

INVESTIGACION *y* CIENCIA

JUNIO 2003
5,50 EURO

Edición española de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**

GINKGO BILOBA

FUTURO DEL ETNA

PROTOSEÑALES DE LA EXISTENCIA DE VIDA

EL PERIPLASMA PROCARIOTA

**ASTRONOMIA GRIEGA
Y TRADICION ARABE MEDIEVAL**



9 770210 136004 00321

3

HACE...

50, 100 y 150 años.

4

APUNTES

32

PERFILES...

Fotini Markopoulou Kalamara
A vueltas con Einstein.

34

CIENCIA Y SOCIEDAD

Taxodiáceas,
características epidérmicas...
Profundidades oceánicas,
la función de la respiración...
Conexión entre el ciclo celular
y los telómeros...
Apoptosis



40

DE CERCA

Coincidencia estructural.



68

La verdad sobre *Ginkgo biloba*

Paul E. Gold, Larry Cahill
y Gary L. Wenk

No existen pruebas concluyentes de que este suplemento vegetal muy popular refuerce, siquiera ligeramente, la memoria y otras facultades.

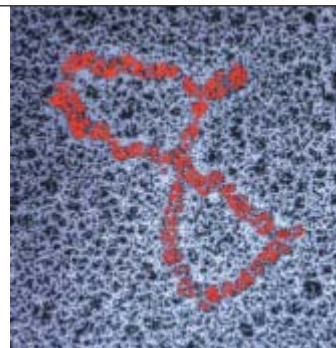


6

Nuevos métodos de administración de fármacos

Robert Langer

En su aplicación, el fármaco debe recorrer un largo camino desde el frasco de las pastillas hasta que mitiga el dolor o alcanza el foco de infección. Se buscan procesos novedosos para que la medicina llegue intacta allí donde se precisa.



14

La resolución del problema de los neutrinos solares

Arthur B. McDonald, Joshua R. Klein
y David L. Wark

A los 30 años de que se descubriese un déficit de neutrinos solares, se ha zanjado la cuestión: estas fugitivas partículas cambian de naturaleza en su camino desde el Sol.



24



Futuro del Etna

Tom Pfeiffer

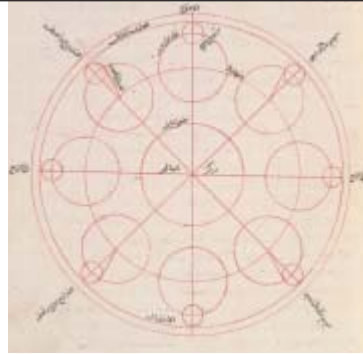
El volcán más activo de Europa se está volviendo más peligroso, aunque no hay riesgo inminente.

42

La astronomía griega y la tradición árabe medieval

George Saliba

Los astrónomos islámicos de la Edad Media no fueron meros traductores. Puede que desempeñaran también un papel clave en la revolución copernicana.



52

Las primeras formas de vida, a debate

Sarah Simpson

Los investigadores reconsideran cómo identificar indicios de vida en las rocas más antiguas de la Tierra y de otras partes del sistema solar.

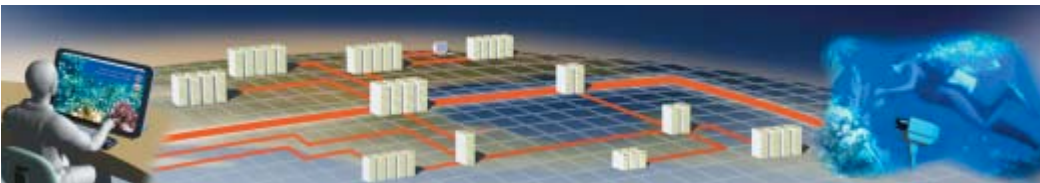


60

La malla: computación sin límites

Ian Foster

Potentes redes globales de proceso y almacenamiento pueden dar fin a la era de la informática autosuficiente.



74

El periplasma procariota

F. Castillo, R. Blasco, M. Martínez Luque-Romero, F. J. Caballero, C. Moreno-Vivián

El espacio periplásmico procariota es un compartimento subcelular que contiene proteínas esenciales para la catálisis de los ciclos biogeoquímicos y para la adaptabilidad bacteriana al medio.

83

CURIOSIDADES DE LA FÍSICA

Escalones de agua,
por Wolfgang Bürger



86

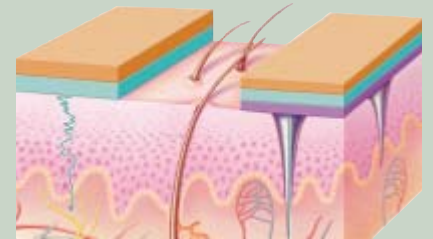
JUEGOS MATEMÁTICOS

Ruidos reveladores,
por Juan M. R. Parrondo

88

IDEAS APLICADAS

El poder de los parches,
por Mark Fischetti



90

LIBROS

Mathematica,
Raíces y ecuaciones...
Neptuno.



