

FUNDACIÓ  DR. ANTONI  
ESTEVE

# 10 Anys d'activitats

J.R. Prous Editores

**ISBN 84-8124-071-0**

Reservats tots els drets. No es permet la reproducció de cap part d'aquesta publicació, ni la transmissió en qualsevol forma o per qualsevol mitjà, ja sigui electrònic, mecànic, per fotocòpia, per registre o per qualsevol sistema de recuperació d'emmagatzemament d'informació, sense el permís per escrit dels titulars de copyright.

© Copyright J.R. Prous, S.A. 1995  
Provença 388, 08025 Barcelona, Espanya.

Imprès a Prodisa

Dipòsit legal: B-8182-95

## **Agraïments**

La Fundació Dr. Antoni Esteve agraeix a Fèlix Bosch del Departament de Farmacologia i Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona la seva contribució en la preparació d'aquesta recopilació. També vol manifestar la seva reconeixença a Carme Alegria per la tasca acomplida en les activitats de la Fundació i la col.laboració en la confecció del manuscrit. La descripció del propòsit i l'organització dels *Esteve Foundation Symposia II-V* es fonamenta en el contingut de la introducció de cada simposi, amb l'autorització d'*Elsevier Science Publishers*.

## Índex

---

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| INTRODUCCIÓ .....                     | 1   |
| Presentació .....                     | 3   |
| El Dr. Antoni Esteve i Subirana ..... | 5   |
| ESQUEMA DE LES ACTIVITATS .....       | 7   |
| Esquema cronològic .....              | 9   |
| Calendari cronològic .....            | 21  |
| Taula resum .....                     | 24  |
| Representacions gràfiques .....       | 26  |
| RESUMS ANUALS .....                   | 31  |
| PUBLICACIONS .....                    | 145 |
| Índex de publicacions .....           | 149 |
| Índex d'autors .....                  | 153 |
| LLISTAT DE PARAULES CLAU .....        | 157 |
| PARTICIPANTS .....                    | 169 |
| Índex i contribució .....             | 171 |
| Filiacions .....                      | 183 |

# **INTRODUCCIÓ**

---

## PRESENTACIÓ

→ 1982

Quan, fa una mica més de deu anys, la família Esteve em va demanar l'opinió respecte a quina podia ser la millor manera d'honorar públicament la memòria del Dr. Antoni Esteve no vaig dubtar gens. Com que coneixia l'interès del Dr. Antoni Esteve per la ciència i la seva dedicació a la investigació farmacoterapèutica, vaig proposar de crear una fundació que dugués el seu nom i que es dedicués a fomentar la cooperació entre científics en aquesta àrea. Afortunadament, en aquests moments la investigació mundial té importants fonts de finançament, tant públiques com privades, i la contribució d'una fundació nova, limitada forçosament, podia ser que només representés una aportació accessòria gairebé irrellevant. És per això que vaig suggerir que la Fundació Dr. Antoni Esteve dedicués els esforços a promoure la comunicació entre científics, a base d'organitzar conferències, simposis i altres activitats en les quals la interrelació fos un element fonamental.

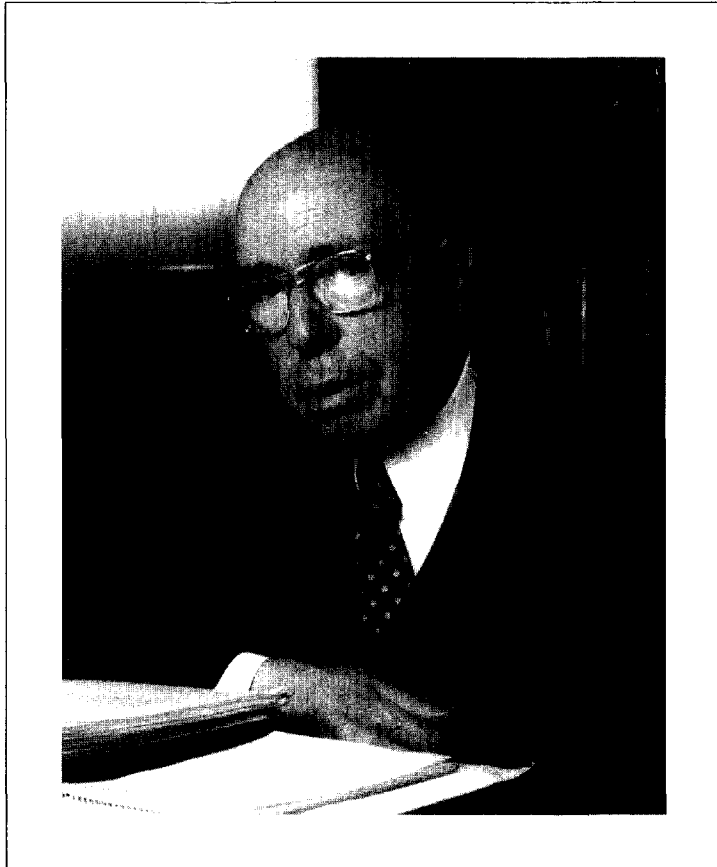
La família Esteve es manifestà entusiasmada amb el projecte i oferí una contribució econòmica personal important com a capital fundacional, les rendes del qual haurien de cobrir les diverses activitats de la Fundació. Amb la intenció d'evitar dispersions i entroncant amb la dedicació personal del Dr. Antoni Esteve, la Fundació limità la dedicació a l'àrea de la farmacoterapèutica, però es proposà des de l'inici que les seves activitats tinguessin, tant com fos possible, un caràcter interdisciplinari.

