéticas bicompartimentales. El cálculo de los parámetros  $k, \lambda$ , de las fórmulas anteriores (constantes de absorción y de eliminación, respectivamente) se puede hacer de una manera elegante y programable a partir de tres valores de  $Q$  o de  $C$ , que cumplan las condiciones de que los tiempos de la segunda y tercera muestras sean, respectivamente, el doble y el triple que el de la primera muestra.

Cierto es que esto requiere un determinado grado de precisión en las mediciones, pero también constituye una ventaja el hecho de que el ordenador detecte los datos que no se ajustan a la función de Bateman (ver Nota 2).

El programa, del que disponemos su versión en QB64, presenta además la ventaja de que descarta los conjuntos de puntos que no cumplan la función de Bateman, y también

---

<sup>7</sup>Harry Bateman. 1882 – 1946.

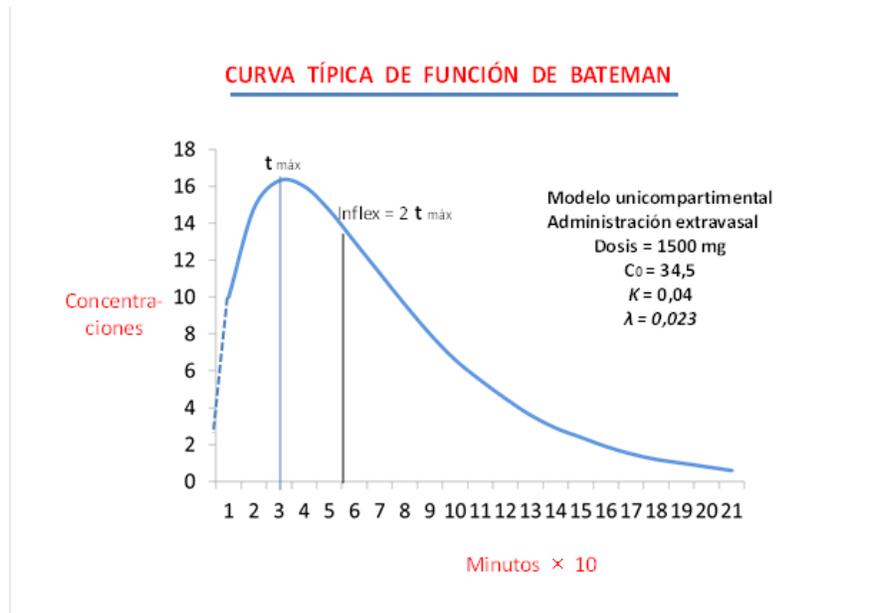


Figura 2

proporciona nuevos puntos para cualquier abscisa de tiempo que se le requiera y calcula los parámetros en muy diversas circunstancias, como posteriormente tendremos oportunidad de comprobar.

**La fracción de absorción.-** Cuando la administración de un fármaco se realiza por vía intravasal no hay duda de que la totalidad del mismo penetra en el compartimiento único, como es en este caso. Sin embargo, no ocurre siempre lo mismo cuando utilizamos la vía extravasal. Si, por poner un ejemplo, en nuestro supuesto paciente la dosis colocada hubiera sido de **1750** mg, y hubiéramos obtenido los resultados que hemos presentado, tan sólo se hubiera incorporado el 0.857 del fármaco administrado. Dicho en otras palabras, los cálculos se comportarían como si la absorción hubiera sido total para  $Q_0 = 1500$  mg y  $C_0 = 34.44$  mg/l. La fracción de absorción, cuando se conoce, se suele designar por  $F$ , en tantos por uno.

Tan solo se puede detectar un defecto de absorción si se comparan los resultados obtenidos con los que se obtendrían teóricamente por la misma dosis administrada por vía intravascular. Ningún programa puede detectar defectos de absorción a menos que hagamos el supuesto teórico apuntado. Nuestro programa trata los datos de manera multiplicativa, tal como decimos en el mencionado trabajo anterior, por lo que está libre de errores de manipulación de datos pero no de verificar la idoneidad de las entradas, a menos que los datos introducidos no sean compatibles con la función de Bateman.

Buen momento es éste para señalar las propiedades matemáticas de dicha función, poco tratadas en publicaciones y textos, que son ciertamente de muy fácil demostración y comprobación, siempre esta última al alcance del profesional de Ciencias de la Salud.

### **Propiedades de la función de Bateman.**

- 1<sup>a</sup>) El producto de todos los datos recogidos ( $Q$  ó  $C$ ) por un mismo factor positivo real  $f$  no altera los valores  $k, \lambda$  hallados, pero los resultados  $Q_0, C_0$  quedan multiplicados por  $f$ .
- 2<sup>a</sup>) La suma o resta de una misma cantidad a todos los datos recogidos altera todos los resultados e incluso puede detectar el programa que la función no sea de Bateman.
- 3<sup>a</sup>) El producto de los datos por un mismo número fijo no altera las abscisas (tiempos) del punto máximo de la curva ni del punto de inflexión.
- 4<sup>a</sup>) El área bajo la curva queda multiplicada por  $f$  en todo caso.
- 5<sup>a</sup>) La eliminación del fármaco en cada tiempo parcial queda multiplicada por  $f$ .
- 6<sup>a</sup>) El valor del *clearance* o aclaramiento no se altera al multiplicar los datos por  $f$ .

### **3. CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL INTRAVASAL**

En este modelo damos ya un salto cualitativo en relación a los anteriores. En efecto, si los modelos monocompartimentales son relativamente controlables y responden a una realidad biológica, ahora existe ya un mayor grado de convencionalismo. En efecto, en el compartimiento denominado central se pueden tomar muestras para análisis, especialmente de sangre. No así sucede con el compartimiento periférico, que además de la imprecisión de sus fronteras resulta ser difícilmente accesible a las tomas de especímenes.

Dado que todas las extracciones de material de estudio han de proceder de manera forzosa del compartimiento central, se impone necesariamente establecer unas relaciones estables y fiables en la mutua composición de ambos. De todos son conocidas las dificultades que esto presenta, así como la inseguridad de los resultados deducidos de protocolos y fórmulas, que si bien pueden tener cierto grado de exigencia matemática, no es así en cuanto a lo que a precisión biológica se refiere. Este tipo de investigaciones se sigue realizando en

gran parte en animales de experimentación pero es en la especie humana de donde tenemos que sacar conclusiones convincentes.

Todas estas consideraciones no quitan el más mínimo interés a estos temas, ni se puede poner en duda la utilidad que puede derivarse de estos estudios. Famosos científicos, como Loo, Riegelman, Wagner, Nelson, Klein y una extensa lista muestran la preocupación investigadora de los últimos 60 años que han significado el asentamiento de la farmacocinética. Nuestro país no ha sido ajeno a estos esfuerzos, siendo la Escuela del profesor Rafael Ca-dórniga la más llamativa al respecto, con la publicación de un texto que es imprescindible en esta materia, obra de los Profesores José María Plá Delfina y Alfonso del Pozo Ojeda<sup>8</sup>, que ha venido a completar muy dignamente la tradicional y relativamente moderna obra de Milo Gibaldi y Donald Perrier<sup>9</sup>. Es justo destacar el papel que en estas investigaciones ha desempeñado la matemática y actualmente la informática.

**Ecuaciones diferenciales.**- Es difícil encontrar textos e incluso revistas que consig-nen acertadamente las ecuaciones diferenciales que sustentan la cinética bicompartimental, tanto cuando se efectúa la vía intra como la extravasal. En el primero de estos casos, o sea cuando se trata de administración intravasal, éstas son las mencionadas ecuaciones:

$$(7.1) \quad \frac{dQ_C}{dt} = -(k_{12} + \lambda)Q_C + k_{21}Q_P$$

$$(7.2) \quad \frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - k_{21}Q_P$$

La misma expresión adoptan estas dos fórmulas cuando, en lugar de estudiar cantidades, investigamos concentraciones, sin más que sustituir la  $Q$  por la  $C$  respetando los subíndices. Los primeros miembros son expresiones diferenciales, referente la primera al compartimiento central y la segunda al periférico. El valor  $k_{12}$  representa la constante de tasa de paso del medicamento del compartimiento central al periférico. El valor  $k_{21}$  lo mismo, pero del compartimiento periférico al central. El valor  $\lambda$  (también designado como  $k_{10}$ ) es la tasa de eliminación, no necesariamente toda ella por vía urinaria. En cuanto a los subíndices de  $Q$ ,  $C$  se refiere al compartimiento central y  $P$  al periférico. El valor  $t$  es el tiempo, la variable independiente, como de costumbre.

**Es muy importante** percatarse desde el primer momento que estas dos ecuaciones constituyen un sistema, ya que las incógnitas  $Q_C, Q_P$  tienen el mismo valor en cada una de

---

<sup>8</sup>“Manual de iniciación a la Biofarmacia” Ed. Romargraf. Publicaciones. Univ. Barcelona. 1975.

<sup>9</sup>“Farmacocinética” Ed.Reverté, S.A. Barcelona. 1982.

ellas para cada valor del tiempo, puesto que se refieren al mismo sujeto. Constituyen, por tanto, lo que se denomina *un sistema de ecuaciones diferenciales lineales de coeficientes constantes*. Ambas son necesarias para obtener una solución correcta, por lo que cometen sin duda error, posiblemente por defectuosa asesoría, los autores que solo traen una de ellas en este punto del estudio. Obsérvese que todos sus términos son lineales, lo cual no quiere decir que lo sean las soluciones.

Existen muy variados procedimientos de solución de estos sistemas de ecuaciones. Nosotros, consecuentes con lo que venimos señalando, vamos a seguir el método numérico de Runge y Kutta, también aplicable en estos casos, cuya exactitud no tiene nada que envidiar a otros procedimientos empleados para este uso. La ventaja es que el programa nos dará simultáneamente los valores de  $Q$  (y en su caso de  $C$ ) centrales y periféricos. Vamos a considerar un ejemplo tomado de textos nuestros anteriores ya referidos.

**Ejemplo 3.** Se administran a un paciente 180 mg de un medicamento, por vía intravenosa “en bolo”. Las concentraciones del mismo en sangre, a los tiempos que se indican en minutos, están en la Tabla 4.

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	11.4734
1	8.9973
2	6.6213
3	5.6664
4	5.1838
6	4.6045
8	4.1572
9	3.9537
12	3.4026

Tabla 4

Ya es tiempo de recordar aquí las soluciones analíticas del sistema de ecuaciones diferenciales (7.1) y (7.2). Dado que puede estar resuelto para valores  $Q$  o para valores  $C$ , adoptando en ambos casos las mismas expresiones, esta vez lo transcribiremos en concentraciones, ya que los análisis de laboratorio nos suministran precisamente ese tipo de valores. En el compartimiento periférico lo ponemos en ambas formas. La solución detallada puede verse en la literatura<sup>10</sup>.

En el compartimiento central:

---

<sup>10</sup>Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética- Genes y Gentes. Zaragoza, 2014.

$$(8.1) \quad C_{C(t)} = \frac{C_0}{\alpha - \beta} [(\alpha - k_{21}) e^{-\alpha t} + (k_{21} - \beta) e^{-\beta t}]$$

En el compartimiento periférico:

$$(8.2) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) ; \quad Q_{P(t)} = \frac{C_0 k_{12}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

**Nota.** En la segunda de estas fórmulas, o sea en la (8.2), cuando se trate de  $Q$ , o sea de cantidades, hay que poner en el numerador del primer factor el valor  $k_{12}$  en lugar del  $k_{21}$ , debido a la diferencia de volúmenes de ambos compartimientos. Además,  $Q_0$  en lugar de  $C_0$ .

Alguna de estas tres últimas fórmulas puede parecer desconocida, por ejemplo la primera de ellas. Difiere de la tradicional en que los valores de  $A_0, B_0$  se han sustituido por sus equivalentes en función de las constantes aquí representadas (Ver **nota final**). La fórmula (8.2) es también poco conocida pero resulta efectiva para calcular la cantidad o la concentración en el compartimiento periférico del medicamento administrado.

Para la resolución de los datos del Ejemplo 3, ésta aparece explicada en algunas de nuestras publicaciones anteriores (Nota 2 a pie de página). Disponemos también de un programa que calcula todos los parámetros a partir de cuatro valores de concentraciones de la tabla, con tal que los tiempos de toma de las muestras de sangre se sujeten a las condiciones:  $t_1, 2t_1, 3t_1, 4t_1$ . Es decir que, en relación al primero, los otros tres tiempos sean el doble, triple y cuádruple, respectivamente. En la muestra ofrecida en el ejemplo se puede resolver el problema de tres maneras distintas, ya que podemos tomar como primer tiempo tanto 1 minuto, como 2 minutos o como 3 minutos.

Obtenemos así los siguientes valores:

$$\begin{aligned} Q_0 &= 180 \text{ mg}, & A_0 &= 9.50, & B_0 &= 6.20, & C_0 &= 15.7, & C_{P0} &= 12.8^{11}, \\ \alpha &= 1.12, & \beta &= 0.05, & k_{12} &= 0.5792, & k_{21} &= 0.4725, & k_{10} &= \lambda = 0.1185, \\ \text{Volum comp. central} &= 11,465 \text{ l}, & \text{Volum comp. perif.} &= 14,054 \text{ l}. \end{aligned}$$

Recordemos que la relación de volúmenes, utilizada por Loo y Riegelman, es

$$\frac{\text{Vol Central}}{\text{Vol Perif}} = \frac{k_{21}}{k_{12}}$$

---

<sup>11</sup>Es el  $C_0$  correspondiente a la concentración "inicial" en el compartimiento periférico.