96

AVENTURAS PROBLEMÁTICAS

El grafo de la vida,
por Dennis E. Shasha

DIRECTOR GENERAL José M.^a Valderas Gallardo
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez
PRODUCCIÓN M.^a Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado
Olga Blanco Romero
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
NEWS EDITOR Philip M. Yam
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix
REVIEWS EDITOR Michelle Press
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley,
Graham P. Collins, Carol Ezzell,
Steve Mirsky y George Musser
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL
Charles McCullagh
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER
Gretchen G. Teichgraber
CHAIRMAN Rolf Grisebach

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.

Aragoneses, 18
(Pol. Ind. Alcobendas)
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 914 843 900

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona
Teléfono 934 143 344

PUBLICIDAD

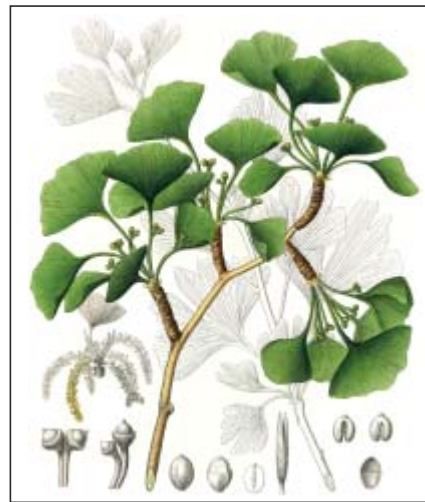
GM Publicidad
Edificio Eurobuilding
Juan Ramón Jiménez, 8, 1.^a planta
28036 Madrid
Tel. 912 776 400
Fax 914 097 046

Cataluña:
QUERALTO COMUNICACION
Julián Queraltó
Sant Antoni M.^a Claret, 281 4.º 3.^a
08041 Barcelona
Tel. y fax 933 524 532
Móvil 629 555 703

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Carmina Fuster: *Nuevos métodos de administración de fármacos*; Ramón Pascual: *La resolución del problema de los neutrinos solares*; Paulina Agnew: *Futuro del Etna*; Ramón Cirera: *La astronomía griega y la tradición árabe medieval*; Sònia Ambrós: *Las primeras formas de vida, a debate*; Luis Bou: *La malla: computación sin límites y Aventuras problemáticas*; Alfonso Susanna: *La verdad sobre Ginkgo biloba*; J. Vilardell: *Hace..., Apuntes e Ideas aplicadas*; A. Garcimartín: *Perfiles*; Jürgen Goicoechea: *Curiosidades de la física*



Portada: De *Flora Japonica*, por Siebold y Zuccarini, Leiden 1835/42

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	60,00 euro	110,00 euro
Extranjero	85,00 euro	160,00 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 5,50 euro
Extraordinario: 6,00 euro

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.



Copyright © 2003 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2003 Prensa Científica S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X

Dep. legal: B. 38.999 – 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

...cincuenta años

¿VERDAD O ATURDIMIENTO? “Recientemente, dos abogados y dos psiquiatras, profesores de la Universidad de Yale, publicaron una advertencia contra el uso de ‘sueros de la verdad’ en las investigaciones criminales. Los psiquiatras se refirieron a pruebas clínicas para mostrar que los sujetos ‘normales’ fácilmente ocultan lo que desean ocultar, aun bajo la influencia de una de esas drogas (amital sódico), y que los sujetos neuróticos a menudo confiesan actos que no han cometido. Las declaraciones provocadas por las drogas, afirman, propenden más a encerrar significados simbólicos que verdades objetivas.”

UN CEPILLO QUÍMICO. “La quelación no es un descubrimiento del todo nuevo, pero hoy florece la producción por encargo de compuestos quelatos para numerosas aplicaciones, desde el ablandamiento de aguas hasta la disolución de cálculos renales. Los diversos usos de los compuestos quelatos dependen todos de una fascinante propiedad: su aptitud para asir y confinar átomos metálicos. Supongamos que nuestro suministro de agua contiene sales férricas disueltas. El hierro forma un sedimento permanente: decolora bañeras y ropas; estropea el gusto del té. En casa, es de muy difícil eliminación. Pero podemos añadir al agua una sustancia llamada EDTA: el hierro ya no dejará señales. Sin embargo, aunque no pueda detectarlo la prueba química más sensible, seguirá allí, tenazmente aprisionado —‘secuestrado’ en el poético lenguaje de la técnica de la quelación— por los anillos quelados de EDTA. Hasta ahora, la aplicación más extendida de la quelación ha sido el tratamiento de aguas.”



El extinto Eohippus, por Charles R. Knight, 1903

...cien años

CABALLO DE LA AURORA. “El departamento de paleontología del Museo Americano de Historia Natural, bajo la supervisión de su conservador, el profesor Henry F. Osborn, ha montado hace poco una notable exposición sobre la ascendencia y evolución del caballo. Se exhibe en verdad el itinerario seguido desde hace al menos tres millones de años por nuestros mejores corceles de hoy. En aquellos remotos tiempos su tamaño era el de un zorro, con sólo 40 centímetros de altura; tenían cuatro o cinco dedos, y correteaban por las marismas y costas de la Tierra primitiva. Tan notable exposición, única en su género en América y en el resto del mundo, presenta material reunido por una expedición, equipada y mantenida en el terreno para buscar caballos fósiles durante dos campañas. Una colección de bellas acuarelas de Charles R. Knight (*véase la ilustración*) completa la muestra.”