Aquest volum recull les activitats de la Fundació Dr. Antoni Esteve durant els seus deu primers anys i no és cas de resumir-les aquí. Tanmateix, sí que voldria remarcar l'esforç que s'ha fet per tal d'aconseguir de dotar-les d'una naturalesa multidisciplinària, com es pot deduir dels temes tractats i del contingut específic de les diverses taules rodones i els simposis. A més a més, els premis d'investigació atorgats per la Fundació es concedeixen a un article que ja ha estat publicat en una revista científica, per un autor o diversos autors espanyols, sobre qualsevol aspecte de la farmacoterapèutica, entesa en el sentit més ampli. Tots aquells qui durant aquest temps hem treballat en el desenvolupament d'aquests projectes de la Fundació Dr. Antoni Esteve ens sentim extraordinàriament satisfets de la qualitat de les aportacions dels científics que hi han participat. Potser aquesta és una bona ocasió de fer públic el nostre agraïment.

*S. Erill*

*Director Fundació Dr. Antoni Esteve*

1992



Dr. Antoni Esteve i Subirana

## EL DR. ANTONI ESTEVE I SUBIRANA

Antoni Esteve i Subirana va néixer a Manresa l'any 1902 i va morir a Barcelona el 1979. Entre aquestes dues dates s'hi insereix una vida plena de realitzacions en els camps més diversos, totes marcades per una professionalitat modèlica i un gran amor al país.

Com a continuador d'una llarga tradició familiar, Antoni Esteve es llicencià en Farmàcia a Barcelona l'any 1924 i se'n doctorà a Madrid al cap de pocs anys. Era el cinquè apotecari d'un mateix llinatge que regia una oficina de farmàcia a Manresa. Però la seva inquietud professional l'havia de dur molt més enllà. Antoni Esteve començà molt aviat a preparar especialitats originals a la rebotiga de la seva farmàcia fins que, atesa la importància que va anar adquirint aquesta activitat, fundà els Laboratoris Dr. Esteve, S.A., firma que començà amb diversos preparats vitamínics i que continuà amb el primer producte arsenical antilúetic i les primeres sulfamides que es fabricaren a Espanya.

Poc després de la guerra civil, el laboratori fou traslladat a Barcelona, on va ser impulsat i dirigit pel seu fundador i inicià una nova etapa que es va caracteritzar no només per l'expansió progressiva sinó també pel fet d'introduir al mercat especialitats farmacèutiques originals. Aquestes especialitats van ser el resultat d'una àmplia activitat investigadora en els terrenys de la química i la farmacologia que es va realitzar sota la direcció personal del Dr. Antoni Esteve, que es va saber envoltar d'un grup considerable d'especialistes en el terreny de les ciències biomèdiques. Són especialment notables, entre d'altres, els progressos aconseguits en la línia dels productes hemostàtics i dels antiinflamatoris, alguns dels quals han assolit una difusió mundial àmplia.

Al llarg de la seva vida, el Dr. Antoni Esteve publicà gran quantitat de treballs d'investigació que aparegueren en les revistes més prestigioses de l'especialitat. Formà part de moltes associacions científiques i fou vice-president de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears i president de l'Associació de Farmacologia, de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona i també de l'Institut d'Estudis Catalans.

Aquesta gran obra científica i professional del Dr. Antoni Esteve és l'exponent més fidel de la seva intel·ligència, la seva preparació i la seva capacitat de treball. Però la seva personalitat abraça d'altres qualitats tan importants o més: una profunda sensibilitat, un gran sentiment de servei al país, sentit de la responsabilitat i el tremp que, a cada moment, va saber demostrar davant de qualsevol circumstància, bona o dolenta, que la vida li destinà i que acaben de completar la figura d'aquest català il·lustre que va fer tantes coses pel seu país amb la més gran naturalitat i amb absoluta discreció.

Per tot això els seus familiars han volgut honorar la seva memòria amb la creació de la Fundació Dr. Antoni Esteve, entitat que neix amb el propòsit de seguir la línia iniciada i marcada per ell mateix en el terreny de la investigació farmacològica.