Tabla 5: **Modelo Bicompartimental Intravasal**

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	$Q_{ejplo}$	$Q_{R-K}$	$C_{ejplo}$	$C_{R-K}$	$Q_{ejplo}$	$Q_{R-K}$	$C_{ejplo}$	$C_{R-K}$
0.5	131.5289	131.5278	11.4723	11.4721	39.3716	39.3720	2.8014	2.8015
1	103.1357	103.1341	8.9957	8.9956	60.8870	60.8874	4.3324	4.3324
2	75.8961	75.8943	6.6198	6.6197	77.7807	77.7809	5.5344	5.5344
3	64.9503	64.9502	5.6651	5.6651	80.4678	80.4664	5.7256	5.7255
4	59.4202	59.4211	5.1828	5.1828	78.6582	78.6560	5.5968	5.5967
6	52.7827	52.7836	4.6038	4.6039	72.0559	72.0540	5.1271	5.1269
8	47.6569	47.6565	4.1567	4.1567	65.2945	65.2940	4.6460	4.6459
9	45.3248	45.3239	3.9533	3.9533	62.1188	62.1188	4.4200	4.4200
12	39.0100	39.0084	3.4025	3.4024	53.4717	53.4728	3.8047	3.8048

Con estos valores y con la ayuda de funciones programables y comprobables del QB64, hemos compuesto la Tabla 5 de 9 columnas, donde también se indica el tiempo, incluyendo así mismo la evaluación de valores por el método de Runge y Kutta (R-K). Ante todo hemos de observar la excelente aproximación que proporciona el método de Runge y Kutta en este caso, tanto más encomiable cuanto mayor proceso de cálculo iterativo supone este tipo de programas. En lo tocante a valores periféricos, los datos que figuran en la columna del ejemplo y que hacen de patrones han sido obtenidos por el método clásico de las diferencias entre la dosis administrada y la suma de valores homólogos del compartimiento central y de los de eliminación

$$\text{Periférico} = \text{Dosis} - (\text{Central} + \text{Eliminado}) \text{ (Método del Sigma menos, } \Sigma^-)$$

Los valores iniciales que hay que suministrar para resolver el sistema de ecuaciones son, lógicamente, cero para el tiempo (variable  $x$ ) y para la cantidad  $y$  la concentración en el compartimiento periférico (variable  $z$ ), mientras que para el compartimiento central damos el valor  $Q_0 = 180$  para la cantidad, y  $C_0 = 15.7$  para la concentración (variable  $y$ ). El programa coloca automáticamente los ceros y solicita la entrada en cada caso para  $Q$  o para  $C$ .

Cuando se manejan concentraciones hay que hacer un ajuste, si se utiliza el método de Runge y Kutta, al inquirir valores en el compartimiento periférico, debido a la corrección de volumen que hay que realizar, lo que se hace multiplicando el valor de concentración periférica resultante por el cociente  $k_{21}/k_{12}$ . El programa lo realiza de forma automática ya que ha solicitado previamente dichos valores.

**Nota.** Es también interesante, como decíamos, conocer las dos igualdades siguientes:

$$A_0 = \frac{C_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \quad B_0 = \frac{C_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta}$$

donde es fácil constatar que  $A_0 + B_0 = C_0$ .

De ahí que la fórmula (8.1) se pueda también expresar de la forma siguiente:

$$C_{C(t)} = A_0 e^{-\alpha t} + B_0 e^{-\beta t}$$

**Nota.** Recordatorio de otras igualdades interesantes.

$$\begin{aligned} \alpha + \beta &= k_{12} + k_{21} + \lambda & \alpha\beta &= \lambda k_{21} \\ \frac{C_0}{\lambda} &= \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta} & k_{21} &= \frac{\alpha B_0 + \beta A_0}{C_0} \end{aligned}$$

#### 4. CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL EXTRAVASAL

Este modelo es el que mayor complejidad presenta, si bien no es difícil solucionar los problemas habituales que hasta aquí hemos visto. Tan solo echamos de menos una fórmula directa que nos permita conocer los valores  $Q$  y  $C$  del compartimiento periférico. Esta fórmula “directa” nos falta pese a los variados caminos de que disponemos para llegar a su resolución.

**Ejemplo 4.** Según nuestra costumbre, nos valdremos de un ejemplo, que en esta ocasión será una continuación del último. Dado que los resultados los recibimos mediante el análisis de muestras de sangre recogidas en unos tiempos señalados por lo común de antemano, comenzaremos por presentar la relación de concentraciones en los tiempos ya conocidos. Recordemos que la dosis del fármaco administrado es de **180 mg** y que conocemos ya los valores de algunos parámetros que nos van a ser útiles también ahora. Estos valores son:

$$\begin{aligned} C_0 &= \mathbf{15.7}, \quad \alpha = \mathbf{1.12}, \quad \beta = \mathbf{0.05}, \quad \lambda = \mathbf{0.1185}, \quad k_{12} = \mathbf{0.5792}, \quad k_{21} = \mathbf{0.4725}, \\ \text{volumen comp. central} &= \mathbf{11.465}, \quad \text{íd perif.} = \mathbf{14.054} \end{aligned}$$

La principal dificultad que ha ofrecido este modelo ha sido conseguir una determinación aceptable de la constante que interviene en la primera fase de su cinética: la tasa

de absorción desde el lugar extravasal (donde se ha depositado el medicamento) hasta el compartimiento central, o sea la sangre. Este parámetro se ha designado usualmente como  $k_{01}$  o simplemente  $k$ . En el artículo varias veces referido comentamos cómo lo resolvemos nosotros. En este ejemplo su valor es  $k_{01} = 1.17457$

Las concentraciones en sangre, en los tiempos que se indican, están en la Tabla 6.

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	5.8562
1	7.6989
2	7.4912
3	6.4556
4	5.6978
6	4.8609
8	4.3497
9	4.1324
12	3.5542

Tabla 6

Ante todo hemos de consignar las dos ecuaciones diferenciales que constituyen el sistema, cuya solución nos dará los valores de las cantidades y de las concentraciones. Las ecuaciones de las concentraciones son las mismas poniendo  $C$  en lugar de  $Q$ .

$$(9.1) \quad \frac{dQ_c}{dt} = k_{01}Q_0e^{-k_{01}t} - (k_{12} + \lambda)Q_C + k_{21}Q_P$$

$$(9.2) \quad \frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - k_{21}Q_P$$

A la vista de estas ecuaciones llaman la atención varias cosas. En primer lugar son más complicadas que cualquiera de las anteriores. Por otra parte, el primer término de la (9.1) presenta un factor exponencial, idéntico al que hemos visto en (5), propio de una cinética de orden mayor que uno, presente en la evaluación cuantitativa de los fenómenos de absorción. Es grande la similitud entre estas dos fórmulas, ambas idóneas para tratar las cinéticas extravasales. En cuanto a la (9.2) es idéntica a la (7.2) ya que ambas rigen el intercambio entre el compartimiento central y el periférico.

Las anteriores fórmulas se refieren a cantidades de medicamento presentes en determinados tiempos en el compartimiento central y en el periférico. Las relativas a concentraciones son exactamente iguales, sin más que cambiar la  $Q$  por  $C$ , como tantas veces hemos indicado.

La resolución de las anteriores ecuaciones lleva a la postre a la siguiente fórmula que expresamos en términos de concentraciones.

$$(10) \quad C_t = C_0 k_{01} (M_1 e^{-\alpha t} + M_2 e^{-\beta t} + M_3 e^{-k_{01} t})$$

Los valores  $M_i$ , aunque son muy sabidos, vale la pena recordarlos aquí.

$$M_1 = \frac{k_{21} - \alpha}{(k_{01} - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad M_2 = \frac{k_{21} - \beta}{(k_{01} - \beta)(\alpha - \beta)} \quad M_3 = \frac{k_{21} - k_{01}}{(K_{01} - \alpha)(K_{01} - \beta)}$$

Su suma  $M_1 + M_2 + M_3$  ya sabemos también que vale cero en todo caso. La forma de resolver estas ecuaciones también está publicada profusamente. Por cierto, es éste buen momento para recordar que la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales que hemos visto, (9.1) y (9.2) se puede realizar por el método de Runge y Kutta, sin necesidad de resolverlas analíticamente y que disponemos del oportuno programa para ello. El mismo programa proporciona los valores  $Q$  y  $C$ , tanto centrales como periféricos, así como su suma con la finalidad que luego veremos.

Antes de mostrar la tabla con los resultados de todos estos datos, en una presentación similar a la de la tabla anterior, diremos que los valores iniciales que deben introducirse son iguales a cero, tanto para el tiempo ( $x$ , en el programa) como para los valores del compartimiento central ( $y$ , en el programa) y los del periférico ( $z$ , en el programa). La introducción la realiza automáticamente el ordenador.

También debemos repetir la advertencia de que el programa aplica de forma automática la corrección adecuada para obtener el valor de las concentraciones en el compartimiento periférico, multiplicando cada resultado por el factor  $k_{21}/k_{12}$ .

Los resultados, presentados sobre los datos del Ejemplo 4, constan en la forma indicada en la tabla que a continuación insertamos. En casi todas las líneas figuran cuatro cifras decimales, cuyo objeto es redondear a milésimas los resultados. El procedimiento de Runge-Kutta es muy aceptable aunque en este caso pierde algo de su habitual precisión.

**Nota.** Otra igualdad, cuya deducción es fácil y ha sido explicada en las publicaciones que hemos citado, es la siguiente:

$$\frac{1}{k_{01}\lambda} = \frac{M_1}{\alpha} + \frac{M_2}{\beta} + \frac{M_3}{k_{01}}$$

Tabla 7: Modelo Bicompartimental Extravasal

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	$Q_{ejplo}$	$Q_{R-K}$	$C_{ejplo}$	$C_{R-K}$	$Q_{ejplo}$	$Q_{R-K}$	$C_{ejplo}$	$C_{R-K}$
0.5	67.1906	67.1388	5.8605	5.8560	10.4456	10.4369	0.7432	0.7426
1	88.3046	88.2593	7.7021	7.6982	29.0229	29.0038	2.0651	2.0637
2	85.8825	85.8698	7.4909	7.4898	59.2805	59.2586	4.2181	4.2165
3	73.9932	73.9963	6.4539	6.4540	73.5813	73.5686	5.2356	5.2347
4	65.3044	65.3105	5.6960	5.6965	77.7203	77.7163	5.5301	5.5298
6	55.7157	55.7251	4.8597	4.8604	74.5841	74.5905	5.3070	5.3074
8	49.8602	49.8752	4.3489	4.3502	68.1030	68.1214	4.8458	4.8471
9	47.3703	47.3899	4.1317	4.1335	64.8442	64.8712	4.6139	4.6159
12	40.7449	40.7899	3.5539	3.5578	55.8436	55.9104	3.9735	3.9783

## 5. OTRAS TRES FORMAS DE EVALUACIÓN DEL COMPARTIMIENTO PERIFÉRICO EN LA CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL

Exceptuando el procedimiento de cálculo numérico de Runge-Kutta, que ya hemos mencionado en cada uno de los cuatro apartados últimos, existen otros procedimientos, hasta cierto punto poco o nada utilizados, que presentamos a continuación y que son los siguientes:

- 1 – Fórmula simplificada “sigma menos”.
- 2 – Resolución “abreviada” de los sistemas de ecuaciones.
- 3 – Funciones de “Bateman” auxiliares.

### 5.1. Fórmula “sigma menos”

Es la más utilizada en la actualidad y consiste en manejar cantidades de medicamento en cada compartimiento, teniendo en cuenta que las concentraciones se pueden deducir después fácilmente. De esta manera disponemos de una identidad general dentro del modelo matemático, muy posiblemente distinto de la realidad biológica. El esquema de esta identidad es el siguiente.

**Cantidad en el compartimiento periférico =  
 Dosis administrada – (cantidad en el compartimiento central+  
 cantidad de medicamento eliminada+  
 cantidad de medicamento remanente en el lugar de la administración).**

Este último término, evidentemente, es igual a cero en el caso de la administración intravasal. En términos matemáticos y teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la administración, podemos escribir como ya sabemos:

$$Q_{Pt} = Q_0 - (Q_C(t) + Q_E(t) + Q_R(t))$$

donde  $Q_C(t)$ , es la cantidad de medicamento en el compartimiento central en el tiempo  $t$ ;  $Q_E(t)$  es la cantidad de medicamento eliminado en el mismo tiempo;  $Q_R(t)$  es la cantidad remanente en el lugar extravasal donde ha sido depositada.

Ahora bien, la cantidad de medicamento eliminado en un tiempo  $t$  es el área bajo la curva de concentraciones multiplicada por la constante  $\lambda$  de eliminación. El lector puede encontrar estas fórmulas en la publicación referenciada<sup>12</sup>. Se trata en este caso de una simple operación de integración. El resto de valores nos resultan conocidos.

Es éste el momento de decir que los recursos informáticos de que hoy disponemos nos permiten elaborar el programa QB64 que realiza todos los cálculos a partir de los datos generales. Este programa, seguramente presente o trasladable a otros similares, admite también las simplificaciones algebraicas correspondientes, con lo que el cálculo puede realizarse con rapidez y exento de errores, dependiendo la precisión del resultado de la de los datos que se suministren al ordenador. En el supuesto de tener que realizar evaluaciones consecutivas de un mismo caso, el programa dispone de una subrutina que se mantiene durante todo el proceso.

Estas fórmulas, ya “simplificadas” son las que a continuación insertamos, cuya simbología ya conocemos:

---

<sup>12</sup>“*Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética*”. Academia de Farmacia del Reino de Aragón. Sesión del 8 de junio de 2016.

**a – Administración intravasal:**

$$(11) \quad Q_{P(t)} = Q_0 \left[ 1 - \frac{1}{C_0} \left[ A_0 \left( \frac{\lambda}{\alpha} + e^{-\alpha t} \right) \left( 1 - \frac{\lambda}{\alpha} \right) + B_0 \left( \frac{\lambda}{\beta} + e^{-\beta t} \right) \left( 1 - \frac{\lambda}{\beta} \right) \right] \right]$$

**b – Administración extravasal<sup>13</sup>:**

$$(12) \quad Q_{P(x)} = Q_0 \left[ 1 - \left[ k \left( \frac{M_1}{\alpha} (\lambda + (\alpha - \lambda) e^{-\alpha x}) + \frac{M_2}{\beta} (\lambda + (\beta - \lambda) e^{-\beta x}) + \frac{M_3}{k} (\lambda + (k - \lambda) e^{-kx}) + e^{-kx} \right) \right] \right]$$

En los mismos programas se indica cómo proceder para evaluar las concentraciones del medicamento en cada compartimiento en lugar de las cantidades globales, para lo cual hay que tener en cuenta el volumen de distribución de los diferentes compartimientos. Este volumen viene dado por la conocida relación de Loo y Riegelman:

$$\frac{\text{Vol Central}}{\text{Vol Perif}} = \frac{k_{21}}{k_{12}}$$

Antes de concluir este apartado es obligatorio recordar que estamos tratando de modelos matemáticos, que pueden no coincidir con la realidad biológica, pero que correctamente empleados nos ayudan a acercarnos a dicha realidad e incluso a interpretarla de la mejor forma posible dentro de nuestras actuales posibilidades.