DEL CIELO AL RASTRO. “La gran noria de George W. Ferris, una de las atracciones de la Exposición de Chicago de 1893, fue hace poco vendida en pública subasta por 1800 dólares, motores, calderas, todo comprendido. Originalmente, el artefacto costó 362.000 dólares. Se dice que hay pendiente de pago por los propietarios una garantía por valor de 300.000 dólares, además de otros 100.000 dólares de deudas.”

...ciento cincuenta años

PECES EN ABUNDANCIA. “El ‘Sacramento Union’ dice del río Sacramento que ‘su agua debe de estar plagada de salmones; si no, las cantidades que se capturan cada día reducirían sensiblemente su número’. Los pescadores experimentados nos informan, en efecto, de que, mientras dura la temporada, por grande que sea el número de los que se dediquen a ello, o por muchos peces que se saquen cada día, no se percibe disminución. Según estimaciones, el número de hombres aplicados a la labor es de unos 600; los peces extraídos diariamente promedian 2000, lo que supone más de tres capturas diarias por hombre.”

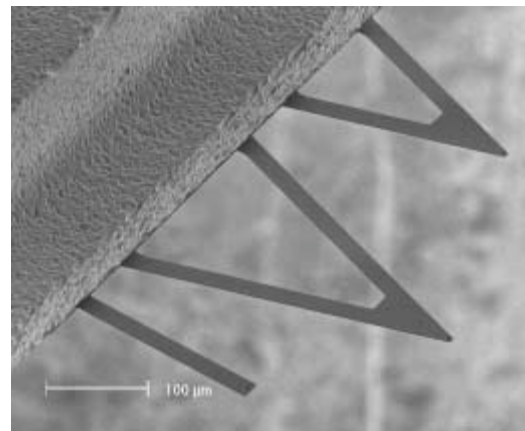
CRÓNICA DEL TOFÚ. “Los chinos preparan una suerte de queso —un queso leguminoso— hecho de soja, llamado ‘tao-fú’, que venden en las calles de Cantón. Para prepararlo, hierven la pasta hecha de soja en remojo, con lo que la fécula se disuelve con la caseína. Tras tamizarlo, el líquido se coagula con una solución de yeso. Ese coágulo se elabora como la leche fermentada, se sala y se moldea a presión para obtener el queso.”

MICROSCOPIA

Triángulos y varas

Gracias a su extraordinaria finura, los microscopios de fuerza atómica son desde hace casi veinte años los instrumentos preferidos para obtener imágenes atómicas tridimensionales. Pero un matemático explica ahora que su diseño habitual falla desde la raíz. Para formar las imágenes, esos microscopios hacen uso de unas sondas, de un largo igual al ancho de un cabello humano, que palpan las superficies. En la mayoría de los instrumentos la punta se monta en el extremo de un voladizo en V. Se creía que esa forma evitaba mejor que la pestaña se doblase y la calidad de las imágenes mermara. Pero John E. Sader, de la Universidad de Melbourne, ha descubierto que la forma en V favorece esa deformación y degrada el funcionamiento del aparato. “Resultó una absoluta sorpresa, ya que la intuición sugería lo contrario”, afirma. Compara este resultado con lo que ocurre cuando unos alicates atacan una plancha metálica: es más fácil doblarla por las esquinas que por el centro. Los cálculos de Sader indican que irían mejor varas rectas.

—Charles Choi



La forma en V no es adecuada

ASTROFISICA

Neutrinos o estrellas

Del espectro de los cuásares conocidos más lejanos se deduce que para cuando emitieron su luz había todavía una fracción considerable de hidrógeno sin ionizar (al menos un 1 %) en el medio intergaláctico. Del mapa de la radiación cósmica de fondo efectuado por el satélite WMAP se deduce, en cambio, que, si la ionización se produjo de un solo golpe, tuvo que ocurrir unos 800 millones de años antes. Hace dos meses publicábamos un apunte que hablaba de una posible solución de esta discrepancia: la breve existencia de una población de estrellas muy peculiar, seguida de una recombinación parcial de los átomos. Si finalmente no encajasen bien todas las piezas para explicar de esta manera el fenómeno, habría que suponer que intervino algún mecanismo de un tipo desconocido, concluía el apunte. Steen Hansen y Zoltan Haiman ofrecen ahora uno: la desintegración de neutrinos estériles —es decir, que no participan en las interacciones cubiertas por el modelo estándar

de partículas elementales—. Pesarían miles de millones de veces más que los neutrinos ordinarios (tendrían más masa que los electrones y menos que los protones). No serían fotones, en tal caso, los que arrancarían los electrones del hidrógeno, como ocurre cuando ionizan las estrellas, sino los electrones generados por la desintegración neutrínica. Quedaría ionizado alrededor de un 50 % del medio; una población de estrellas menos extraordinarias completaría el proceso hacia la época de los cuásares más remotos conocidos. Esta hipótesis da nueva vida a la idea, por ahora casi descartada, de que la materia oscura es de tipo “caliente”, es decir, está compuesta por partículas muy ligeras —quizás otros neutrinos estériles más livianos que los propuestos por Hansen y Haiman como fuente de ionización cósmica—: la libra de las restricciones, fatales para ella, que se obtienen cuando sólo ionizan el universo estrellas (restricciones descubiertas, entre otros, por el propio Haiman).