*J. Laporte (Rev Farmacol Clin Exp, 1984)*



# **ESQUEMA DE LES ACTIVITATS**

---

## ESQUEMA CRONOLÒGIC

Per mitjà d'aquest esquema es pretén oferir una visió simplificada de les activitats principals desenvolupades per la Fundació Dr. Antoni Esteve. S'han ordenat cronològicament i s'hi especifica el tipus d'activitat, bé sigui simposi, taula rodona o conferència, sense detallar, d'entre les darreres, si es van promoure directament per la Fundació Dr. Antoni Esteve o si es van organitzar conjuntament amb altres entitats. També s'hi esmenten les publicacions generals a partir de les diferents sessions, l'edició de llibres i monografies, així com les conferències que posteriorment s'han reflectit en revistes científiques. Al final s'hi inclouen els premis d'investigació concedits i allò que s'ha englobat en l'apartat de col.laboracions especials. En tot aquest llibre, sempre s'ha conservat l'idioma original dels títols de les presentacions i de les referències bibliogràfiques de les publicacions que s'esmenten.

A les diverses activitats se'ls ha assignat un codi amb la finalitat de facilitar-ne la posterior inclusió en altres apartats d'aquest llibre. Els codis corresponen a: simposi (S), taula rodona (M), conferència (C), premi d'investigació (P), edició de llibre (EL) que correspon a la publicació dels simposis, edició de monografia (EM) generalment derivades de taules rodones, publicació de conferències en revistes (PR) i col.laboracions especials (CE), aquestes últimes copatrocinades per la Fundació Dr. Antoni Esteve i organitzades per diverses entitats científiques. Addicionalment aquests codis han estat numerats correlativament per ordre cronològic a partir del 1984: els simposis des de S-1 fins a S-6, les taules rodones des de M-1 fins a M-14, les conferències de C-1 a C-20, els premis d'investigació de P-1 a P-3, l'edició de llibres de EL-1 a EL-5 i la de monografies de EM-1 a EM-16, les publicacions en revistes de PR-1 a PR-10 i les col.laboracions especials de CE-1 a CE-5.

### **Any 1984**

- Simposi sobre *Drug-protein binding* (S-1) publicat per Praeger, New York (EL-1).
- Taula rodona sobre *El hospital de día y su repercusión en terapéutica* (M-1) publicat com a monografia nº 1 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-1).
- Conferències sobre:
  - *The pharmaceutical revolution forty years later* por L. Lasagna (C-1) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-1).
  - *Aplicación de la informática al diseño de fármacos* per J. Elguero (C-2).
- Col.laboració especial en el curs sobre *Aplicaciones farmacológicas de la biotecnología* (CE-1), organitzat per la *Asociación Española de Farmacólogos*, la *Societat Catalana de Farmacologia*, el Col·legi Oficial de Biòlegs, la *Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria* i l'Institut Químic de Sarrià.



J. Elguero

**Any 1985**

- Taules rodones sobre:
  - *Problemas que se plantean en el tratamiento de las infecciones graves por S. aureus* (M-2).
  - *Contribución del biólogo a la farmacología en España* (M-3).

Temes publicats respectivament com a monografies nº 2 (EM-2) i 3 (EM-3) de la Fundació Dr. Antoni Esteve.

- Conferències sobre:
  - *The changing scene of pharmaceutical sciences* per M. Gibaldi (C-3) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-2).
  - *Dinámica vascular cerebral* per S. Lluch (C-4).
- Col·laboració especial en la trobada *Ley española del medicamento* (CE-2), organitzat per la *Universidad Menéndez Pelayo* a Santander i dirigit pel Prof. Fèlix Lobo.



*Contribución del biólogo a la farmacología en España.*

**Any 1986**

- Simposi sobre *Interactions between drugs and chemicals in industrial societies* (S-2) publicat per Elsevier, Amsterdam (EL-2).
- Conferències sobre:
  - *Medical journals and drugs, old and new* per I. Munro (C-5), publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-3).
  - *Factores que influeñcian la respuesta diurética en el animal de experimentación y en el hombre* per P. du Souich (C-6).
- Col·laboració especial en la taula rodona *Investigación biológica. Animales de laboratorio. Recursos alternativos. GLP y SOPs* (CE-3), organitzada per diverses entitats relacionades amb el món de la investigació.



*Interactions between drugs and chemicals in industrial societies.*

**Any 1987**

- Taules rodones sobre:
  - *Aspectos biológicos de los síndromes depresivos* (M-4).
  - *Investigación básica y medicina clínica* (M-5).
  - *Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas* (M-6).

Publicades per aquest ordre com a monografies nº 5 (EM-5), nº 7 (EM-7) i nº 6 (EM-6) de la Fundació Dr. Antoni Esteve.

- Conferències sobre:
  - *Perspectives in medicine - therapeutic opportunities*, per P. Cuatrecasas (C-7) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-4).
  - *Nuevas fronteras en farmacocinética*, per A. Domínguez Gil (C-8).
- Publicació de *Un glosario para farmacólogos* per D.R. Laurence i J.C. Shaw com a monografia nº 4 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-4).