## 5.2. Resolución de los sistemas de ecuaciones

Vamos a ocuparnos ahora de los sistemas de ecuaciones diferenciales que nos permiten resolver, con las limitaciones que en su momento indicábamos, la cinética bicompartimental en sus variedades intravasal (ecuaciones (7.1) y (7.2)) y extravasal (ecuaciones (9.1) y (9.2)).

Los procedimientos matemáticos clásicos para dicha resolución son de diversos tipos. Uno de los más empleados es transformarlas en ecuaciones de segundo orden, mediante nuevas derivaciones, y resolver sus ecuaciones características. Nosotros, en este caso, vamos a proceder de distinta manera, sin excluir ni mucho menos la metodología apuntada. Simplemente intentamos una “simplificación” a sabiendas de que pueden intercalarse errores como

---

<sup>13</sup>Aquí  $k$  es la conocida  $k_{01}$ . El resto de símbolos son los ya sabidos.

consecuencia de la misma, pero perfectamente evitables con un conocimiento matemático suficiente.

Al igual que antes, trataremos sucesivamente de la administración intravasal y extravasal del medicamento.

**a – Administración intravasal:** La suma, miembro a miembro, de las ecuaciones (7.1) y (7.2), realizando las simplificaciones de términos iguales con signo opuesto, proporciona este resultado que aquí referimos a cantidades globales y no a concentraciones:

$$\frac{dQ_t}{dt} + \frac{dP_t}{dt} = -\lambda Q_t \quad \text{o sea} \quad dQ_t + dP_t = -\lambda Q_t dt$$

donde  $Q_t$  es la cantidad en el compartimiento central y  $P_t$  la cantidad en el compartimiento periférico. Integrando, entre 0 y  $t$ , por términos, y despejando  $P_t$  resulta:

$$P_t = -Q_t + Q_0 - \lambda \int_0^t Q_t dt = -\lambda Q_t \quad \text{o sea} \quad P_t = Q_0 - (Q_t + \lambda [\text{área bajo la curva } Q_t])$$

Con lo que hemos llegado a la fórmula sustractiva, o  $\Sigma^-$  que mencionábamos en el correspondiente apartado anterior. Recordemos que  $\lambda \times \text{área bajo la curva de cantidades}$  es la eliminación de medicamento entre los tiempos 0 y  $t$ .

**b – Administración extravasal:**

De la misma manera que antes, sumando las ecuaciones (9.1) y (9.2), obtenemos, una vez realizadas las simplificaciones:

$$\frac{dQ_t}{dt} + \frac{dP_t}{dt} = k_{01} Q_0 e^{-k_{01}t} - \lambda Q_t \quad \text{o sea} \quad dQ_t + dP_t = (k_{01} Q_0 e^{-k_{01}t} - \lambda Q_t) dt$$

de donde, integrando sus términos entre 0 y  $t$ , como antes, obtenemos:

$$P_t = Q_0(1 - e^{-k_{01}t}) - \left( Q_t + \lambda \int_0^t Q_t dt \right) = -\lambda Q_t$$

o sea

$$P_t = Q_0 - (Q_0 e^{-k_{01}t} Q_t + \lambda [\text{área bajo curva}]_0^t)$$

donde  $\lambda \times \text{área}_t$  es la eliminación de medicamento entre los tiempos 0 y  $t$ . Con lo

que llegamos a parecida conclusión que en el caso anterior, adaptada esta vez a la administración extravasal del medicamento. También aquí esta última fórmula es la transcripción correcta y exacta del método “sigma menos”

En estos dos últimos casos, la fórmula (16) , más adelante expuesta en §6.4, nos permite pasar de cantidades a concentraciones y viceversa. Las fórmulas anteriores son igualmente válidas si sustituimos la  $Q$  de cantidades por la  $C$  de concentraciones.

### 5.3. Funciones de “Bateman”

Fueron utilizadas inicialmente en mediciones del grado de desintegración de sustancias radiactivas, y no mucho más tarde en farmacocinética como hemos visto.

La forma general de la función de Bateman es la que a continuación recordamos, esta vez referida a cantidades.

$$Q_t = \frac{Q_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

Para generalizar la situación, digamos que  $k$  representa la tasa de incorporación o de absorción, mientras que  $\lambda$  es la tasa de eliminación. La igualdad de valores de  $k$  en el numerador y el denominador del quebrado es fundamental para la constancia del valor de  $Q_0$  , o en su caso de  $C_0$  . En las adaptaciones de esta fórmula, para que conserve su carácter, sólo podemos modificar el  $k$  del numerador, sustituyéndolo por el valor conveniente  $v$  para lo que se pretenda evaluar, con lo que la función aunque ya no sea la de Bateman será “Bateman-like”. Eso sí, de acuerdo con la primera de las propiedades que señalábamos en su momento, el valor útil de  $Q_0$  vendrá multiplicado por el del cociente  $v/k$ . Lo mismo podemos decir de  $C_0$ . Este es el caso de la fórmulas (8.2). A estos nuevos valores les llamaremos  $Q'_0$  y  $C'_0$ .

Nosotros, en estas líneas, vamos a aplicar lo que acabamos de señalar para el uso correcto de esta función modificada en los dos casos de la cinética bicompartimental en que hallamos funciones de Bateman, esto es: en la determinación de valores de  $Q_t$  y de  $C_t$  en el compartimiento periférico cuando la administración del medicamento es intravasal, y en la evaluación de la suma de valores centrales y periféricos para cada tiempo  $t$  cuando la administración ha sido extravasal. En ambos casos puede ser muy útil el empleo del Programa “Bateman.bas” del QB64.

### 5.3.1. COMPARTIMIENTO. PERIFÉRICO INTRAVASAL.

De acuerdo con las fórmulas (8.2) el valor  $k$  del numerador ha de ser igual a  $k_{12}$  para las cantidades y  $k_{21}$  para las concentraciones. El resto de valores  $k$  ha de ser igual a  $\alpha$  y los valores  $\lambda$  igual a  $\beta$ . Por la propiedad primera ya citada, en este mismo supuesto,  $Q'_0 = \mathbf{93.085}$  y  $C'_0 = \mathbf{8.119}$ .

Como consecuencia de lo que estamos comentando, si queremos utilizar la función de BATEMAN “pura” para realizar evaluaciones analíticas de los valores en diferentes tiempos del compartimiento periférico en la cinética intravasal, debemos sustituir  $Q_0$  y  $C_0$  por su producto por  $k_{12}/\alpha$  para las cantidades y por  $k_{21}/\alpha$  para las concentraciones. En estos casos el numerador mencionado contendría el valor  $\alpha$  en lugar del correspondiente  $k_{ij}$  con lo que manejaríamos una función de Bateman “pura” y no “like”, como lo son las de la fórmula (8.2).

El lector puede tomarse la molestia de realizar estas comprobaciones con la ayuda si lo prefiere de los Programas “.bas” indicados antes. Para simplificarle el trabajo, sugerimos que compruebe la igualdad de los numeradores en el caso de nuestro ejemplo:  $\alpha Q'_0 = k_{12} Q_0$  O sea:  $\mathbf{1.12 \times 93.085 = 0.5792 \times 180 = 104.255}$ . Lo mismo ha de suceder en el caso de concentraciones.

### 5.3.2. SUMA DE VALOR $Q$ CENTRAL Y VALOR $Q$ PERIFÉRICO EXTRAVASAL

Es de interés considerar esta suma de valores porque, conocido uno de ellos, digamos el del compartimiento central, que viene ya calculado mediante fórmulas analíticas seguras, si conocemos esta suma se pueden evaluar con exactitud los valores del compartimiento periférico por simple diferencia. No olvidemos que estamos ahora tratando de la cinética bicompartimental de medicamentos administrados por vía extravasal (inyecciones no endovenosas, vía digestiva, etc).

La función de Bateman, que ya hemos dicho que se ajusta a esta suma, puede ser utilizada en su forma “pura” o bien como “like function” según hemos indicado. No olvidemos que en ningún caso estamos autorizados a manipular más que sobre el segundo factor del numerador de la función, factor ciertamente fijo, con la variante natural de actuar sobre  $Q_0$  o sobre  $C_0$  si queremos que la función de Bateman utilizada sea “pura”.

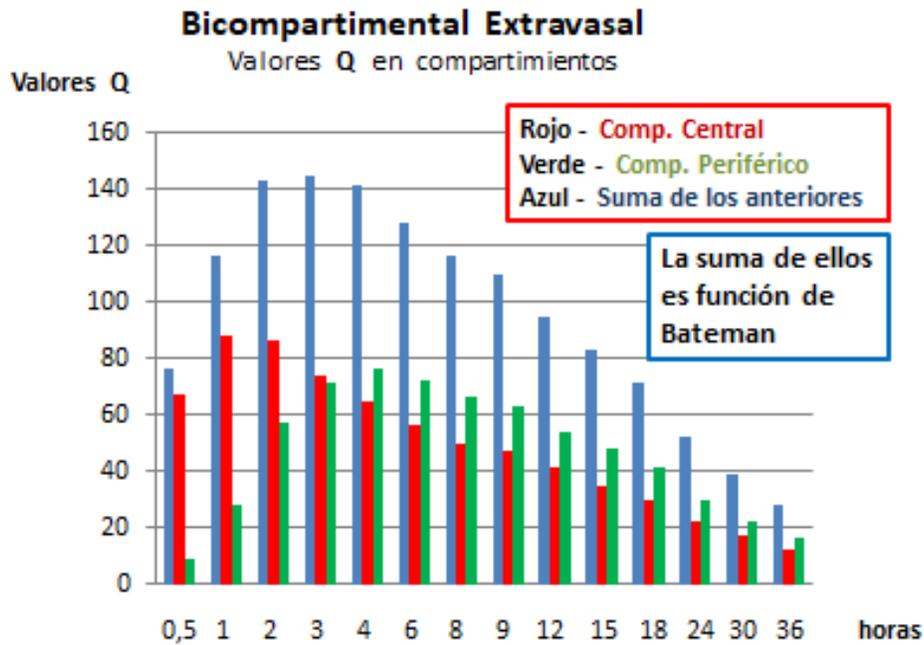


Figura 3

Resulta, por consiguiente, imprescindible evaluar los valores de  $k$  y de  $\lambda$  de esta nueva función. Ello se consigue mediante la aplicación de las siguientes fórmulas.

$$k = k_{01}(\alpha - \beta); \quad \lambda = \beta$$

Queda por determinar el valor  $Q_0$  ó  $C_0$ , según queramos utilizar la fórmula “like” o la “pura”. Pero esto último es ya mera consecuencia de lo que hemos dicho. Con los datos de nuestro ejemplo,  $k = 1.17457 \times (1.1202 - 0.05) = 1.257$ .

El valor de  $\beta$  ya hemos visto que es  $\beta = 0.05$ . Queda por determinar el valor  $Q'_0$ , que es

$$Q'_0 = \frac{k_{01}}{k} Q_0 = \frac{1.17457}{1.257} \times 180 = 168.196$$

Así pues, siguiendo con el ejemplo, podemos establecer la suma de valores  $\Sigma$  (central + periférico) como

$$\text{Forma "pura":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q'_0 k}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

$$\text{Forma "like":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q_0 k_{01}}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

Solo nos queda comprobar que  $Q'_0 k = Q_0 k_{01} = \mathbf{211.42}$ , como así es. Respecto de las concentraciones obraríamos de parecida manera, sin más que tener en cuenta las correcciones de volumen varias veces señaladas.

En la Tabla 8 mostramos los valores de  $Q$  en el compartimiento periférico obtenidos mediante la fórmula (12) (*sigma menos*) y el procedimiento del que estamos tratando ahora. Puede apreciarse la total coincidencia, excepto en el valor del  $Q$  periférico correspondiente a la primera fila (tiempo = 0.5) , que tan solo difiere en 26 centésimas.

<b>tiempo</b>	<b><math>Q</math> periférico <math>\Sigma^-</math></b>	<b><math>Q</math> perif Bateman</b>
0.5	10.4456	10.7063 *
1	29.0229	29.0229
2	59.2805	59.2805
3	73.5813	73.5813
4	77.7203	77.7203
6	74.5841	74.5841
8	68.1030	68.1030
9	64.8442	64.8442
12	55.8436	55.8436

Tabla 8

Para terminar este apartado intentaremos dar respuesta ahora a una interesante pregunta: ¿podrían determinarse las **concentraciones** de un medicamento en el compartimiento periférico utilizando la técnica que acabamos de exponer? Se entiende que estamos tratando todavía de una cinética bicompartimental extravasal.

La respuesta es que, en general, **no**. La razón de ello es que las concentraciones están en función del volumen de distribución del medicamento, y este volumen es diferente en ambos compartimientos. Si volvemos a las fórmulas (8.2) , relativas a la cinética bicompartimental intravasal, podemos apreciar que en la de la concentración en el compartimiento periférico figura el factor  $k_{21}$  , mientras que en la estimación de la cantidad ese mismo factor es  $k_{12}$  . Lo mismo sucede aquí ya que hay que aplicar estas “correcciones” debidas a los diferentes volúmenes, que también se aplican en todos los procedimientos de este tipo.

Ahora bien, el intento de deducir las concentraciones en lugar de las cantidades nos obliga a multiplicar unos datos por un factor y otros por un factor distinto del anterior, lo cual, en virtud de las propiedades de la función de Bateman, por lo general hace perder a la nueva función obtenida esta característica, resultando inaplicable. Este inconveniente no se presenta al tratar de las cantidades de medicamento presentes en cada compartimiento.