PSICOLOGIA

Sospechosos inhabituales

Cuanto mayor es la confianza de un testigo en su identificación de un sospechoso, tanto más firme suele ser la prueba para el tribunal. Pero ponen en entredicho esta clásica creencia algunas constataciones de la maleabilidad de los recuerdos. En un experimento reciente de la Universidad estatal de Iowa, todos y cada uno de los 253 participantes que contemplaron la escenificación en vídeo de un crimen eligieron a un sospechoso de una rueda de seis hombres —aunque entre éstos no se hallaba el culpable—. Ignorantes de su error, los testigos a quienes se afirmaba que habían identificado correctamente al sospechoso tendían a exagerar más su confianza y su supuesto buen recuerdo de los detalles, incluidos los rasgos faciales del criminal. Esa falsa certeza prevalecía tanto si oían aquella afirmación inmediatamente o al cabo de 48 horas. Concluyen los investigadores de Iowa que los responsables de la ley deben refrenar los comentarios acerca de los sospechosos durante la rueda y obtener las declaraciones de los testigos acerca de su grado de certidumbre sin más dilación a fin de no corromper futuros testimonios.

—Sarah Simpson



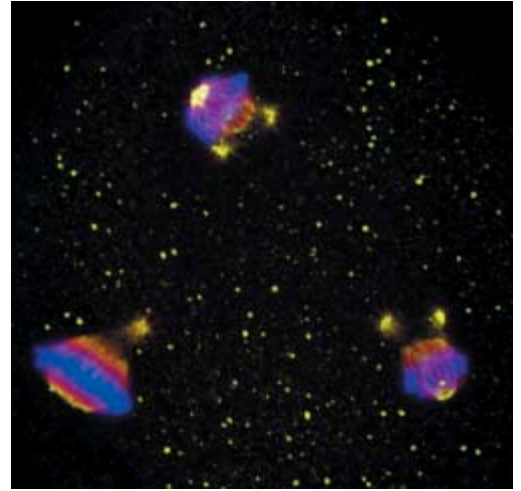
Las ruedas de identificación no empezaron ayer —ésta es de Chicago en 1927—, pero los comentarios que a continuación haga la policía a los testigos pueden causarles una falsa certidumbre

BIOTECNOLOGIA

Clones estropeados

Pese a las declaraciones de una secta ufológica y del médico visionario Severino Antinori, es opinión de la mayoría de los científicos que los actuales métodos de clonación no pueden dar un hijo viable. Ahora, nuevas investigaciones sugieren que la clonación de primates muy bien pudiera ser imposible. Se ha intentado la clonación de macacos Rhesus, con el resultado de que ninguno de los embriones sobrevivió a la implantación en una madre suplente. Los investigadores descubrieron que, aunque la división celular parecía a primera vista normal, los cromosomas se repartían desigualmente: unas células acababan con un exceso de cromosomas y otras con un número insuficiente. Los husos mitóticos separan los extremos opuestos de una célula en trance de dividirse y aseguran que los cromosomas se fraccionen por igual. En los óvulos normales de macacos Rhesus se concentran cerca de los cromosomas proteínas vitales de los husos; durante los primeros pasos de cada una de las cuatro técnicas de transferencia nuclear que probaron los investigadores se las eliminaba inadvertidamente. La ubicación de las proteínas de los husos podría dificultar la clonación de células madre embrionarias “e imposibilitar la clonación reproductiva”, afirman los investigadores.

—Charles Choi



División defectuosa: los husos mitóticos (rojo) separan los cromosomas (azul) en unos óvulos clonados de macaco durante el proceso de división celular. En los primates, los cromosomas no se reparten adecuadamente

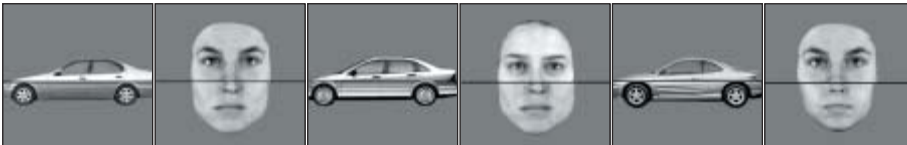
PERCEPCION

Caras en un atasco

Parece que los aficionados a los coches reconocen los modelos con los mismos circuitos neurales que reconocen los rostros. Un grupo de psicólogos mostró a 40 hombres —20 muy interesados por los coches y 20 ignorantes al respecto— imágenes alternadas de vehículos y caras. Se conectaron electrodos a los cerebros de los sujetos. Tenían que mirar sólo la mitad inferior de las imágenes y compararlas esos rostros y automóviles con los vistos previamente en la secuencia. Se halló que los desconocedores tenían que ensamblar mentalmente las partes

de cada automóvil para identificar el modelo, aunque eran capaces de reconocer las caras “holísticamente”, es decir, de una sola vez. Los amantes de los coches, en cambio, percibían los vehículos holísticamente, e igualmente las caras. Este uso de las mismas regiones cerebrales para reconocer coches y rostros les causaba un atasco perceptivo: a los entusiastas del automóvil les costaba más reconocer caras que a los legos. Esta investigación pone en tela de juicio la idea de que hay una zona del cerebro especializada en reconocer rostros.