**Any 1988**

- Simposi sobre *Dose-response relationships in clinical pharmacology* (S-3) publicat per Elsevier, Amsterdam (EL-3).
- Taula rodona sobre *Tratamiento de datos en farmacología* (M-7) publicada com monografia nº 8 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-8).
- Conferències sobre:
  - *Nutrientes y fármacos* per F. Grande Covián (C-9) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-5).
  - *Possibilities and limitations of therapeutic drug monitoring* per E. Perucca (C-10).



Conferència d'E. Perucca.

**Any 1989**

- Taules rodones sobre:
  - *Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple* (M-8).
  - *Biotecnología de aplicación farmacéutica* (M-9).

Publicades com a monografies nº 9 (EM-9) i 10 (EM-10) de la Fundació Dr. Antoni Esteve.

- Conferències sobre:
  - *Priorities and strategies in the control and management of cancer*, per J. Stjernswärd (C-11) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-6).
  - *Uso de hepatocitos humanos en cultivo para la predicción del riesgo potencial de hepatotoxicidad de medicamentos* per J.V. Castell (C-12).



Conferència de J.V. Castell.



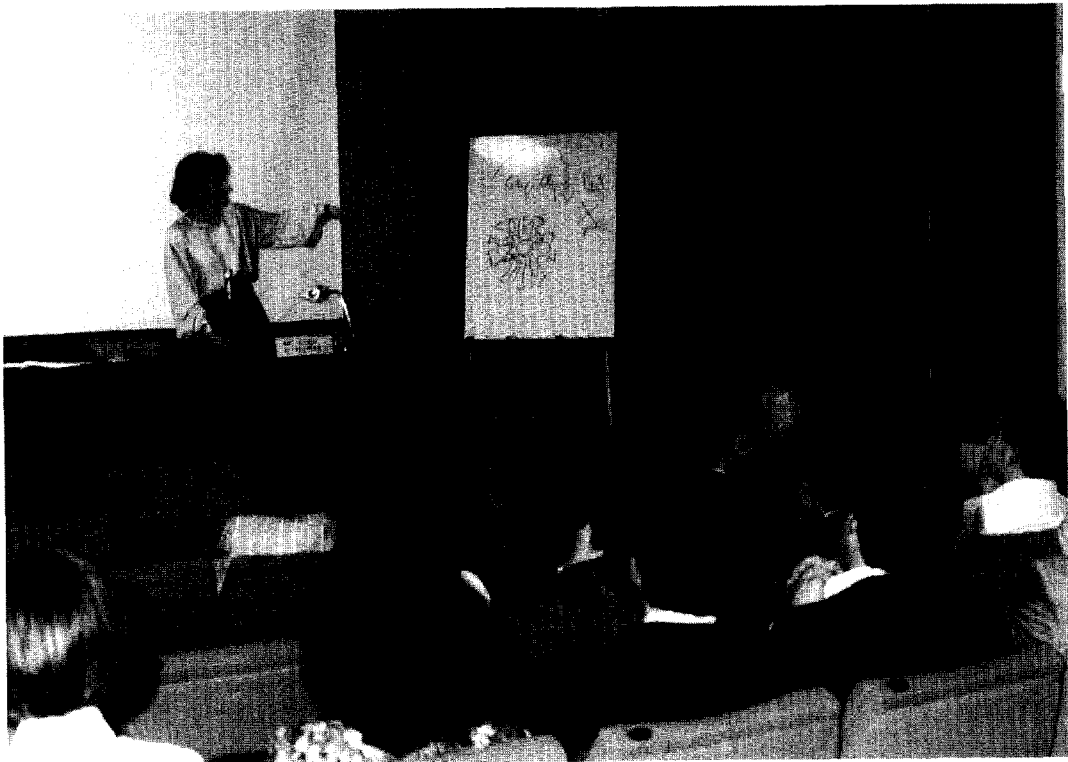
- Concessió del I Premi d'Investigació de la Fundació Dr. Esteve al treball de J.A. García Sevilla i J.K. Zubieta, titulat *Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens* publicat al *British Journal of Pharmacology* (P-1).
- Col·laboració especial amb l'Escola de Patologia Digestiva de la Universitat Autònoma de Barcelona, amb el seu programa especial *Medical Pilgrims Scientific Programme* coordinat pel mateix director, el Dr. Francesc Vilardell (CE-4).

**Any 1990**

- Simposis sobre:
  - *Periodismo Científico* (S-4).
  - *The clinical pharmacology of biotechnology products* (S-5).

Publicats com a monografia nº 12 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-12) el primer i, el segon, en forma de llibre per Elsevier, Amsterdam (EL-4).

- Taula rodona sobre *Metodología del ensayo clínico* (M-10), publicada posteriorment com a monografia nº 11 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-11).
- Conferències sobre:
  - *Current and future possibilities in the treatment of AIDS with antiviral agents* per G. Darby (C-13) publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-7).
  - *Aplicaciones de la ubiquitina en el desarrollo de fármacos* per M. Izquierdo (C-14).



Conferència de M. Izquierdo.