Estos inconvenientes desaparecen si utilizamos la fórmula (16) más adelante expuesta. Así es como hemos calculado los valores que figuran en la Tabla 9 de resultados, a partir del valor del  $Q$  periférico.

<b>tiempo</b>	<b><math>Q</math> periférico <math>\Sigma^-</math></b>	<b><math>Q</math> perif Bateman</b>
0.5	0.7432	0.7618 *
1	2.0651	2.0651
2	4.2181	4.2181
3	5.2356	5.2356
4	5.5301	5.5301
6	5.3070	5.3070
8	4.8458	4.8458
9	4.6139	4.6139
12	3.9735	3.9735

Tabla 9

**Nota.** Si calculamos la función de Bateman partiendo de los valores de la suma “central + perif” en los tiempos 1, 2, 3, obtenemos para  $Q_{P(0,5)} = \mathbf{10.4678}$  y para  $C_{P(0,5)} = \mathbf{0.7450}$ . Los valores de las tablas se han obtenido a partir de los tiempos 2, 4, 6; ya que partir de valores extremos distorsiona los resultados. Por otra parte, el rápido ascenso de los valores de la función de Bateman hasta alcanzar el máximo, exige también una mayor precisión en las evaluaciones que la que aquí hemos aplicado al modelo

Eso equivale a haber calculado las concentraciones en el compartimiento periférico dividiendo las correspondientes cantidades por el volumen de distribución de dicho compartimiento, que en nuestro ejemplo es  $V_p = \mathbf{14.054}$ . La precisión es también absoluta en la tabla anterior, con la pequeña desviación de la concentración de la primera fila, correspondiente al tiempo 0.5 (menos de 2 centésimas), lo cual era lógico esperar.

Por último, seguimos considerando relativamente más segura la fórmula basada en el “sigma menos”, pese a que ésta tampoco es “infalible” aunque sí bien planteada.

## 6. COMPLEMENTOS

A petición de los supervisores de este artículo, ampliamos la información que hemos dado sobre los procedimientos para determinar la cantidad y la concentración de un medicamento en el compartimiento periférico en el caso de un modelo bicompartimental.

## 6.1. ADMINISTRACIÓN INTRAVASAL

Las ecuaciones (7.1) y (7.2), que ya sabemos que forman un sistema, se pueden poner en forma matricial:

$$\begin{bmatrix} -(k_{12} + \lambda) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q_C \\ Q_P \end{bmatrix}$$

O sea, en el ejemplo:

$$\begin{bmatrix} -\mathbf{0.6977} & \mathbf{0.4725} \\ \mathbf{0.5792} & -\mathbf{0.4725} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q_C \\ Q_P \end{bmatrix}$$

La ecuación característica y los valores propios de la matriz del sistema son<sup>14</sup>:

$$\lambda^2 + \mathbf{1.1702}\lambda + \mathbf{0.0560}$$

$$\lambda_1 = -\mathbf{0.049982}$$

$$\lambda_2 = -\mathbf{1.120218}$$

que puede comprobarse que coinciden con los exponentes de  $\beta$  y  $\alpha$  respectivamente en el ejemplo que hemos utilizado para este tipo de cinética. Es interesante ver que los valores primitivamente utilizados son los de las constantes que representan las “tasas de paso” de un compartimiento al otro, es decir los  $k_{ij}$  propios de cada caso. A partir de ellos se determinan los demás valores. La consecuencia que se deduce de esto es que cualquier modificación en los valores de la matriz del sistema obligaría a replantearse el modelo.

Las fórmulas (8.1) y (8.2) son el resultado de resolver este sistema de ecuaciones diferenciales. También existe, como sabemos, la fórmula indirecta pero “segura”, también llamada  $\Sigma^-$ , a la que ya hemos hecho referencia.

## 6.2. ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL

En este apartado la documentación encontrada, tanto en publicaciones nacionales como internacionales es escasa y confusa. Si bien están correctamente descritos los pormenores referentes a determinaciones en el compartimiento central, no sucede lo mismo con el periférico, donde abundan la imprecisión y la casi total ausencia de referencias. Podemos decir

---

<sup>14</sup> “Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud” 2.3.1

que tan solo se utiliza la consabida regla de la sustracción (*método sustractivo o “sigma menos”*) que no tenemos por qué repetir ya que ha quedado descrito con anterioridad. Intentaremos proporcionar a continuación una solución a esta cuestión.

### Una consideración especial

Queda por consiguiente una pregunta clave. Así como en el caso del modelo bicompartimental intravasal disponíamos de fórmulas de cálculo directo de  $Q_t$  y de  $C_t$  (8.2), ¿no habrá alguna parecida que nos permita abordar este mismo cálculo en el caso bicompartimental extravasal? La respuesta es que, si la hay, nosotros no la conocemos ni la hemos visto expresada en ninguna publicación. Con esto no queremos decir que no existan medios de realizar con exactitud este tipo de cálculos.

Existen algunas soluciones aproximadas para la resolución de valores en función del tiempo, tanto de cantidades ( $Q_{P(t)}$ ) como de concentraciones ( $C_{P(t)}$ ), en el **compartimiento periférico** en el caso de la dinámica **bicompartimental** cuando el medicamento se administra por **vía extravasal**. Sin embargo, estas aproximaciones son más bien “groseras” por lo que resulta mucho más aceptable la realización del método de Runge y Kutta, tanta veces citado, que proporciona aproximaciones muy suficientes aparte de que está al alcance de profesionales no matemáticos de Ciencias de la Salud. Nosotros mismos hemos encontrado algunas de estas aproximaciones, poco fiables, empleando variantes del método **predicor – corrector**.

Una solución exacta del sistema (9.1), (9.2) ha quedado detallada en §5.2 mediante la suma miembro a miembro de las dos ecuaciones del sistema, eliminando los términos que se neutralizan. Resulta así, y es matemáticamente correcto, el contenido de §5.1 en el que se demuestra que procediendo de esta forma actuamos según el mencionado método del  $\Sigma^-$ , totalmente adaptado al modelo matemático propuesto. Otra cosa sería la realidad biológica.

No hay ninguna dificultad por el hecho de que la fórmula adecuada (12) sea un poco “complicada”. Siempre se podrá presentar “más simplificada” al igual que se hace con la fórmula (10) en la que se hace uso de los valores  $M_1, M_2, M_3$ , ya explicados en el apartado §4. Una de estas simplificaciones podría ser la siguiente.

$$(13) \quad Q_{P(t)} = Q_0 [1 - \{k_{01} (H_1 + H_2 + H_3) + e^{-k_{01}(x)}\}]$$

en la que el miembro a la izquierda del signo = significa “cantidad de medicamento en el tiempo  $t$ , en el compartimiento periférico”.  $x$  es igual al tiempo  $t$  y los  $H_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) son:

$$\begin{aligned} H_1 &= \frac{M_1}{\alpha} (\lambda + (\alpha - \lambda)e^{-\alpha x}) \\ H_2 &= \frac{M_1}{\beta} (\lambda + (\beta - \lambda)e^{-\beta x}) \\ H_3 &= \frac{M_1}{k_{01}} (\lambda + (k_{01} - \lambda)e^{-k_{01}x}) \end{aligned}$$

Con lo cual resulta ya muy fácil llevar los datos a un programa informático, para el cual sirve también perfectamente la fórmula (13), con lo que este problema queda ya resuelto de manera definitiva y sin necesidad de buscarse complicaciones innecesarias.

Aún queda otro punto por aclarar. Lo que acabamos de decir se refiere a la evaluación o cálculo de cantidades globales de medicamento. ¿Cómo procederemos cuando se trate del cálculo de concentraciones? Es muy sencillo y lo sabemos ya, puesto que se trata de sustituir el primer factor del segundo miembro de la fórmula (13) que quedaría ahora así:

$$(14) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{k_{12}} [1 - \{k_{01} (H_1 + H_2 + H_3) + e^{-k_{01}(x)}\}]$$

### 6.3. ADMINISTRACIÓN INTRAVASAL

Lo mismo podemos aplicar a la fórmula (11), para el cálculo de concentraciones en el compartimiento periférico, en tiempo  $x$ , con una cinética bicompartimental **intravasal**. Haciendo:

$$\begin{aligned} h_1 &= A_0 \left( \frac{\lambda}{\alpha} + e^{-\alpha x} \right) \left( 1 - \frac{\lambda}{\alpha} \right) \\ h_2 &= A_0 \left( \frac{\lambda}{\beta} + e^{-\beta x} \right) \left( 1 - \frac{\lambda}{\beta} \right) \end{aligned}$$

quedaría de esta forma:

$$(15) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{k_{12}} [1 - C_0 (h_1 + h_2)]$$

#### 6.4. Crítica, comentarios, sugerencias.

Desde luego llama la atención la ausencia general de este tipo de fórmulas, tanto en las publicaciones nacionales como en las extranjeras, ciertamente que en contraste con el hallazgo de fórmulas “directas” referentes al compartimiento periférico en la administración intravascular que en este artículo hemos recogido en (8.2).

Dos defectos, ya señalados anteriormente, debemos resaltar aquí y ahora.

**Un primer defecto**, del que ya hemos hablado es que el volumen de distribución, diferente en los dos compartimientos, no entra en el planteamiento de las ecuaciones bicompartimentales presentadas, lo que nos obligó a incluir factores “rectificatorios” en las fórmulas (8.2), ya que en la primera de ellas (bicompartimental intravascular, *concentración* en compartimiento periférico) figura el factor  $k_{21}$ , y en la segunda (*cantidad*, en lugar de *concentración*) el factor  $k_{12}$ , fórmula esta última citada por cierto en la traducción del Gibaldi-Perrier.

Dado que los volúmenes de distribución son constantes dentro de cada caso, es fácil introducir la rectificación oportuna, cosa también posible en el cálculo numérico mediante el procedimiento de Runge y Kutta. El lector podrá apreciar en su momento estas mismas rectificaciones en nuestros programas informáticos, lo cual hace que éstos proporcionen resultados ya corregidos.

Ciertamente que los propios Loo y Riegelman intentaron solucionar esta carencia, y hemos visto la forma de utilizar su conjetura, no demostrada, que estima el volumen de distribución periférico en función del central y de las constantes  $k_{12}$  y  $k_{21}$ , como sabemos. Sus resultados los hemos utilizado en las correcciones señaladas.

Es éste el momento de **sugerir** una manera muy sencilla de calcular las concentraciones de un medicamento en el compartimiento periférico, válida tanto en el caso de administración intravascular del fármaco como extravascular. Para ello utilizamos los datos ya calculados de las cantidades en cualquier tiempo, que multiplicamos por un factor fijo en cada paciente. Este factor es  $\frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}}$  con lo que la fórmula general y su recíproca quedan así:

$$(16) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}} Q_{P(t)} \quad Q_{P(t)} = \frac{Q_0 k_{12}}{C_0 k_{21}} C_{P(t)}$$

Es fácil ver que se aprovecha la razón de volúmenes **central/periférico** y que se sustituye  $Q_0$  por  $C_0$ , o viceversa. Con esto simplificamos el cálculo al máximo. El lector puede

comprobarlo sobre las tablas de valores que hemos dado al tratar de las cinéticas bicompartimentales. Por cierto, en todos nuestros ejemplos de este artículo el valor del factor por el que hay que multiplicar  $Q_{P(t)}$  para obtener  $C_{P(t)}$  es **0.071154**... Esto permite que los programas de cálculo suministren simultáneamente *cantidades y concentraciones*. Obsérvese que consideramos primario el cálculo de las cantidades en cada tiempo.

**Un segundo defecto** del mencionado modelo matemático lo constituye el hecho de que en su planteamiento no se tiene en cuenta que la eliminación de los medicamentos también puede tener lugar en el compartimiento periférico, cosa que es omitida en estos modelos. Alguna alusión hacen a este respecto Gibaldi y Perrier en su conocido tratado de Farmacocinética, si bien no aportan ninguna solución comprobada al mismo. Esto nos motiva para dar entrada al último epígrafe de este artículo.

### 6.5. Aclaración en cinética bicompartimental

Los cálculos abreviados de cantidad y de concentración  $Q, C$ , de medicamento, administrados por vía intravascular y extravascular, en el compartimiento periférico se encuentran respectivamente en en las fórmulas (11) , (15). Los de la administración extravascular en las fórmulas (12) y (13) la cantidad, y [14] la concentración. Las razones de su separación en el texto obedecen al orden natural de exposición y a la posterior incorporación de este apartado §6.

## 7. MODELOS CATENARIOS

Recordemos que los modelos que hasta ahora hemos tenido en cuenta son **modelos mamilares**, caracterizados porque todo el aporte y toda la eliminación del medicamento se hacen por medio del compartimiento central. Si consideramos la posibilidad de algún tipo parcial de eliminación por compartimiento/s periférico/s tenemos que hablar de **modelos catenarios**.

Retomando los últimos párrafos anteriores, hemos de señalar que Gibaldi Y Perrier citan cifras orientativas para evaluar esa tasa de eliminación por el compartimiento periférico: el denominado valor de  $k_{20} = \frac{\alpha\beta}{k_{12}}$ , que en nuestro ejemplo valdría aproximadamente  $k_{20} = \mathbf{0.0967}$ . No creemos sea muy válida esta expresión, ni que baste añadirla a las que ya tenemos, pues se trata de diferente tipo de modelo, ya que el que manejamos está estructurado como mamar y el nuevo sería catenario al permitir parte de eliminación medicamentosa por un compartimiento distinto del central.

Esta carencia afecta incluso a la que hemos denominado *fórmula buena* del método sus-tractivo. Si existe (y así lo planteamos ahora) algún grado de eliminación del medicamento en el compartimiento periférico, éste no es tenido en cuenta en un modelo planteado bajo la premisa de que toda la eliminación tiene lugar únicamente en el compartimiento central.

Consecuentemente con lo que estamos exponiendo ahora, las ecuaciones (7.2) y (9.2) adoptarían esta expresión:

$$\frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - (k_{21} + k_{20})Q_P$$

Bajo este enfoque el error afecta no solo a la “*fórmula buena*” sino también a todos los cálculos basados en ella, incluida la solución del correspondiente sistema de ecuaciones diferenciales. Los métodos de Runge-Kutta darían, no obstante, soluciones a este sistema modificado, resultados que hemos recogido en las tablas que presentamos a continuación, sin entrar en discusiones acerca de su adecuación a la realidad.