—Philip Yam



Recordando coches y caras durante una secuencia de imágenes, los sujetos fijaban su atención en las medias imágenes inferiores

ECOLOGIA FORESTAL

Bosques de carbono

Los bosques son uno de los principales depósitos de carbono. Actúan como sumideros que alivian la presencia de CO₂ en la atmósfera. Los incendios forestales afectan de manera considerable al ciclo planetario del carbono. Se sabe que tienen efectos a largo plazo en la producción vegetal —que capta CO₂— y en la descomposición de la materia orgánica —que lo desprende—. Unos científicos suecos han calibrado cómo afecta la ya antigua política de prevenir y apagar los incendios —hay una corriente que la pone en entredicho— a esos efectos. Han estudiado las islas de dos lagos de su país. A mayor tamaño de la isla, mayor es la frecuencia de incendios —se supone que la razón es que una superficie mayor intercepta más rayos—; por lo demás, los bosques de unas islas y otras, creados tras la última glaciación, son similares y están sujetos a las mismas influencias. El menor tamaño, pues, remeda las consecuencias históricas de la supresión de fuegos. Han visto que en las islas más reducidas son menores tanto la productividad como la descomposición, pero ésta merma antes que aquélla en un período sin fuego. Concluyen por eso que es probable que la supresión de incendios promueva el almacenamiento de carbono en los bosques. En cambio, el calentamiento global puede hacer más frecuentes los incendios no provocados allá donde no se apaguen los fuegos y dificultar la extinción de los incendios donde sí se haga, con una disminución final en ambos casos del carbono apresado.






Nuevos métodos de administración de fármacos

En su aplicación, el fármaco debe recorrer un largo camino desde el frasco de las pastillas hasta que mitiga el dolor o alcanza el foco de infección. Se buscan procesos novedosos para que la medicina llegue intacta allí donde se precisa

Robert Langer



El sencillo acto de tomar una pastilla es el principio de un tortuoso laberinto para el medicamento. Debe superar en primer lugar el estómago y llegar intacto al intestino, para luego atravesar la pared intestinal antes de alcanzar la circulación sanguínea. Instalado aquí, el hígado hará de filtro antes de permitir que el fármaco continúe su viaje por el resto del cuerpo. En las sucesivas estaciones, el compuesto deberá resistir los ácidos gástricos, vencer membranas de barrera o defenderse de enzimas diseñadas para trocearlo en fragmentos inservibles.

Los laboratorios farmacéuticos han ideado soluciones parciales que allanen el camino de los compuestos hasta su destino. Pero no son aplicables a todos los medicamentos. Una de las estrategias consiste en recubrir las píldoras de una coraza resistente a los jugos gástricos, que se disuelve cuando alcanza el intestino delgado, más alcalino. Aun así, los medicamentos basados en proteínas (como es el caso de la mayoría de los productos sintetizados con biotecnología) deberán evitar también la actividad de las proteasas, enzimas que actúan directamente sobre las proteínas y las digieren. Se puede proteger a las píldoras con sustancias específicas (inhibidores de las proteasas) para facilitar su supervivencia; ello, sin embargo, dificulta el paso a través de

la pared intestinal. Las píldoras con este recubrimiento resultan demasiado grandes para penetrar en la sangre con la misma facilidad con que lo hacen los medicamentos corrientes que, en general, se componen de micromoléculas. Los revestimientos limitan, asimismo, el control sobre la farmacocinética del medicamento, esto es, la velocidad con que llega al torrente circulatorio y el tiempo que permanece almacenado en órganos y tejidos. Un fármaco puede resultar tóxico tanto si alcanza grandes concentraciones en sangre demasiado rápido, como si permanece en ella demasiado tiempo. Por el contrario, puede tornarse ineficaz si se demora su entrada en la circulación.

La administración parenteral de un medicamento, como las inyecciones, ahorra los inconvenientes derivados de su paso por el tracto gastrointestinal, pero muchos pacientes son reticentes a pincharse varias veces o a tener que acudir a diario al médico. Desde hace veinte años se vienen diseñando multitud de sistemas alternativos de administración de medicamentos: sólo en EE.UU. la venta de medicamentos que se administran a través de parches, implantes, inyecciones de preparados de acción prolongada, geles tópicos, píldoras de liberación controlada e inhaladores nasales o pulmonares exceden los veinte mil millones de dólares al año.