**Any 1991**

- Taula rodona sobre *El ensayo clínico como tarea cooperativa* (M-11) publicada com a monografia nº 13 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-13).
- Conferències sobre els temes:
  - *Tendencias actuales en la farmacoterapia de la adicción a drogas y medicamentos*, per C.A. Naranjo (C-15) publicada a *Drugs of Today* (PR-8).
  - *Recherche en pharmacologie oculaire* per C. Bonne (C-16).
- Concessió del II Premi d'Investigació de la Fundació Dr. Esteve a F.J. Ayesta i J. Flórez, pel treball *Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance* publicat al *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (P-2).

**Any 1992**

- Simposi Internacional sobre *The pharmacology of cell differentiation* (S-6) publicat per Elsevier, Amsterdam (EL-5).
- Taula rodona sobre *Terapèutica y calidad de vida* (M-12) publicada com a monografia nº 14 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-14).
- Conferències sobre els temes:
  - *Farmacología de la memoria* feta per I. Izquierdo (C-17) i publicada a la *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* (PR-9).
  - *Canales iónicos: participación en la fisiología celular e implicaciones farmacológicas* per J. López Barneo (C-18).
- Col·laboració especial amb el *XI Congreso de la Sociedad Española de Educación Médica* celebrat a la Facultat de Medicina de Reus (CE-5).



Conferència de J. López Barneo.

### **Any 1993**

- Taules rodones sobre:
  - *Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica* (M-13). Publicada com a monografia nº 15 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-15).
  - *El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica* (M-14) publicada posteriorment com a monografia nº 16 de la Fundació Dr. Antoni Esteve (EM-16).
  
- Conferències sobre:
  - *Possibilités du traitement du SIDA à l'heure actuelle* per C. Katlama (C-19) publicada a *Drugs of Today* 1993; 29:569-76 (PR-10).
  - *Farmacotoxicología in vitro* per J.A. Vericat (C-20).
  
- Concessió del III Premi d'Investigació de la Fundació Dr. Esteve al treball desenvolupat per C.R. Artalejo, M.A. Ariano, R.L. Perlman i A.P. Fox, titulat *Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by D<sub>1</sub> dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism* publicat a *Nature* (P-3).

## CALENDARI CRONOLÒGIC

A l'esquema següent s'hi inclouen totes les activitats que ha dut a terme durant els darrers deu anys la Fundació Dr. Antoni Esteve, i s'hi especifica la data exacta en què s'han realitzat. Per tal de simplificar-ne la interpretació, s'hi han inclòs els codis introduïts a l'apartat anterior, s'hi han abreujat els títols de les diverses activitats i només s'hi esmenta el nom del ponent en les conferències. Quan es tractava de cursos fets en dates disperses o publicacions que no corresponien a una reunió específica, s'hi ha omès la data.

Igual que en l'esquema cronològic previ, els codis corresponen a les diverses activitats desenvolupades: simposi (S), taula rodona (M), conferència (C), premi d'investigació (P), edició de llibre (EL) o monografia (EM), publicació de conferència en revistes (PR) i col.laboració especial (CE). Addicionalment, cadascuna de les activitats ha estat numerada correlativament. Les dates dels actes s'hi concreten entre parèntesis (format *dia.mes.any*).

## CALENDARI CRONOLÒGIC 1984-1988

| ANYS I MESOS <sup>a</sup> |     | SIMPOSI   | TAULES RODONES  | CONFERÈNCIES                               | ALTRES <sup>b</sup>                        |
|---------------------------|-----|---|---|--|--|
| 1984                      | G-F | → Drug-protein binding<br>S-1 (15-17.10.84) i EL-1        | → Hospital de dia<br>M-1 (16.11.84) i EM-1                          | → L. Lasagna<br>C-1 (7.6.84) i PR-1        | → Curso biotecnología<br>CE-1 (15-17.2.84) |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1985                      | G-F | → Infecciones <i>S. aureus</i><br>M-2 (18.4.85) i EM-2    | → Biólogo y farmacología<br>M-3 (7.11.85) i EM-3                    | → M. Gibaldi<br>C-3 (23.5.85) i PR-2       | → Ley del Medicamento<br>CE-2 (9-13.9.85)  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1986                      | G-F | → Drug-chemical interactions<br>S-2 (6-8.10.86) i EL-2    |   | → I. Munro<br>C-5 (3.6.86) i PR-3          | I + D de fármacos<br>CE-3                  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1987                      | G-F | → Síndromes depresivos<br>M-4 (4.2.87) i EM-5             | → Investigación básica-<br>medicina clínica<br>M-5 (29.6.87) i EM-7 | → P. Cuatrecasas<br>C-7 (18.3.87) i PR-4   | Glosario farmacólogos<br>EM-4              |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1988                      | G-F | → Dose-response relationships<br>S-3 (12-15.10.88) i EL-3 | → Tratamiento de datos<br>M-7 (19.5.88) i EM-8                      | → F. Grande Covián<br>C-9 (26.6.88) i PR-5 |  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |

<sup>a</sup>Els mesos s'especifiquen amb la inicial. <sup>b</sup>A l'apartat *Altres* s'hi inclouen els Premis d'Investigació, les Col.laboracions Especials i la monografia que es va publicar el 1987 (*Un glosario para farmacólogos*), que no està relacionada amb cap simposi ni amb cap taula rodona.