Tabla 10: Nueva tabla con los datos del compartimiento periférico corregidos para un valor  $k_{20} = 0,0967$  (Vía intravasal) (Modelo catenario)  
Resolución por el método de Runge-Kutta

tiempo	Cantidad				Concentración			
	Central		Periférico		Central		Periférico	
	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten
0.5	131.5278	<b>131.454</b>	39.3720	<b>38.418</b>	11.4721	<b>11.466</b>	2.8015	<b>2.734</b>
1	103.1341	<b>102.690</b>	60.8874	<b>57.932</b>	8.9956	<b>8.957</b>	4.3324	<b>4.122</b>
2	75.8943	<b>73.796</b>	77.7809	<b>70.237</b>	6.6197	<b>6.437</b>	5.5344	<b>4.998</b>
3	64.9502	<b>60.543</b>	80.4664	<b>60.835</b>	5.6651	<b>5.281</b>	5.7255	<b>4.898</b>
4	59.4211	<b>52.615</b>	78.6560	<b>63.670</b>	5.1828	<b>4.589</b>	5.5967	<b>4.530</b>
6	52.7836	<b>41.840</b>	72.0540	<b>52.143</b>	4.6039	<b>3.649</b>	5.1269	<b>3.710</b>
8	47.6565	<b>33.753</b>	65.2940	<b>42.217</b>	4.1567	<b>2.944</b>	4.6459	<b>3.004</b>
9	45.3251	<b>30.341</b>	62.1188	<b>37.962</b>	3.9533	<b>2.646</b>	4.4200	<b>2.701</b>
12	39.0084	<b>22.048</b>	53.4728	<b>27.592</b>	3.4024	<b>1.923</b>	3.8048	<b>1.963</b>

Las diferencias son notables

Tabla 11: Nueva tabla con los datos del compartimiento periférico corregidos para un valor  $k_{20} = 0,0967$  (Vía extravasal) (Modelo catenario)  
Resolución por el método de Runge-Kutta

tiempo	Cantidad				Concentración			
	Central		Periférico		Central		Periférico	
	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten
0.5	67.1388	<b>76.628</b>	10.4369	<b>15.438</b>	5.8560	<b>5.854</b>	0.7426	<b>0.730</b>
1	88.2593	<b>88.120</b>	29.0038	<b>28.013</b>	7.6982	<b>7.686</b>	2.0637	<b>1.993</b>
2	85.8698	<b>84.855</b>	59.2586	<b>55.000</b>	7.4898	<b>7.401</b>	4.2165	<b>3.913</b>
3	73.9953	<b>71.253</b>	73.5686	<b>65.288</b>	6.4540	<b>6.215</b>	5.2347	<b>4.645</b>
4	65.3105	<b>60.376</b>	77.7163	<b>65.663</b>	5.6965	<b>5.266</b>	5.5298	<b>4.672</b>
6	55.7251	<b>46.405</b>	74.5905	<b>56.651</b>	4.8604	<b>4.048</b>	5.3074	<b>4.031</b>
8	49.8752	<b>37.115</b>	68.1214	<b>46.277</b>	4.3502	<b>3.237</b>	4.8471	<b>3.293</b>
9	47.3899	<b>33.323</b>	64.8712	<b>41.652</b>	4.1335	<b>2.907</b>	4.6159	<b>2.964</b>
12	40.7899	<b>24.197</b>	55.9104	<b>30.292</b>	3.5578	<b>2.111</b>	3.9783	<b>2.155</b>

Las diferencias son verdaderamente notables

Antes de dar por terminado este artículo surge una última pregunta. ¿Vale la pena elaborar un modelo en el que intervengan los factores que acabamos de discutir, para intentar darle unas soluciones completas? La opinión mundial de los expertos en farmacocinética es negativa al respecto. Tienen razón a nuestro juicio, pues, aparte de las mayores dificultades que entrañaría el hacerlo así, está la realidad de que los nuevos modelos tampoco serían completos.

No olvidemos que lo que se puede pedir a los modelos matemáticos es que ayuden a resolver problemas parciales de las realidades biológicas. Todo lo que sea salirse de estas premisas es salirse de la propia matemática. Tampoco puede caer en saco roto la advertencia a nuestros profesionales de Ciencias de la Salud, en los tiempos actuales, de que una necesidad que tienen para seguir investigando es el manejo del cálculo numérico y de los métodos sencillos informáticos, en lo que tanto venimos insistiendo.

**Nota.** La validez de los valores consignados en estas tablas está condicionada por lo que hemos comentado anteriormente. El modelo aquí ya no es mamilar sino catenario. Los valores “mamilares” son los vistos repetidas veces, obtenidos en estas últimas tablas, por el método de Runge-Kutta para facilitar en lo posible las comparaciones.

**Nota.** La introducción del valor  $k_{20} = \mathbf{0.0967}$  en las ecuaciones (7.2) y (9.2), sustituyendo el coeficiente  $k_{21}$  por  $(k_{21} + k_{20})$ , daría lugar a valores propios diferentes en la matriz básica

de los sistemas; esto es:  $\beta = -0.1016$ ,  $\alpha = -1.1608$ , con lo que el resto de constantes  $k_{ij}$  también podrían ser diferentes que las que hasta aquí hemos manejado. No obstante hemos conservado por razones biológicas los valores  $k_{12}, k_{21}, \lambda$  utilizados hasta ahora.

## 8. CONCLUSIÓN

Nos habíamos propuesto presentar de forma clara e inequívoca las ecuaciones diferenciales cuya solución permite desarrollar los tipos aquí estudiados de farmacocinética compartimental. No se ha pretendido hacer un estudio exhaustivo del tema, sino dejar claros puntos algún tanto confusos en obras clásicas y actuales.

Es innegable el papel que a día de hoy juegan la informática y el cálculo numérico en el esclarecimiento de estos problemas. Por otra parte es preciso reconocer que la precisión de las mediciones de niveles en sangre de muchos medicamentos va ganando en calidad cada año que transcurre.

El profesional de Ciencias de la Salud interesado en estos aspectos puede por sí mismo, con una leve pero buena asesoría matemática, resolver la mayoría de los problemas que aquí hemos discutido, siempre que disponga de un mínimo de conocimientos y de los programas informáticos necesarios.

El autor, que dispone de todos los programas informáticos a que nos hemos referido en las anteriores líneas, ha preparado una versión en QB64 de los mismos, que podrá servir gratuitamente por vía electrónica, junto con un folleto explicativo de su uso, a quienes estén interesados en ellos.

Por último, las ecuaciones diferenciales que hemos utilizado, aunque son correctas no son completas, como también hemos comprobado, y no lo son porque en ellas no pueden entrar todas las condiciones biológicas que realmente suceden. Como modelos matemáticos sirven, y bien, pero no dejan de ser modelos aunque, como todos ellos, procuren acercarse lo más posible a la realidad. El entender esto es fundamental para enfocar acertadamente la actual Biomatemática.

**Nota.** El autor agradece a los Profesores D. Mariano Mateo Arrizabalaga y a D. Ignacio Andrés Arribas, ambos miembros de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, las modificaciones del texto que le han sugerido, y de modo especial al primero de ellos las precisiones en lo que a terminología farmacológica se refiere.

## ANEXO

### Valores utilizados en los ejemplos de las cinéticas bicompartimentales:

$Q_0 = 180$	$\alpha = 1.1202$	$\lambda = k_{10} = 0.1185$	$M_1 = 11.094458$
$C_0 = 15.7$	$\beta = 0.04998$	$k_{01} = 1.17475$	$M_2 = 0.3510027$
			$M_3 = 11.44546$
$A_0 = 9.50186$	$k_{12} = 0.5792$	Vol. central = 11.465	
$B_0 = 6.19814$	$k_{21} = 0.4725$	Vol. perifér = 14.054	

En el planteamiento de las ecuaciones diferenciales entran únicamente las tasas  $k_{ij}$ .

### Orden a seguir en la evaluación de parámetros:

Es imprescindible conocer la dosis administrada, así como la vía de administración y el tipo de modelo matemático compartimental.

Se parte siempre de los valores de las concentraciones en sangre del medicamento.

Para iniciar los cálculos, seguir instrucciones de las Propositiones 1 y 2 del artículo ya mencionado: “Cálculo matemático de parámetros básicos en Farmacocinética”. 1.3.c y 2.1

A fin de ganar en precisión, conviene recalcular los valores de los exponentes  $\alpha, \beta$  por el procedimiento indicado en §6 “Complementos” de este mismo artículo.

Las constantes que son expresión de tasas biológicas  $k_{ij}$  no varían aunque cambie la vía de administración del medicamento.

### Fórmulas fundamentales expresadas en este Artículo:

- (1) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Ecuación diferencial  $Q_t$
- (2) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Ecuación diferencial  $C_t$
- (3) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Solución general.
- (4) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial  $Q_t$
- (5) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial  $C_t$

- (6) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial. Solución general.
- (7) Cinética bicompartimental intravasal. Sistema de ecuaciones diferenciales.
- (8) Cinética bicompartimental intravasal. Soluciones a las anteriores.
- (9) Cinética bicompartimental extravasal. Sistema de ecuaciones diferenciales.
- (10) Cinética bicompartimental extravasal. Solución en compartimiento central.
- (11) Cinética bicompartimental intravasal. Solución simplificada  $\Sigma^-$  en compart. periférico.
- (12) Cinética bicompartimental extravasal. Solución simplificada  $\Sigma^-$  en compart. periférico.
- (13) Cinét. bicompart. extravasal. Solución  $\Sigma^-$  en compart. Perifér.  $Q_t$  Fórmula abreviada.
- (14) Cinét. bicompart. extravasal. Solución  $\Sigma^-$  en compart. Perifér.  $C_t$  Fórmula abreviada.
- (15) Cinét. bicompart. intravasal. Solución  $\Sigma^-$  en compart. Perifér.  $C_t$  Fórmula abreviada.
- (16) Cinéticas bicompartimentales: cambio mutuo recíproco entre concentraciones y cantidades, para tiempos iguales, en compartimiento periférico.



## Nota necrológica del Académico Numerario Dr. D. Eustoquio Molina Martínez

Real Academia de Ciencias de Zaragoza

El domingo 30 de septiembre de 2018 de forma inesperada y casi repentina falleció nuestro querido y admirado compañero de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza, Eustoquio Molina Martínez. Catedrático de Paleontología (Micropaleontología) en el Departamento de Ciencias de la Tierra de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y miembro del Instituto Universitario de Ciencias Ambientales de la Universidad de Zaragoza, dirigía el Grupo de Investigación Consolidado: “Extinción y reconstrucción paleoambiental desde el Cretácico al Cuaternario” y estuvo activo hasta el último día.

Eustoquio fue el hijo mayor de una extensa familia rural granadina. Alumno brillante, obtuvo la licenciatura en Geología (1974) y el doctorado Ciencias Geológicas – Paleontología– (1979) en la Universidad de Granada. Ese mismo año se trasladó a la Universidad de Zaragoza para colaborar al desarrollo de la Geología en la Facultad de Ciencias, licenciatura que había comenzado a impartirse en 1973. Así pues, formó parte de ese grupo pionero entre los que había numerosos profesores de Geología que se habían formado en la Universidad de Granada y que pusieron los cimientos de la Sección de Geología de la Facultad de Ciencias. Nombres ilustres como Leandro Sequeiros, Eladio Liñán, Constanza Fernández-Nieto, Manuel González, etc., algunos de ellos Académicos, aportaron su entusiasmo y conocimiento para que la Geología en Zaragoza tuviese el nivel de prestigio que ahora posee.

Su posterior carrera académica y científica se desarrolló en esta Facultad, primero como Profesor contratado luego Profesor Titular de Paleontología desde 1983 y finalmente Catedrático en esa misma área desde 2006. Pionero de la Micropaleontología y referente español de la especialidad, formó en Zaragoza un grupo de investigadores encargado de analizar las

principales causas de extinción de las especies en los últimos 66 millones de años a través de microfósiles: foraminíferos planctónicos (microorganismos unicelulares), que vivieron en el plancton marino.

De enorme capacidad de trabajo, gran entusiasmo y buen comunicador, publicó numerosos libros y artículos científicos en Micropaleontología, sobre Foraminíferos planctónicos (Cretácico Superior-Neógeno Inferior), Cronoestratigrafía del Paleógeno (K/T, P/E, Y/L, E/O, P/N, etc.), o sobre extinción (Eventos de evolución y extinción: patrones y causas), entre otros muchos más temas.

Sus méritos le llevaron a ser elegido académico de número el 15 de octubre de 2015 y el 16 de junio de 2016, leyó su discurso *Eventos de Extinción desde el Cretácico a la actualidad: Patrones, Causas y Efectos* ingresando con la medalla número 12 en la Sección de Naturales de Real Academia de Ciencias de Zaragoza donde a su muerte era Vicepresidente.

Paleontólogo, evolucionista, ambientalista y látigo de pseudociencias y supersticiones fue un hábil divulgador de la Ciencia y del pensamiento crítico, tal como le gustaba definirse y sobresalió tanto por su elevado nivel científico en su especialidad como por su racionalidad y espíritu crítico. Muy interesado en la relación de las Ciencias con otras disciplinas, como la Filosofía, fue de los fundadores en los años 80 del Seminario interdisciplinar de la Universidad de Zaragoza, foro de debate de distintas teorías científicas desde diferentes ópticas, y que alcanzó su punto álgido con la visita del profesor Karl Popper.

Ocupó diversos cargos y tuvo numerosos nombramientos en tareas de gestión y dirección en instituciones relacionadas con su especialidad científica, entre todas ellas merecen destacarse haber sido Presidente de la International Subcommission on Paleogene Stratigraphy (2004-2012); Presidente del International Working Group on Ypresian/Lutetian Boundary Stratotype; Investigador Principal del Equipo de Micropaleontología de la Universidad de Zaragoza.