Recientemente, la autoridad competente en EE.UU. en materia de medicamentos, la Administración para la Alimentación y Fármacos (FDA), ha aprobado la comercialización de dos buenos ejemplos: Nutropin Depot y Gliadel. Nutropin Depot es un compuesto de microesferas de polímeros degradables que liberan somatotropina, la hormona del crecimiento, durante semanas después de cada inyección. Gliadel, en forma de sello, se implanta en el cerebro para la administración directa de quimioterapia sobre un tumor. En Europa se dispone ya de endoprótesis vasculares revestidas de polímeros para la liberación de medicamentos específicos que han demostrado su valía en la permeabilización por angioplastia de arterias que presentan obstáculos al flujo sanguíneo.

Se ha explorado cada rincón del cuerpo humano (piel, nariz, pulmones e intestinos, entre otros) en busca de posibles puertas de entrada para los fármacos y para el desarrollo de sistemas no invasivos de administración de moléculas complejas. Gracias a estos esfuerzos, se ha conseguido incrementar la capacidad de absorción de un medicamento a través de la piel mediante ultrasonidos y se ha recurrido a la nanotecnología para la fabricación de microchips implantables que regulan la dosificación de principios activos de forma precisa y programada.

A través de la pared intestinal

Para solucionar el problema del paso a través de la pared intestinal se ha hecho un uso inten-

ATRAVESAR EL INTESTINO

RETOS: Los ácidos gástricos y las enzimas destruyen los fármacos antes de que puedan alcanzar su destino; los medicamentos encuentran dificultades para atravesar la pared intestinal.

SOLUCIONES: (a) Cubrir los fármacos con polímeros bioadhesivos que se pegan a la pared intestinal y que penetran entre las células intestinales; (b) asociar los fármacos a moléculas cuyos receptores en el intestino facilitan que la medicina penetre en las células; (c) unir fármacos a moléculas transportadoras que los introduzcan en las células.

sivo de las nuevas técnicas. Edith Mathiowitz y su equipo, de la Universidad Brown, han logrado, con una sustancia adhesiva, un bioadhesivo, fabricar burbujas finísimas y colocar en su interior proteínas de uso médico. Las burbujas pueden penetrar en las células intestinales o colarse por los intersticios entre células. La bioadhesión (la adherencia de fármacos administrados por vía oral a las membranas mucosas) tiene su origen en los tra-

bajos realizados en los años setenta y ochenta en los laboratorios de Tsuneji Nagai, de la Universidad Hoshi de Tokio, Joseph R. Robinson, de la Universidad de Wisconsin en Madison, y Nicholas A. Peppas, de la Universidad Purdue. Hasta hace diez años se consideraba que los bioadhesivos más prometedores eran polímeros hidrofílicos e hidrogeles. De estos estudios seminales los investigadores dedujeron que los materiales idóneos para la bioadhesión eran los polímeros más “empapables”: los dotados de la mayor concentración de grupos carboxilo, que si bien se adherían a la mucosa intestinal, penetraban escasamente y liberaban las proteínas con excesiva rapidez.

Mathiowitz estudió los polianhídridos, polímeros bioadhesivos hidrófobos, que repelen el agua y presentan grupos carboxilos en el exterior cuando se erosiona su superficie externa. En 1997 observó que se unían a la mucosa intestinal tan

Resumen/La administración de fármacos

- Muchos fármacos —especialmente los basados en proteínas que se elaboran mediante biotecnología— pierden sus propiedades muy pronto si se toman por vía oral.
- Para superar tal inconveniente, se están desarrollando nuevas formas de administración de fármacos; entre ellas, sistemas transportables que permiten el paso de los fármacos a través de la piel, de forma indolora, mediante pulsos eléctricos o ultrasonidos.
- El futuro deparará microchips implantables que administrarán los fármacos en dosis preprogramadas y que podrán quedar registradas en la consulta de los médicos.

bien como los polímeros hidrofílicos y que, tras cruzar la mucosa intestinal, alcanzaban la corriente sanguínea de forma más rápida. Un polianhídrido en particular, el polifumárico-sebácico-anhídrido, demostró poseer fuerzas adhesivas máximas. Actualmente se está utilizando este principio para desarrollar un tipo de insulina que se pueda administrar por vía oral. La razón por la que muchos de los nuevos procedimientos de administración se ensayan con insulina es porque los diabéticos deben inyectarse esta proteína varias veces al día. En los ensayos con animales, el polianhídrido dio resultados prometedores, lo mismo con proteínas hidrófilas que hidrófobas.

Peppas y sus colaboradores también han desarrollado polímeros bioadhesivos que se hinchan en respuesta a cambios de *pH*. Podrían proteger a la insulina del *pH* ácido del estómago y liberarla en el *pH* más alcalino del intestino. Los polímeros también pueden brindar protección frente a las proteasas del intestino proximal y abrir temporalmente las uniones entre las células intestinales permitiendo que el fármaco penetre por los intersticios.

Otra estrategia para la administración oral de fármacos proteínicos consiste en asociarlos a moléculas que las transporten a través de la mucosa. En Emisphere Technologies de Tarrytown, Nueva York, se han desarrollado transportadores moleculares que modifican las proteínas y reducen su tamaño para que puedan cruzar mejor las membranas celulares. Una vez desempeñado su cometido (introducir el fármaco en el interior celular), la molécula transportadora se rompe y la proteína vuelve a su forma activa nativa. Emisphere está ensayando el método con insulina para diabéticos y también con heparina, una proteína anticoagulante que reciben las personas a las que se les va a colocar una prótesis de cadera y que, en ocasiones, desarrollan coágulos sanguíneos.