## CALENDARI CRONOLÒGIC 1989-1993

| ANYS i MESOS <sup>a</sup> |     | SIMPOSI   | TAULES RODONES  | CONFERÈNCIES                             | ALTRES <sup>b</sup>  |
|---------------------------|-----|---|---|--|--|
| 1989                      | G-F |   | → Esclerosis múltiple<br>M-8 (17.1.89) i EM-9                   | → J. Stjernswärd<br>C-11 (1.6.89) i PR-6 | → Medical pilgrims<br>scientific programme<br>CE-4 (4.5.89)            |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1989                      | G-F |   | → Biotecnología<br>M-9 (16-17.10.89) i EM-10                    | → J.V. Castell<br>C-12 (8.11.89)         | Presynaptic<br>$\alpha_2$ -adrenoceptors and<br>antidepressants<br>P-1 |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1990                      | G-F | → Periodismo científico<br>S-4 (30.5.90) i EM-12    | → Metodología ensayo clínico<br>M-10 (17.1.90) i EM-11          | → G. Darby<br>C-13 (10.5.90) i PR-7      |  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1990                      | G-F | → Biotechnology products<br>S-5 (7-10.10.90) i EL-4 |   | → M. Izquierdo<br>C-14 (30.10.90)        |  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1991                      | G-F |   | → Ensayo clínico tarea<br>cooperativa<br>M-11 (24.5.91) i EM-13 | → CA Naranjo<br>C-15 (16.5.90) i PR-8    | Sufentanil and respiratory<br>tolerance<br>P-2                         |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1992                      | G-F | → Cell differentiation<br>S-6 (12-15.10.92) i EL-5  | → Terapéutica y calidad de<br>vida<br>M-12 (5.5.92) i EM-14     | → I Izquierdo<br>C-17 (2.6.92) i PR-9    | → XI Congreso Soc.<br>Esp. Educ. Médica<br>CE-5 (9-11.4.92)            |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1993                      | G-F |   | → Cáncer en España<br>M-13 (11.5.93) i EM-15                    | → C. Katlama<br>C-19 (14.9.93) i PR-10   | Facilitation calcium channels<br>in chromaffin cells<br>P-3            |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |
| 1993                      | G-F |   | → Tratamiento del dolor<br>M-14 (24.11.93) i EM-16              | → JA Vencat<br>C-20 (19.10.93)           |  |
|                           | M-A |   |   |  |  |
|                           | M-J |   |   |  |  |
|                           | J-A |   |   |  |  |
|                           | S-O |   |   |  |  |
|                           | N-D |   |   |  |  |

<sup>a</sup>Els mesos s'especifiquen amb la inicial. <sup>b</sup>A l'apartat *Altres* s'hi inclouen els Premis d'Investigació i les Col·laboracions Especials.



## **TAULA RESUM**

La Fundació Dr. Antoni Esteve ha desenvolupat, al llarg dels deu anys que es resumeixen en aquest volum, un total de seixanta-nou activitats tal i com es veu a la taula següent. Això suposa gairebé una mitjana de set activitats anuals, entre un màxim de 9 l'any 1987 i un mínim de 5 l'any 1991.