Dirigió 12 tesis doctorales y 17 tesis de licenciatura. Fue Miembro activo de Alternativa Racional a las Pseudociencias-Sociedad para el Avance del Pensamiento Crítico.

En la Real Academia de Ciencias de Zaragoza le recordaremos siempre por su elevado nivel científico, colaborador y siempre participativo, pero también por su carácter alegre, abierto, comunicador y ameno conversador. Fue un gran amante de la fotografía, tanto científica como artística, y nunca olvidaremos las magníficas fotografías que obtenía, y mas tarde compartía con todos los compañeros, cuando se realizaba una visita cultural a lugares

emblemáticos organizada por nuestra Real Academia.

Descanse en paz nuestro compañero, siempre le llevaremos en nuestra memoria.





**Actividades de la Real Academia de Ciencias Exactas,  
Físicas, Químicas y Naturales  
durante el año 2018**

**Sesiones y actividades corporativas**

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza (en adelante Academia), durante el año 2018 ha celebrado 6 sesiones plenarias, cuatro de ellas ordinarias y dos extraordinarias. Además, para tareas de programación y coordinación de sus sesiones y actividades se realizaron dos reuniones de la Junta de Gobierno el 26 de marzo y 12 de septiembre.

Las dos sesiones extraordinarias se desarrollaron en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias a las 19 horas. En la de 31 de enero se produjo el ingreso del académico de número Sr. D. José Esteban Galé Gimeno y en la de 30 de noviembre se entregaron los Premios de Investigación 2018 que con el turno bianual establecido correspondieron a las propuestas de las secciones de Químicas y de Naturales.

Las sesiones ordinarias de 22 de febrero, 26 de abril y 24 de octubre se celebraron en la Sala de Profesores de la Facultad de Ciencias a las 19:00 horas, y la correspondiente al 12 de diciembre en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias a las 13:00 horas, seguida de una comida de hermandad.

La Academia participó en la Solemne apertura de Curso 2018-19 de las Academias de Aragón celebrada el 5 de noviembre de 2018 en el edificio Paraninfo de la Universidad de Zaragoza. En este acto, organizado y presidido por la Real Academia de Medicina de Zaragoza, estuvieron presentes las academias hermanas; Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis, Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación y Academia de Farmacia “Reino de Aragón”.

La Academia en sesión de 26 de abril acordó la realización de una encuesta interna dirigida a sus académicos numerarios para valorar las distintas sesiones y actividades que se realizan. Los objetivos últimos de esta encuesta eran potenciar la participación de los académicos y aumentar el interés y la asistencia de público a las actividades de divulgación científica, así como recoger opiniones sobre cuales deben ser actualmente las misiones de la institución. La encuesta se realizó por vía telemática durante el mes de mayo y el análisis de resultados y conclusiones se aprobaron en la sesión de 24 de octubre.

**Altas y bajas de académicos numerarios y correspondientes**

Este año ha causado baja por fallecimiento el académico numerario de la sección de Naturales, profesor Dr. Eustoquio Molina Martínez († 30 de septiembre de 2018) medalla

número 12 que había ingresado en la Real Academia el 16 de junio de 2016.

El 31 de enero el académico electo Sr. D. José Esteban Galé Gimeno, presentó su discurso de ingreso "Una excursión por grupos en el Análisis Matemático" siendo respondido por el académico Sr. D. Jesús Bastero Eleizalde.

En sesión del 24 de octubre se eligió como nuevo académico correspondiente por la Sección de Exactas al Excmo. Sr. D. Jesús Sanz Serna, catedrático de la Universidad Carlos III y presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales de Madrid.

### **Solicitudes de financiación**

En una convocatoria del Gobierno de Aragón para apoyar las actividades de divulgación científica, la Academia solicitó subvención para financiar parcialmente los costes asociados a los dos ciclos de conferencias realizados durante 2018. La subvención fue denegada.

En una convocatoria de ayudas de la Universidad de Zaragoza para la edición de publicaciones científicas, se solicitó una subvención para costear la edición y distribución de la Revista de la Academia, habiendo obtenido a tal fin 750 euros, que ha sido la única financiación pública o privada recibida por la Academia en 2018.

### **Publicaciones de la Academia**

La Academia ha publicado el volumen 72 de la *Revista de la Academia de Ciencias de Zaragoza* correspondiente a 2018 tanto en papel como en acceso libre en la Web. Además ha realizado la publicación sólo electrónica de dos monografías que se encuentran en libre disposición en la Web de la Academia:

- Monografía 42– Corrección de Aniseiconia, 2018 cuyo autor es el académico Sr. D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz.
- Monografía 43– Proceedings of the XVI EACA Zaragoza – Encuentros de Álgebra Computacional y Aplicaciones 2018, siendo editores el académico Sr. D. Enrique Artal y el profesor Sr. D. José Ignacio Cogolludo.

### **Organización de conferencias y eventos**

La Academia durante 2018 ha organizado dos ciclos de divulgación científica de tres conferencias cada uno que se desarrollaron en primavera y en otoño en las instalaciones de la Obra social de Ibercaja del Patio de la Infanta, c/ San Ignacio de Loyola 16, a las 19 horas.

*Ciclo de conferencias de primavera: "Matemáticas en nuestra vida"*

Organizado por la Sección de Exactas, el ciclo se desarrolló con los títulos de conferencias y protagonistas siguientes:

**28 de febrero**, *Reforma electoral y elección de presidente del Gobierno*, impartida por el Sr. D. Victoriano Ramírez González, catedrático de Matemática Aplicada de la Universidad de Granada y frecuente consejero y miembro de Comités asesores de sistemas electorales de la Comunidad Europea. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Mariano Gasca, que moderó el turno de preguntas posterior.

**7 de marzo**, *¿Para qué sirven los satélites artificiales?*, impartida por el Sr. D. Antonio Elipe Sánchez, catedrático de Matemática Aplicada de la Universidad de Zaragoza, director del Centro Universitario de la Defensa y Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Mariano Gasca que moderó el turno de preguntas posterior.

**13 de marzo**, *Matemáticas y corazón un tándem con mucho futuro*, impartida por la Sra. Doña Ester Pueyo Paúles, profesora titular de la Universidad de Zaragoza, miembro del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón y ganadora de una "Starting Grant" de la Unión Europea. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Enrique Artal que moderó el turno de preguntas posterior.

*Ciclo de conferencias de otoño: "Química una ciencia central"*

Organizado por la Sección de Químicas el ciclo se desarrolló con los títulos y protagonistas siguientes:

**7 de noviembre**, *Literatura de la química y química de la literatura*, impartida por el Sr. D. Santiago Álvarez Reverter, catedrático de Química Inorgánica de la Facultad de Químicas de la Universidad de Barcelona, *fellow* de la *Royal Society of Chemistry*, académico correspondiente de la Real Academia Española de Ciencias y miembro de la *European Academy of Sciences*. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Fernando Lahoz que moderó el turno de preguntas posterior.

**14 de noviembre**, *Química y Política*, impartida por el Sr. D. Alfredo Pérez Rubalcaba profesor del departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid y con una reciente y amplia proyección en la política nacional. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Luis Antonio Oro que moderó el turno de preguntas posterior.

**28 de noviembre**, *Química del olor, sabor y placer en el vino*, impartida por el Sr. D. Vicente Ferreira González, catedrático de Química Analítica de la Universidad de

Zaragoza y director del Laboratorio de Análisis del Aroma y Enología de esta universidad. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Juan Cacho que moderó el turno de preguntas posterior.

#### *Otras Conferencias y eventos*

**23 de noviembre.** La Academia junto con el Senatus de la Facultad de Ciencias y sufragada por los asistentes ha organizado una visita a la moderna Almazara de Hacienda Iber (Caspe) para conocer las técnicas más actuales de cultivo del olivo en espaldera, de su recolección y de moltura. La ocasión se aprovechó para comer en Alcañiz y hacer una visita a su Colegiata.

**13 de diciembre,** *Herramientas hechas de luz: Pulsos ultracortos de alta intensidad para el procesado de materiales*, impartida por el Sr. D. Francisco Javier Solís Céspedes, académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid y académico correspondiente de esta Academia. El conferenciante fue presentado por el académico Sr. D. Miguel Ángel Rebolledo y al final se le hizo entrega del nombramiento de académico correspondiente de esta Academia concedido el 4 octubre 2017.

#### **Premios de investigación de la Academia**

Cumplidos los tramites exigidos de entrega de un artículo de su ámbito y especialidad para su publicación en la Revista de la Academia, en la sesión extraordinaria de 21 de noviembre se procedió a la exposición de los trabajos y entrega de los Premios de investigación de la Real Academia de 2018 que correspondieron a:

Por la Sección de Químicas, al Sr. D. Ricardo Rodríguez Martínez, contratado Ramón y Cajal en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (CSIC – Universidad de Zaragoza) que presentó el trabajo titulado “*Catalizadores Enantioselectivos con el metal como única fuente de Quiralidad*”.

Por la Sección Naturales, al Sr. D. Manuel Valiente Cortés, licenciado por la Universidad de Zaragoza y actualmente líder junior del grupo de Metástasis cerebrales, Programa de Oncología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas –CNIO–, Madrid que presentó el trabajo titulado “*Mecanismos moleculares de la colonización metastática del cerebro*”.

En sesión ordinaria de 12 diciembre, se aprobaron las propuestas de Premios de Investigación de la Academia para el año 2019. Por la Sección de Exactas se propuso al Sr. D. Juan Manuel Peña Ferrández y por la Sección de Físicas al Sr. D. David Zueco Laínez. Ambos aceptaron las propuestas y su concesión definitiva se hará en 2019 cuando cumplan las condiciones exigidas.

## Resultados y conclusiones de la encuesta

Con un porcentaje de respuestas válidas del 76 % del universo de académicos de número, el resultado de la encuesta se considera significativo de sus opiniones sobre las cuestiones planteadas que abarcaban:

1. Analizar la asistencia y valoración del grado de interés para los académicos y para la Academia de las sesiones y de las actividades de divulgación científica que se realizan.
2. Recoger propuestas para mejorar el desarrollo y aumentar la asistencia a los distintos tipos de sesiones y actividades públicas que se organizan.
3. Reflexionar y valorar cuales deben ser las misiones fundamentales de nuestra Academia hoy en día.
4. Recoger sugerencias para mejorar la participación en las actividades y la proyección social de la Academia.

### *Asistencia e interés de los académicos en las actividades de la Academia*

Los académicos mayoritariamente tiene una alta implicación y compromiso con la Academia. Asisten a las sesiones ordinarias y extraordinarias, y a las actividades de divulgación en porcentajes, respectivos, del 89 %, 71 % y 68 % entre las opciones “Total” o “Frecuente” dentro de una escala de cinco niveles de asistencia, (Nula, Mínima, Regular, Frecuente y Total) y valoran como “Bastante” o “Mucho” su grado de interés en 71 %, 75 % y 68 %, respectivamente, de nuevo en una escala de cinco niveles (Nada, Poco, Aceptable, Bastante y Mucho) y el grado de interés de las mismas para la Academia en 82 %, 93 % y 89 %, respectivamente.

Tanto en las sesiones como en las actividades divulgativas, los mayores grados de interés para los académicos se correlacionan con quienes asisten con mayor frecuencia a las mismas y destaca la alta valoración del interés para la Academia de las actividades divulgativas y de difusión científica que además fueron las que recibieron un mayor número de sugerencias de mejora.

### *Propuestas para aumentar la implicación de los académicos con la Academias*

Preguntados sobre propuestas para conseguir una mayor implicación y participación de los académicos en la “vida” de la Academia sobre seis opciones codificadas con la posibilidad de incluir otras (amén de aspectos menores relacionados con el horario, fechas, convocatoria, información, protocolo. . .) los resultados han sido:

- Insistir en el compromiso moral de todos los académicos en impulsar la Academia.
- Crear espíritu de grupo a través de actividades sociales comunes.
- Hacer valoraciones periódicas y públicas de la asistencia de cada uno de los académicos.

Por efecto de la creciente edad media de los académicos y el límite de su número, se está detectado un incremento de situaciones sobrevenidas de imposibilidad de participar durante largos periodos de tiempo. Esta merma del potencial de la Academia, que esencialmente reside en la capacidad en sus académicos, urge la búsqueda de formas de renovación y de soluciones para estas situaciones.

#### *Misiones de la Academia hoy en día*

Uno de los objetivos de la encuesta era recabar opiniones sobre cuales deberían ser las misiones de nuestra Institución a día de hoy haciendo una reflexión sobre la vigencia de una iniciativa como esta un siglo después de su puesta en marcha, en un mundo globalizado, conectado y especializado muy diferente del que la vio nacer. Para ello se presentaron once propuestas o ítems de posibles misiones de Academia cuya prioridad se debía valorar y que en general se cogieron con los cambios apropiados de las misiones enunciadas por instituciones similares españolas e internacionales, incluidas las de nuestra Academia.

De forma destacada se valoraron como las prioridades más importantes dos:

- *Sensibilizar a la Sociedad de las aportaciones de la Ciencia a nuestro bienestar actual y futuro.*
- *Fomentar el interés en las Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales.*

De acuerdo con las misiones de la Academia que fija el actual Reglamento; “1- *El cultivo, adelantamiento y propagación de las Ciencias y sus aplicaciones.* 2- *Evacuar las consultas que el Gobierno, las Autoridades provinciales y locales particulares les dirijan acerca de cualquier asunto de carácter científico y de su competencia*” entre las once propuestas se incluyeron dos muy próximas a estos enunciados:

- *Asumir funciones de asesoría y consultoría a solicitud de los poderes públicos.*
- *Contribuir al progreso de las Ciencias y de sus aplicaciones.*

que, sin embargo, fueron las que alcanzaron menor valoración.

Este resultado lejos de ser contradictorio es coherente con la realidad actual de las actividades de investigación científica en España. De una parte el Estado se ha dotado de procesos,

instituciones y Agencias nacionales homologadas y bien arraigadas que desempeñan las funciones de asesoría, consultoría y evaluación de proyectos y planes plurianuales. De otra parte la realización de la actividades de I+D+i se hace en organismos, departamentos e Institutos de investigación muy especializados. La orientación hacia actividades de sensibilización y fomento del interés de las Ciencias, que ya estaba contenido en el concepto de “*propagación . . .*” y hoy en día se refleja sobre todo en las actividades de divulgación y difusión científica de la Academia y sus académicos valoran que deben potenciarse más.