Otros científicos trabajan en unir fármacos proteínicos a moléculas con receptores específicos en el tracto gastrointestinal. Gregory J. Russell-Johnes de Biotech Australia en Roseville, Nueva Gales del Sur, ha sacado provecho de los receptores de

las células intestinales que fijan la vitamina B12 y la transportan a través de la pared intestinal. Descubrió que si unía una proteína a la vitamina B12, los receptores introducían en la célula tanto la proteína como la misma vitamina. Desafortunadamente, el número de receptores de vitamina B12 pudiera no bastar para conseguir que una cantidad suficiente de fármaco alcanzara la sangre y tuviera un efecto terapéutico. Otros investigadores están realizando ensayos parecidos con lectinas, unas moléculas muy adhesivas y mucho más abundantes. Son propias del tejido conjuntivo que hay entre las células intestinales.

A través de la piel

El intestino es una vía de acceso muy directa a la corriente sanguínea, pero la piel resulta mucho más accesible. Si bien la piel puede ser una barrera bastante impermeable, algunos fármacos presentan características físicas y químicas que

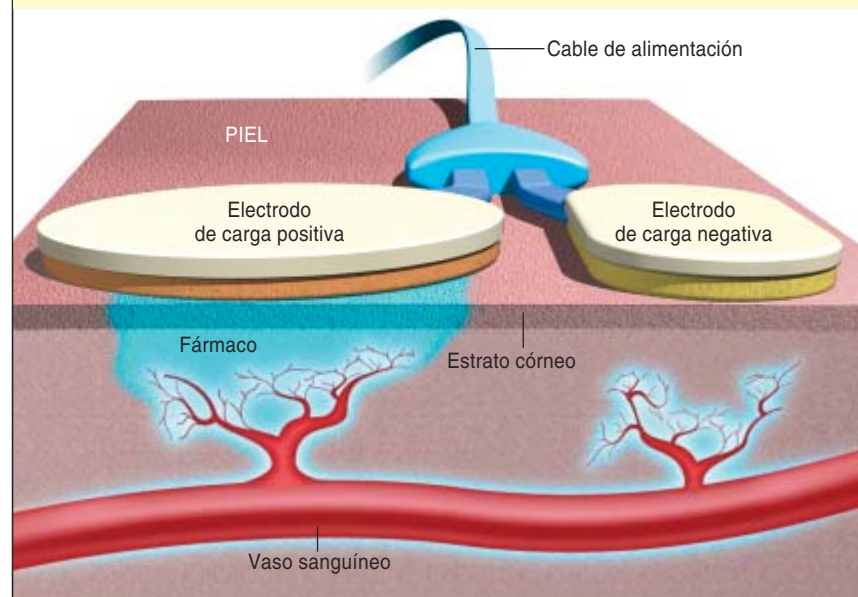
les permiten alcanzar el torrente circulatorio en cantidad suficiente. Quién no conoce los parches transdérmicos, que duran hasta siete días y con distintas aplicaciones: de nicotina para dejar de fumar, o de estradiol, un estrógeno, para combatir los síntomas de la menopausia o como método anticonceptivo.

Mediante iontoforesis, esto es, la aplicación directa sobre la piel de una pequeña corriente eléctrica, se puede permeabilizar la epidermis a muchos fármacos, proteínas incluidas. Se precisan dos parches con carga eléctrica opuesta, positiva el uno y negativa el otro, conectados a un reservorio de medicación. Un pulso de electricidad, indoloro, impulsa al fármaco, habitualmente dotado de carga eléctrica, a través de la capa externa de la epidermis hasta los vasos sanguíneos de la dermis. Vyteris, filial de Becton Dickinson en Fair Lawn, New Jersey, ha solicitado el permiso de la FDA para comercializar un sistema de iontoforesis para lidocaína, un analgésico. La pila es tan pequeña, que se puede

A TRAVÉS DE LA PIEL

RETOS: el resistente estrato córneo (la capa más externa de la piel) bloquea la entrada de fármacos; muchas moléculas tienen dificultad para cruzar la epidermis y alcanzar los vasos sanguíneos de la dermis.