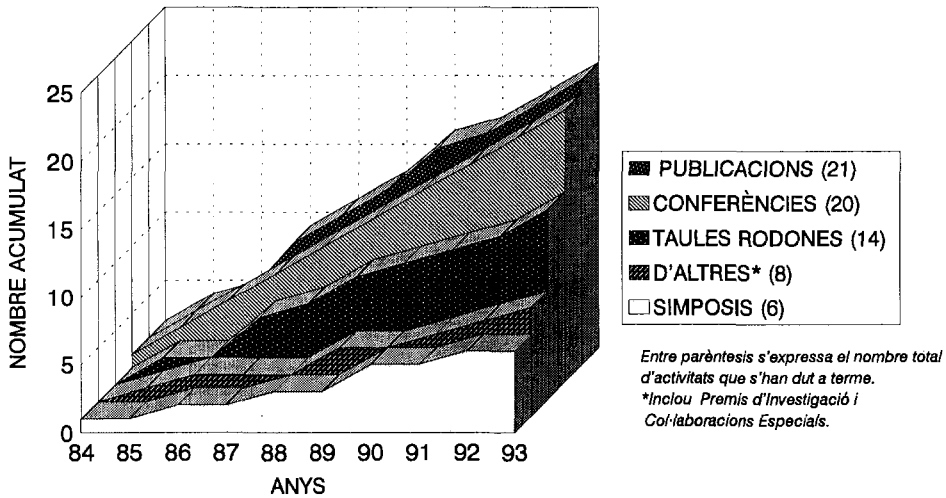
TAULA RESUM DEL NOMBRE D'ACTIVITATS

| ACTIVITATS                         | ANYS     |          |          |          |          |          |          |          |          |          | TOTAL     |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
|                                    | 84       | 85       | 86       | 87       | 88       | 89       | 90       | 91       | 92       | 93       |           |
| Simposis internacionals            | 1        | -        | 1        | -        | 1        | -        | 2        | -        | 1        | -        | 6         |
| Taules rodones                     | 1        | 2        | -        | 3        | 1        | 2        | 1        | 1        | 1        | 2        | 14        |
| Conferències                       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| - Per la Fundació Dr. A. Esteve    | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 10        |
| - Coorganitzades <sup>a</sup>      | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 10        |
| Total conferències                 | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 2        | 20        |
| Publicacions                       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| - Llibres de difusió internacional | 1        | -        | 1        | -        | 1        | -        | 1        | -        | 1        | -        | 5         |
| - Monografies                      | 1        | 2        | -        | 4        | 1        | 2        | 2        | 1        | 1        | 2        | 16        |
| Total publicacions <sup>b</sup>    | 2        | 2        | 1        | 4        | 2        | 2        | 3        | 1        | 2        | 2        | 21        |
| Premis d'investigació              | -        | -        | -        | -        | -        | 1        | -        | 1        | -        | 1        | 3         |
| Col·laboracions especials          | 1        | 1        | 1        | -        | -        | 1        | -        | -        | 1        | -        | 5         |
| <b>NOMBRE TOTAL D'ACTIVITATS</b>   | <b>7</b> | <b>7</b> | <b>5</b> | <b>9</b> | <b>6</b> | <b>8</b> | <b>8</b> | <b>5</b> | <b>7</b> | <b>7</b> | <b>69</b> |

<sup>a</sup>Desenvolupades en col.laboració amb la Societat Catalana de Farmacologia. <sup>b</sup>Només les editades per la Fundació Dr. Antoni Esteve, sense incloure-hi la publicació posterior de conferències a diverses revistes científiques.

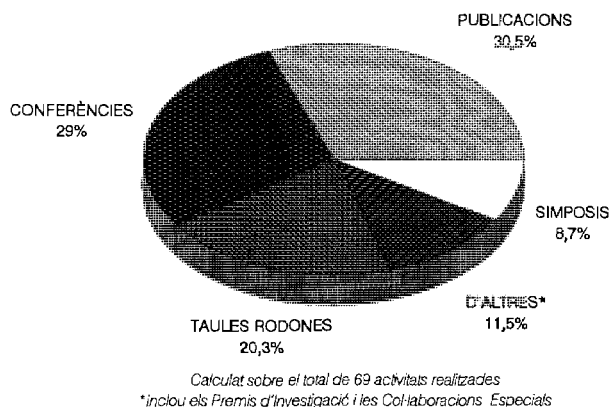
## **REPRESENTACIONS GRÀFIQUES**

La Figura 1 inclou l'evolució temporal d'activitats dutes a terme, que es representen numèricament de manera acumulativa per anys. La seva totalitat a través dels 10 anys està resumida a la Figura 2 amb el valor percentual, mentre que la Figura 3 inclou la ponderació econòmica de les principals activitats sobre el conjunt de despeses de la Fundació Dr. Antoni Esteve durant aquest període.



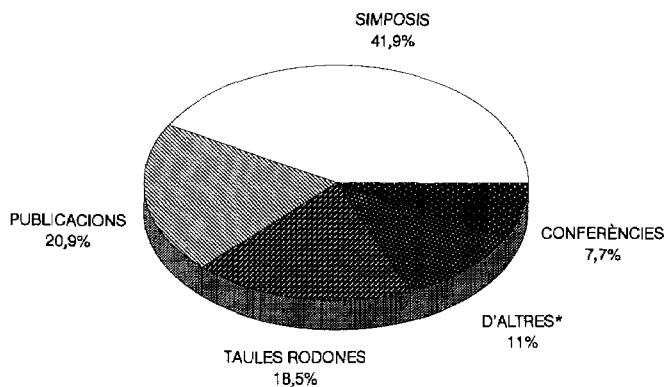
**Figura 1.** Relació anual acumulativa del nombre d'activitats realitzades per la Fundació Dr. Antoni Esteve entre el 1984 i el 1993.

L'evolució anual més homogènia quant al nombre d'activitats ha estat registrada per les conferències, atès que cada any se n'ha organitzat una per part de la Fundació Dr. Esteve i s'ha contribuït, també anualment, a la conferència inaugural de la Societat Catalana de Farmacologia. Pel que fa als simposis, la Fundació els ha organitzat de manera bianual llevat de l'any 1990 en què se'n van realitzar dos. Les taules rodones s'han dut a terme sense periodicitat concreta, en funció de les possibilitats de compaginació amb la resta d'activitats. Amb l'única excepció del 1986 en què no se n'organitzà cap, els altres anys se'n van preparar entre una i tres. També hi ha hagut un ritme variable en la contribució amb col.laboracions especials en diversos cursos, conferències i presentacions, i fou a partir del 1989 quan la Fundació inicià, amb caràcter bianual, la convocatòria de premis d'investigació. Finalment, l'edició de llibres i monografies ha variat en funció dels simposis i les taules rodones que s'havien organitzat. Tot i que a la Figura aquestes edicions s'han situat al mateix any de l'activitat a la qual corresponen, lògicament, en realitat no sempre han coincidit en un mateix any les taules rodones o simposis i la publicació de la monografia o el llibre corresponents.