#### *Mejoras en las actividades de divulgación científica*

Las mejoras que se proponen son coherentes con la mayor valoración que recibieron las misiones de proyección y sensibilización social, sin que desmerezcan las actividades ordinarias y extraordinarias inherentes a su funcionamiento interno. Las propuestas concretas de mejora sugeridas fueron:

- Mantener para estas actividades la colaboración con otras instituciones como la Obra Social de Ibercaja en Patio de la Infanta (por la centralidad de sus instalaciones en la ciudad).
- Organizar conferencias o ciclos de conferencias divulgativas de forma regular en temas propios que sean motivadores y de actualidad.
- Implicar de forma más visible a la Academia en los temas propios que en cada momento tengan mayor interés social plasmándolo en las formas de actuación que sean mas idóneas.
- Establecer un procedimiento más eficaz de propaganda de estas actividades (redes sociales, entidades, prensa. . .).
- Evitar la coincidencia de nuestras actividades con otras similares organizadas por distintas organizaciones.

Igualmente de manera acorde a las prioridades dadas a las misiones prioritarias de la Academia se ha sugerido una política de acercamiento a los estudiantes universitarios con actividades de fomento del interés de las Ciencias y de difusión científica con iniciativas tales como:

- Programar acciones específicas para estudiantes universitarios conjuntamente con los responsables (decanos y vicedecanos) de los distintos centros.
- Potenciar acuerdos, en particular con la Facultad de Ciencias, que fomenten la participación/ asistencia de los estudiantes a actividades divulgativas.

- Intentar que determinadas actividades de divulgación de la Academia puedan ser consideradas como horas de libre elección en el Curriculum de los estudiantes.
- Colaborar con el profesorado para captar la atención de sus estudiantes en estas actividades de difusión científica.

### **Honores, distinciones y nombramientos a académicos**

El académico Sr. D. Luis Antonio Oro, ha sido galardonado con el Premio Lord Lewis que concede la Real Sociedad Química de Inglaterra, por sus importantes contribuciones en Química órgano-metálica. Este premio, reconoce las contribuciones más significativas tanto a la Química como al avance de la Política de Ciencia, siendo la primera vez que se otorga a un químico no británico.

El 6 de septiembre, durante las Jornadas Nacionales de Automática, el académico Sr. D. Manuel Silva Suárez recibió el Premio 2018 del “Comité Nacional Español de Automática” (CEA), que concede la organización nacional de la International Federation of Automatic Control (IFAC) por la relevancia científico-técnica de sus aportaciones y su contribución a la ordenación de la disciplina.

El académico Sr. D. Mariano Gasca, fue elegido académico correspondiente de la Academia de Ciencias de Granada, estando pendiente de fijar una fecha para la lectura de su discurso de ingreso.

El académico Sr. D. Antonio Elipe fue nombrado *fellow* de la *American Astronautical Society*.

### **Participación en la organización de conferencias y congresos**

La Academia está colaborando en la organización de la *XXXVII reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Física* (RSEF) a celebrar en las instalaciones de la Universidad Zaragoza en el campus de Plaza San Francisco entre el 15 y el 19 de julio 2019.

El académico Sr. D. Enrique Artal ha sido miembro del Comité científico del *15th International Workshop on Real and Complex Singularities*, conferencia satélite del ICM, celebrado el mes de julio en São Carlos (Brasil) y de los comités organizadores del *XVI Encuentro de Álgebra Computacional y Aplicaciones* (EACA-2018), celebrado en Zaragoza el mes de y de Sage Days 94 celebrado en Zaragoza entre los meses de junio y julio.

El académico Sr. D. Juan Cacho ha sido miembro del Comité científico de la *International Conference in Wine Sciences, Macrowine-2018* que organizó el Laboratorio de Análisis de Aroma y Enología (LAAE) celebrado el mes de mayo en Zaragoza.

El académico Sr. D. José F. Cariñena ha sido miembro del Comité científico del Congreso *Classical and Quantum Physics: Geometry, Dynamics and Control*, celebrado en el mes de marzo en el Instituto de Ciencias Matemáticas ICMAT de Madrid.

El académico Sr. D. Alberto Elduque ha organizado la *XV temporada del Taller de Talento Matemático*, actividad dirigida a estudiantes de secundaria, desde 3º de ESO hasta 2º de Bachillerato, así como la *Fase Aragonesa de la Olimpiada Matemática Española*. Igualmente ha formado parte del Comité Científico del *Workshop on Non-Associative Algebras and Applications* celebrada el mes de julio en la Universidad de Lancaster (UK).

El académico Sr. D. Juan A. Marín, como parte del equipo de la Estación Experimental de Aula-Dei (EEAD) del CSIC y en colaboración con la Obra Social de Ibercaja, ha organizado en el Centro Ibercaja de desarrollo Empresarial de Zaragoza los cursos de formación Ibercide-CSIC:

- *El cultivo del pistacho: De la planificación a la comercialización, realizados el mes de abril.*
- *El cultivo del pistacho: La poda del pistachero en las diferentes etapas del cultivo, realizado en noviembre.*

El académico Sr. D. Manuel Silva ha sido miembro de los comités científicos de las conferencias:

- *14th International Workshop on Discrete Event Systems (WODES'18)* celebrado entre los meses de mayo y junio en Salerno (Italia)
- *IFAC International Conference on Analysis and Design of Hybrid Systems (ADHS'18)* celebrada el mes de julio en el Department of Computer Science, Oxford University (UK).

### **Conferencias y cursos impartidos por nuestros académicos**

El académico Sr. D. Enrique Artal ha impartido la conferencia plenaria del XXV Encuentro de Topología celebrado el mes de octubre en el Institut d'Estudis Catalans (Barcelona) con el título "*Topología de rectas: segunda parte*".

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga ha impartido la conferencia inaugural del Curso 2017-18 de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza que tuvo lugar el mes de octubre en el Centro Cívico de Ejea de los Caballeros (Zaragoza), con el título "*La huella del ADN en la evolución de la vida*".

El académico Sr. D. Juan Cacho ha impartido la conferencia inaugural del Curso 2018-19 de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza que tuvo lugar el mes de octubre en su sede de Binefar (Huesca), con el título “*Del Neolítico al siglo XXI*”.

El académico Sr. D. Luis Antonio Oro ha impartido la conferencia inaugural del Curso 2018-19 de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza que tuvo lugar el mes de octubre en su sede del Edificio Paraninfo de Zaragoza con el título “*Química: nuestra vida, nuestro futuro*”.

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga ha impartido las conferencias de Clausura del Curso 2017-18 de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza celebradas durante el mes de mayo en las sedes: Salón de Actos del Vicerrectorado de Teruel y Santa María In Floris del Vicerrectorado de Huesca, con el título “*La modificación del genoma. De los alimentos transgénicos al CRISPR*”.

El académico Sr. D. Enrique Artal ha impartido las conferencias invitadas:

- “*Coverings of rational ruled normal surfaces*”, en la sesión especial de Algebraic Surfaces en el Seventh Iberoamerican Congress on Geometry celebrado el mes de enero en la Universidad de Valladolid.
- “*Quasi-projectivity of fundamental groups of algebraic links*”, en la conferencia Topology and Geometry: A conference in memory of Stefan Papadima (1953-2018) celebrada el mes de mayo en Simion Stoilow Institute of Mathematics of the Romanian Academy (IMAR) Bucarest (Rumanía).
- “*Triangular curves*”, en la Sesión Especial Algebra-Geometry de la Fifteenth International Conference Zaragoza-Pau on Mathematics and its Applications que tuvo lugar el mes de septiembre en la Residencia Universitaria de Jaca (Huesca).

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga ha impartido la conferencia invitada “*Genetic resources in livestock and biodiversity conservation*”, en la conferencia Management of resources in livestock, celebrada el mes de abril en Bruselas (Bélgica).

El académico Sr. D. José F. Cariñena ha impartido la conferencia invitada, “*Killing vector fields and quantisation of natural Hamiltonians*” en el congreso Classical and Quantum Physics: Geometry, Dynamics and Control, celebrado el mes de marzo en el Instituto de Ciencias Matemáticas (ICMAT) de Madrid, y la conferencia plenaria “*Applications of Lie systems theory in classical and quantum physics*” en el VI Iberoamerican Meeting on Geometry, Mechanics and Control, CIMAT celebrado el mes de Agosto en Guanajuato, Méjico.

El académico Sr. D. Alberto Elduque ha impartido las conferencias invitadas:

- “*Gradings on semi-simple algebras*”, en el Workshop on Non-Associative Algebras and Applications celebrado el mes de julio en la Universidad de Lancaster (UK).
- “*Order 3 elements in  $G_2$  and idempotents in symmetric composition algebras*”, en el encuentro conjunto, II Joint Meeting Spain-Brazil in Mathematics RSME-SEMA-SBM-SBMAC celebrado el mes de diciembre en la Universidad de Cádiz.

El académico Sr. D. José Esteban Galé ha impartido la conferencia invitada “*RKH spaces defined by Cesàro operators*” en el congreso Complex Analysis and Spectral Theory, celebrado el mes de mayo en la Universidad Laval de Quebec (Canadá), con motivo de la celebración del 60º aniversario del profesor Thomas J. Ransford.

El académico Sr. D. Luis Antonio Oro ha impartido las conferencias invitadas:

- “*Selective Hydro-functionalization of Alkynes Promoted by Rhodium N-Heterocyclic Carbene Catalysts*”, en la conferencia Atlantic Basin Conference on Chemistry (ABC-Chem) celebrada el mes de enero en Cancún (Méjico).
- “*Mechanistic Studies on Rhodium N-Heterocyclic Carbene Catalysts*”, en la reunión 3rd Meeting of the College of Chemistry, que tuvo lugar el mes de junio en la Universidad de Lisboa (Portugal).
- “*Política Científica: De Ramón y Cajal a Nuestros Días*”, en el XXVII Encuentro de la Asociación Alexander Von Humboldt de España, celebrado el mes de septiembre en la Universidad de Vigo.
- “*Química, Medio Ambiente y Desarrollo Sostenible*”, desarrollada el mes de noviembre en el Paraninfo de la Universidad Cisneriana de la Universidad de Alcalá de Henares.

El académico Sr. D. Manuel Silva ha impartido la conferencia invitada “*Know how & cultural context: From ideas to facts & from facts to ideas*”, en el International and Multidisciplinary Congress PHI 2018 – “Modernity; Frontiers and Revolutions” celebrado el mes de octubre en Ponta Delgada, Azores (Portugal).

El académico Sr. D. Enrique Artal ha impartido las conferencias:

- “*Topología de curvas y rectas*”, en el seminario Perspectivas Matemáticas de la UNAM, celebrado el mes de julio en Ciudad de México.
- “*Singularidades de curvas, polinomio de Bernstein-Sato e integrales impropias*”, en el Seminario de Singularidades celebrado el mes de agosto en Cuernavaca (México).
- “*Topología de curvas algebraicas planas: ¿por qué estudiarlas?*”, en el Coloquio CI-MAT. celebrado el mes noviembre en Guanajuato (México).

El académico Sr. D. Juan Cacho ha impartido las conferencias:

- “*Hitos importantes en la historia del vino*”, en el ciclo de conferencias de los Profesores Eméritos de la Universidad de Zaragoza, “Los Martes del Paraninfo, curso 2017-2018” celebrada el mes de marzo en el Salón Paraninfo de la Universidad.
- “*El pasado y el presente de los vinos de Cariñena, Tecnología y proyección mundial*” en el Curso de verano de la Universidad de Zaragoza celebrado el mes de julio en el salón de actos del CCRR de la Denominación de Origen Cariñena.
- “*Diferentes lugares, diferentes vides, diferentes vinos*” en el ciclo de conferencias de los Profesores Eméritos de la Universidad de Zaragoza, “Los Martes del Paraninfo, curso 2018-19” que tuvo lugar el mes de diciembre en el Salón Paraninfo de la Universidad.

El académico Sr. D. Alberto Elduque ha impartido las conferencias:

- “*Gradings on simple Lie algebras*”, el mes de febrero en el Institut Camille Jordan, Université Claude Bernal, Lyon (Francia).
- “*Graded simple algebras and the loop algebra construction*”, el mes de julio en el Departamento de Matemática de la Universidad de Beira Interior, Covilha (Portugal).

La académica Sra. Doña Caridad Sánchez ha impartido la conferencia “*Cambio climático y globalización de las enfermedades transmitidas por Artrópodos*” en el ciclo de conferencias de los Profesores Eméritos de la Universidad de Zaragoza, “Los Martes del Paraninfo, curso 2017-2018” celebrada en el Salón Paraninfo de la Universidad.

El académico Sr. D. José S. Urieta, como profesor invitado por la Universidad Jaume I de Castellón en el Master Interuniversitario de Química Sostenible, ha impartido dos cursos de *Fotoquímica y Electroquímica Ambiental*, del 22 al 26 de enero (curso 2017-18) y del 19 al 23 de noviembre (curso 2018-19).

#### *Otras contribuciones relevantes de nuestros académicos*

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga ha publicado el libro “*Selecciones de Genética Veterinaria I*” de la Editorial Linza, ISBN 978-84-697-9330-5 (2018).

El académico Sr. D. Juan Cacho intervino en una sesión monográfica sobre Ciencia y Vino en el programa “En Ruta Con La Ciencia” de TV Aragón.

El académico Sr. D. José F. Cariñena ha sido miembro del Wigner Medal Selection Committee para el año 2018.

El académico Sr. D. Manuel Silva ha sido editor de una sección especial en *Annual Reviews in Control*: “*Special Section on the history of Discrete Event Systems*” publicado en *Annual Reviews in Control*, 2018 (volumen 45): 211-280.