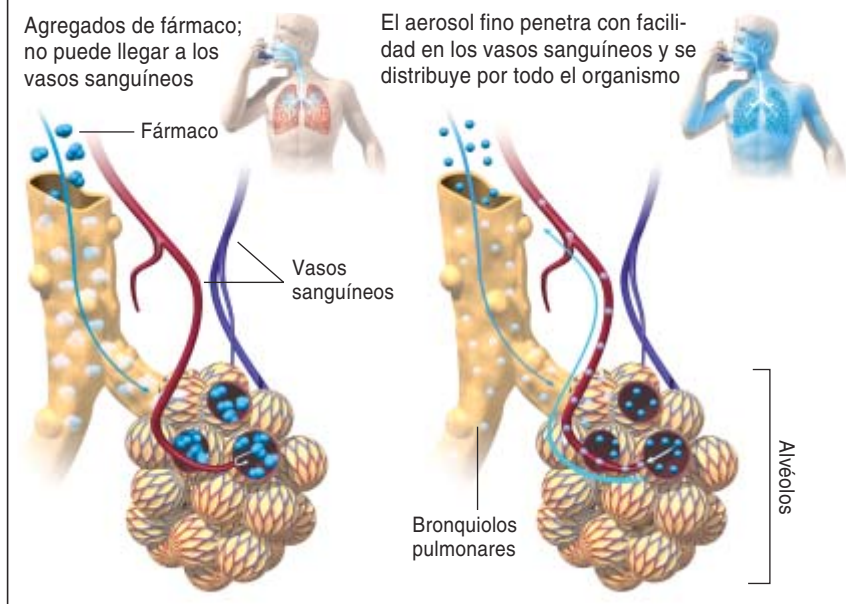
SOLUCIONES: la iontoforesis (*abajo*) utiliza pulsos de electricidad indoloros para conseguir la permeabilidad de la piel; los ultrasonidos emplean ondas sonoras que abren de forma transitoria microcanales en la capa externa de la epidermis.



HACIA LOS PULMONES

RETO: penetrar en los alvéolos, sacos de aire; evitar la digestión de los fármacos por células del sistema inmunitario, los macrófagos.

SOLUCIONES: optimizar el tamaño de las partículas de aerosol (líquido o polvo), de forma que puedan llegar a lo más profundo de los pulmones; evitar la agregación de las partículas para conseguir un aerosol fino.



llevar debajo de la ropa. La empresa considera el desarrollo de ensayos clínicos para valorar la administración de dosis diaria de hormona paratiroidea en pacientes con osteoporosis o de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas cada 90 minutos en mujeres que se preparan para una fertilización *in vitro*.

También los ultrasonidos se han utilizado para incrementar la permeabilidad cutánea. Joseph Kost, hoy en la Universidad Ben-Gurion de Israel, descubrió que los ultrasonidos pueden alterar temporalmente el estrato córneo, la capa más

externa de la piel y que constituye la principal barrera para el paso de los fármacos. Daniel Blankshtein del MIT, Samir Mitragotri y yo mismo hemos conseguido incrementar hasta cinco mil veces la capacidad de difusión de la insulina en la piel gracias a los ultrasonidos. La compañía Sontra Medical de Cambridge, Massachusetts, realiza ensayos con esta técnica para la administración de insulina y analgésicos. La energía empleada por el sistema durante apenas quince segundos es mucho más débil que la necesaria para el diagnóstico por imagen. El cuerno ultrasónico vi-

bra a 55.000 ciclos por segundo (55 kilohertz) en un medio líquido aplicado a la piel. Esta energía ultrasónica de baja frecuencia crea sutiles burbujas que se expanden y contraen en el medio de conexión y en las membranas celulares del estrato córneo, facilitando la aparición de microcanales temporales por donde el fármaco puede entrar permeabilizando una región cutánea concreta hasta 24 horas.

A través de los pulmones

La vía pulmonar representa una importante oportunidad, pero también un desafío en el tratamiento de enfermedades pulmonares y como sistema de administración de fármacos para el tratamiento de enfermedades de cualquier otra parte del cuerpo. Los pulmones constan de sáculos microscópicos, los alvéolos, unidos directamente a los vasos sanguíneos. Durante la respiración, el oxígeno llega a la sangre a través de los alvéolos y se elimina el dióxido de carbono, producto de desecho. Por un mecanismo similar pueden alcanzar el torrente sanguíneo fármacos en forma de aerosol que contengan moléculas mayores, proteínas por ejemplo. Hasta el momento ha sido difícil diseñar sistemas de inhalación que produzcan una cantidad suficiente de partículas de aerosol de un tamaño tan pequeño como para penetrar de manera profunda en el pulmón sin desperdiciar el fármaco. La mayoría de los inhaladores tradicionales, como los que se utilizan en el tratamiento del asma, administran menos de un 10 por ciento de su contenido. Los macrófagos pulmonares, células del sistema inmunitario, pueden eliminar la mayoría de los fármacos de forma rápida.

Son muchos los investigadores y compañías que trabajan en el perfeccionamiento de los sistemas de inhalación y buscan aerosoles extremadamente finos. Aradigm de Hayward, California, ha desarrollado un sistema para formulaciones líquidas. El fármaco atraviesa unos filtros que se pueden programar para administrar dosis específicas. En

El autor

ROBERT LANGER ocupa la cátedra Kenneth J. Germeshausen de ingeniería química y biomédica en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT). Presidente, entre otras empresas, Sontra Medical y MicroCHIPS. En 2002 recibió el premio Charles Stark Draper, considerado el equivalente del Premio Nobel en el ámbito de la ingeniería. En 1998 se le otorgó el premio Lemelson-MIT por ser "uno de los inventores más prolíficos de la historia de la medicina". Langer pertenece al selecto grupo de miembros de las tres academias nacionales de Estados Unidos: el Instituto de Medicina, la Academia Nacional de Ciencias y la Academia Nacional de Ingeniería.