# Composición de la Academia a 1 de Enero de 2018

## Junta de Gobierno

<i>Presidente:</i>	D. Antonio Elipe Sánchez
<i>Vicepresidente:</i>	D. Miguel Pocoví Mieras
<i>Académico Editor:</i>	D. Enrique Artal Bartolo
<i>Académico Web:</i>	D. Pablo Alonso Gascón
<i>Académico Tesorero:</i>	D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz
<i>Académico Secretario:</i>	D. Rafael Navarro Linares

## Académicos Numerarios

*Distribución por secciones, número de medalla y fechas de lectura del discurso*

### Sección de Exactas

<i>Presidente:</i>	D. Mariano Gasca González	(medalla 1)	1 diciembre 1988
<i>Académicos:</i>	Doña María Teresa Lozano Imízcoz	(medalla 22)	22 enero 1998
	D. Manuel Calvo Pinilla	(medalla 25)	10 marzo 1998
	D. Eladio Domínguez Murillo	(medalla 27)	25 marzo 1999
	D. Antonio Elipe Sánchez	(medalla 16)	30 marzo 2000
	D. Jesús Bastero Eleizalde	(medalla 17)	9 noviembre 2000
	D. Alberto Elduque Palomo	(medalla 29)	23 febrero 2006
	D. Enrique Artal Bartolo	(medalla 4)	24 noviembre 2009
	D. Manuel Silva Suárez	(medalla 19)	20 octubre 2014
	D. José Esteban Galé Gimeno	(medalla 10)	31 enero 2018

### Sección de Físicas

<i>Presidente:</i>	D. Pablo Javier Alonso Gascón	(medalla 35)	16 mayo 2002
<i>Académicos:</i>	D. Luis Joaquín Boya Balet	(medalla 18)	26 noviembre 1996
	D. Rafael Núñez Lagos Roglá	(medalla 7)	22 enero 1997
	D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz	(medalla 14)	11 mayo 2000
	D. José Fernando Cariñena Marzo	(medalla 33)	6 noviembre 2001
	D. Víctor Orera Clemente	(medalla 39)	14 junio 2007
	D. Fernando Solsona Motrel	(medalla 23)	14 febrero 2008
	D. Rafael Navarro Linares	(medalla 40)	4 junio 2009
	D. Juan Bartolomé Sanjoaquín	(medalla 3)	27 octubre 2016
	D. Ricardo Ibarra García	(medalla 20)	19 diciembre 2016

## Sección de Químicas

<i>Presidente:</i>	D. Luis Antonio Oro Giral	(medalla 11)	4 junio 1981
<i>Académicos:</i>	D. José Santiago Urieta Navarro	(medalla 5)	2 diciembre 1997
	D. Carlos Gómez-Moreno Calera	(medalla 6)	21 octubre 1999
	D. Juan Forniés Gracia	(medalla 24)	26 junio 2000
	D. Ángel García de Jalón Comet	(medalla 30)	29 noviembre 2001
	D. Juan Francisco Cacho Palomar	(medalla 13)	2 diciembre 2003
	D. Miguel Pocoví Mieras	(medalla 32)	20 mayo 2004
	D. José Luis Marqués Insa	(medalla 37)	24 noviembre 2005
	D. José Luis Serrano Ostáriz	(medalla 26)	12 diciembre 2006
	D. Fernando Lahoz Díaz	(medalla 2)	3 mayo 2017

## Sección de Naturales\*

<i>Presidente:</i>	Doña María Victoria Arruga Laviña	(medalla 34)	10 diciembre 2015
<i>Académicos:</i>	D. Juan Marín Velázquez	(medalla 15)	10 abril 1997
	D. Mateo Gutiérrez Elorza	(medalla 8)	21 mayo 1998
	Doña María Caridad Sánchez Acedo	(medalla 9)	12 diciembre 2000
	D. Juan Pablo Martínez Rica	(medalla 36)	24 octubre 2002
	Doña María Luisa Peleato Sánchez	(medalla 21)	4 junio 2011
	D. Andrés Pocoví Juan		<i>Electo el 15 de diciembre de 2016</i>

\*En esta sección hay tres vacantes.

## Académicos Correspondientes

*Distribución por secciones y ordenados por fechas de nombramiento*

### Sección de Exactas

D. Henry Mascal	(19 junio 1967)
D. José M. Montesinos Amilibia	(7 abril 1992)
D. Claude Brezinski	(9 mayo 2002)
D. Charles A. Micchelli	(9 mayo 2002)
D. José Luis Fernández Pérez	(24 septiembre 2002)
D. Gilles Pisier	(24 septiembre 2002)
D. José Ángel Docobo Durántez	(21 abril 2005)
D. Sylvio Ferraz Mello	(21 abril 2005)
D. Francisco Marcellán Español	(4 noviembre 2004)
D. Santos González Jiménez	(27 abril 2006)
D. José Luis Viviente Mateu	(5 octubre 2006)
D. Efim Zelmanov	(5 octubre 2011)
D. Manuel Doblaré Castellano	(13 febrero 2013)
D. Jesús Carlos Fernández Asensio	(7 junio 2013)
D. José Garay Pablo	(3 junio 2015)
D. Juan Luis Vázquez Suárez	(3 junio 2015)
D. Jesús Sanz Serna	(24 octubre 2018)

### Sección de Físicas

D. Alberto Galindo Tisaire	(1 octubre 1967)
D. Eusebio Bernabeu Martínez	(1982)
D. Giuseppe Marmo	(9 mayo 2002)
Doña María Josefa Yzuel Giménez	(9 mayo 2002)
D. José Adolfo de Azcárraga	(25 septiembre 2008)
D. Albert Figueras Dagá	(25 septiembre 2008)
D. Fernando María Legarda Ibáñez	(25 septiembre 2008)
D. Javier Llorca Martínez	(25 septiembre 2008)
D. Miguel V. Andrés Bou	(23 marzo 2009)
D. Javier Sesma Bienzobas	(7 mayo 2014)
D. Juan Ignacio Cirac Sasturaín	(3 junio 2015))
D. Antonio Hernando Grandes	(16 Febrero 2017))
D. Francisco Javier Solís Céspedes	(4 Octubre 2017)

### Sección de Químicas

D. Pascual Royo Gracia	(7 abril 1992)
D. Ekkehardt Hahn	(13 junio 2002)
D. Pierre Braunstein	(13 junio 2002)
D. José María Ordovás Muñoz	(13 febrero 2008)
Doña M <sup>a</sup> Carmen Orosia Claver Cabrero	(13 febrero 2008)
D. Avelino Corma Canós	(15 octubre 2015)
D. Fernando Cossío Mora	(15 octubre 2015)

### Sección de Naturales

D. Leandro Sequeiros Sanromán	(9 mayo 2002)
D. Emiliano Aguirre Enríquez	(9 mayo 2002)
D. Luis Villar Pérez	(9 mayo 2002)
D. Adrian Michael Harvey	(13 junio 2002)
D. Mario Panizza	(13 junio 2002)
D. Carlos López Otín	(19 diciembre 2006)
D. Peter Carls	(8 mayo 2007)
D. Miguel Delibes de Castro	(23 febrero 2011)
D. Eladio Liñán Guijarro	(3 junio 2015)
D. Francisco García Novo	(15 octubre 2015)
D. Joaquín Villena Morales	(25 febrero 2016)

Zaragoza, diciembre de 2018

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

## Resumen

The *Revista de la Real Academia de Ciencias* publishes original research contributions in the fields of Mathematics, Physics, Chemistry and Natural Sciences. All the manuscripts are peer reviewed in order to assess the quality of the work. On the basis of the referee's report, the Editors will take the decision either to publish the work (directly or with modifications), or to reject the manuscript.

## 1. Normas generales de publicación

### 1.1. Envío de los manuscritos.

Para su publicación en esta Revista, los trabajos deberán remitirse a

Académico Editor  
Revista de la Academia de Ciencias  
Universidad de Zaragoza  
50009 Zaragoza

o bien electrónicamente a la cuenta `artal@unizar.es`.

La Revista utiliza el sistema de *offset* de edición, empleando el texto electrónico facilitado por los autores, que deberán cuidar al máximo su confección, siguiendo las normas que aquí aparecen.

Los autores emplearán un procesador de texto. Se recomienda el uso de  $\text{\LaTeX}$ , para el que se han diseñado los estilos `academia.sty` y `academia.cls` que pueden obtenerse directamente por internet en <http://www.raczar.es> o por petición a la cuenta de correo electrónico: `artal@unizar.es`.

### 1.2. Dimensiones

El texto de los trabajos, redactados en español, inglés o francés, no deberá exceder de 16 páginas, aunque se recomienda una extensión de 6 a 10 páginas como promedio. El texto de cada página ocupará una caja de  $16 \times 25$  cm., con espacio y medio entre líneas.

## 2. Presentación del trabajo.

Los trabajos se presentarán con arreglo al siguiente orden: En la primera página se incluirán los siguientes datos:

- a) *Título del trabajo*: Conciso, pero ilustrativo, con mayúsculas.
- b) *Autor*: Nombre y apellidos del autor o autores, con minúscula.
- c) *Centro*: Centro donde se ha realizado, con su dirección postal.
- d) *Abstract*: En inglés y con una extensión máxima de 200 palabras.
- e) *Texto*

- A) Los encabezamientos de cada sección, numerados correlativamente, serán escritos con letras **minúsculas** en negrita. Los encabezamientos de subsecciones, numerados en la forma 1.1, 1.2, . . . , 2.1, 2.2, . . . , se escribirán en *cursiva*.
- B) Las fórmulas estarán centradas y numeradas correlativamente.
- C) Las referencias bibliográficas intercaladas en el texto, deben ser fácilmente identificables en la lista de referencias que aparecerá al final del artículo, bien mediante un número, bien mediante el nombre del autor y año de publicación.
- D) Las figuras y tablas, numeradas correlativamente, se intercalarán en el texto. Las figuras se enviarán en formato EPS, o que se pueda convertir a éste con facilidad. Los apéndices, si los hay, se incluirán al final del texto, antes de la bibliografía.
- E) Las referencias bibliográficas de artículos deberán contener: Autor: año de publicación, “Título del artículo”, revista **número**, páginas inicial–final. En el caso de libros, deberá incluirse: Autor: año de publicación, *Título del libro*. Editorial, lugar de publicación.

## 3. Notas finales

La Revista permite la inclusión de fotografías o figuras en color, con un coste adicional que correrá a cargo de los autores.

**Enrique Artal**  
Académico Editor

## Intercambio de Publicaciones

### Relación de revistas nacionales que recibe en intercambio la Biblioteca de la Academia de Ciencias

1. *Acta Botanica Barcinonensia* – Dep Biología Vegetal. Univ. Barcelona.
2. *Anales del Jardín Botánico de Madrid*
3. *Anales UNED Calatayud*
4. *Animal Biodiversity and Conservation* – Museu de Zoologia
5. *Anuari de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona*
6. *Boletín de la Academia Malagueña de Ciencias*
7. *Boletín Geológico y Minero* – Instituto Geológico y Minero de España
8. *Collectanea Botanica* – Institut Botànic (Barcelona)
9. *Collectanea Mathematica* – Universitat de Barcelona
10. *Extracta Mathematicæ* - Universidad de Extremadura
11. *Gaceta de la Real Sociedad Matemática Española*
12. *Lucas Mallada: Revista de Ciencias* – Inst. Est. Altoaragoneses.
13. *Memòries de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts De Barcelona*
14. MEMORIAS DE LA REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HISTORIA NATURAL
15. *Naturaleza Aragonesa* – Sociedad de Amigos del Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza.
16. *Revista de la Real Academia Galega de Ciencias*
17. *Trabajos de Geología* – Universidad de Oviedo
18. *Zoologia Bætica*. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

**Relación de revistas internacionales que recibe en intercambio la Biblioteca  
de la Academia de Ciencias**

1. *Abhandlungen der Senckenberg für Naturforschung* – Senckenberg Research Institute
2. *Acta Entomologica Musei Nationalis Pragæ*
3. *Acta Geologica Polonica* - Warszawa
4. *Acta Mathematica Hungarica*
5. *Acta Mathematica Sinica* - New Series China
6. *Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Buenos Aires*
7. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie A*
8. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie B*
9. *Annales Academiæ Scientiarum Fennicæ - Mathematica*
10. *Annales Academiæ Scientiarum Fennicæ. Mathematica Dissertationes* – Helsinki, Suomalainen Tiedeakatemia
11. *Annales Historico-Naturales* – Musei Nationalis Hungarici
12. *Annali del Museo Civico di Storia Naturale “Giacomo Doria”*
13. *Arkiv För Matematik*
14. *Atti della Accademia Ligure di Scienze e Lettere. Serie VI*
15. *Boletín de la Sociedad Matemática Mexicana. Tercera Serie.*
16. *Brenesia: Revista de Biodiversidad y Conservación* – Museo Nacional de Costa Rica
17. *Bulletin of the American Mathematical Society. New Series*
18. *Bulletin de la Classe de Sciences* – Academie Royale de Belgique – Bruxelles
19. *California Agriculture* – University of California
20. *Commentationes Mathematicæ : Annals of the Polish Mathematical Society, Series I*
21. *Dædalus - Journal of the American Academy of Arts and Sciences*
22. *Doriana - Supplementa agli Annali del Museo Civico di Storia Naturale “G. Doria”*
23. *Facta Universitatis - Series: Mathematics And Informatic* – University of Nis, Serbia
24. *Filomat* – University of Nis, Serbia
25. *Folia Zoologica* – Czechoslovak Academy of Sciences
26. *Functiones et Approximatio Commentarii Mathematici* - Poznań
27. *Glasnik Matematički Serija III-* Zagreb
28. *Hiroshima Mathematical Journal*

29. *Hokkaido Mathematical Journal*
30. *Jahrbuch Bayerische – Akademie der Wissenschaften*
31. *Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften in Göttingen*
32. *Lecturas Matemáticas - Colombia*
33. *Mathematical Reports – Romanian Academy*
34. *Mathematical Journal of Okayama University*
35. *Palæobiodiversity and Palæoenvironments – Senckenberg Research Institute*
36. *Proceedings of the London Mathematical Society*
37. *Revista Colombiana de Matemáticas*
38. *São Paulo Journal of Mathematical Sciences*
39. *SUT Journal of Mathematics - Science University of Tokio*