**Figura 2.** Relació percentual del nombre d'activitats realitzades per la Fundació Dr. Antoni Esteve entre el 1984 i el 1993.

Si es considera de manera global el nombre d'activitats que s'han realitzat durant el període dels deu anys que van del 1984 al 1993 la quantitat més important, tal i com es veu a la Figura, ha correspost a les publicacions, les quals han constituït gairebé un terç del total de les activitats. Al segon lloc s'hi situen les conferències que també han estat organitzades en nombre important, cosa que representà el 29% sobre el total. Només amb sis simposis organitzats, que en conjunt no van arribar a constituir ni la desena part dels actes que es van dur a terme, van suposar, sense cap mena de dubte, el tipus d'activitat que ha exigít més dedicació, esforços i, com es constata a la Figura 3, una inversió econòmica més important.



*\*Inclou els Premis d'Investgació i les Col·laboracions Especials*

**Figura 3.** Relació percentual del cost econòmic de les activitats realitzades per la Fundació Dr. Antoni Esteve entre el 1984 i el 1993.

Com es pot observar a la Figura anterior, les publicacions, les conferències, les taules rodones, les altres activitats i els simposis han seguit aquest ordre decreixent quant a la representativitat proporcional sobre el nombre total d'activitats organitzades per la Fundació. No obstant això, i com ja s'ha avançat, el cost econòmic que representa cadascuna sobre el total de despeses generades presenta un ordre molt diferent. La Figura 3 constata que els simposis representaren gairebé la meitat del total del pressupost dels darrers deu anys, a continuació hi van les publicacions i les taules rodones. Aquesta apreciació és comprensible si es té en compte que els simposis són de caràcter internacional i de durada superior a la de la resta d'activitats que organitza la Fundació Dr. Antoni Esteve. L'esforç econòmic que suposa l'organització de conferències, premis i altres activitats, gens menyspreable, és molt menor que el de la resta dels actes.

# **RESUMS ANUALS**

---

A continuació s'inclou un breu resum de les activitats que han estat representades en forma de publicació. Amb això es pretén introduir els aspectes generals que s'han tractat tant en simposis i taules rodones com en conferències anuals organitzats per la Fundació Dr. Antoni Esteve. Aquests s'han obtingut de les corresponents edicions dels llibres per als simposis i de les monografies per a les taules rodones. També s'han resumit les idees principals recollides en les publicacions que van obtenir premis d'investigació concedits per la Fundació. A partir d'aquests resums aquells qui ho considerin oportú podran aprofundir en els detalls que més els interessin, si consulten les fonts originals que estan perfectament referenciades en cada un dels apartats.

Tant per als simposis com per a les taules rodones a més del títol, aquest en l'idioma original, s'inclou una petita introducció al tema i s'especifiquen les diferents sessions que s'hi han desenvolupat. En el cas de les conferències i els premis d'investigació s'ha realitzat un resum del contingut i, en les conferències anuals de la Fundació, s'hi ha inclòs una petita aproximació a la tasca i la situació professional del convidat. Totes les activitats contenen un apartat de paraules clau que en sintetitzen el contingut i permeten la seva posterior indexació. Alhora s'especifica a cada una de les activitats la referència bibliogràfica que permet l'accés al manuscrit original.

Tal i com indica el títol d'aquest apartat, els corresponents resums s'han ordenat cronològicament.



---

**Any 1984**

- Simposi sobre el tema *Drug-protein binding*.
  - Taula rodona titulada *El hospital de día y su repercusión en terapéutica*.
  - Conferència sobre *The pharmaceutical revolution forty years later* per L. Lasagna.
-

## DRUG-PROTEIN BINDING

### Paraules clau

Albúmina, distribució, edat, farmacocinètica, hepatopatia, inflamació, lipoproteïna, metodologia, patologia renal, proteïnes plàsmiques, volum distribució.

### Introducció

La fixació dels fàrmacs a les proteïnes plàsmiques constitueix un fet de gran rellevància, tant per a interpretar la disponibilitat dels principis actius, com per a preveure'n modificacions de l'efecte en determinades situacions patològiques. Així doncs, la urèmia provocada per afeccions renals redueix de manera important la fixació dels fàrmacs acídics a les proteïnes plàsmiques i, en conseqüència, augmenta el risc de toxicitat. Tanmateix, en situacions d'urèmia no es detecten canvis en la unió entre bases orgàniques i proteïnes del plasma. Addicionalment, cal considerar la importància que pot tenir el grau d'unió de determinats fàrmacs amb altres proteïnes diferents de l'albúmina.

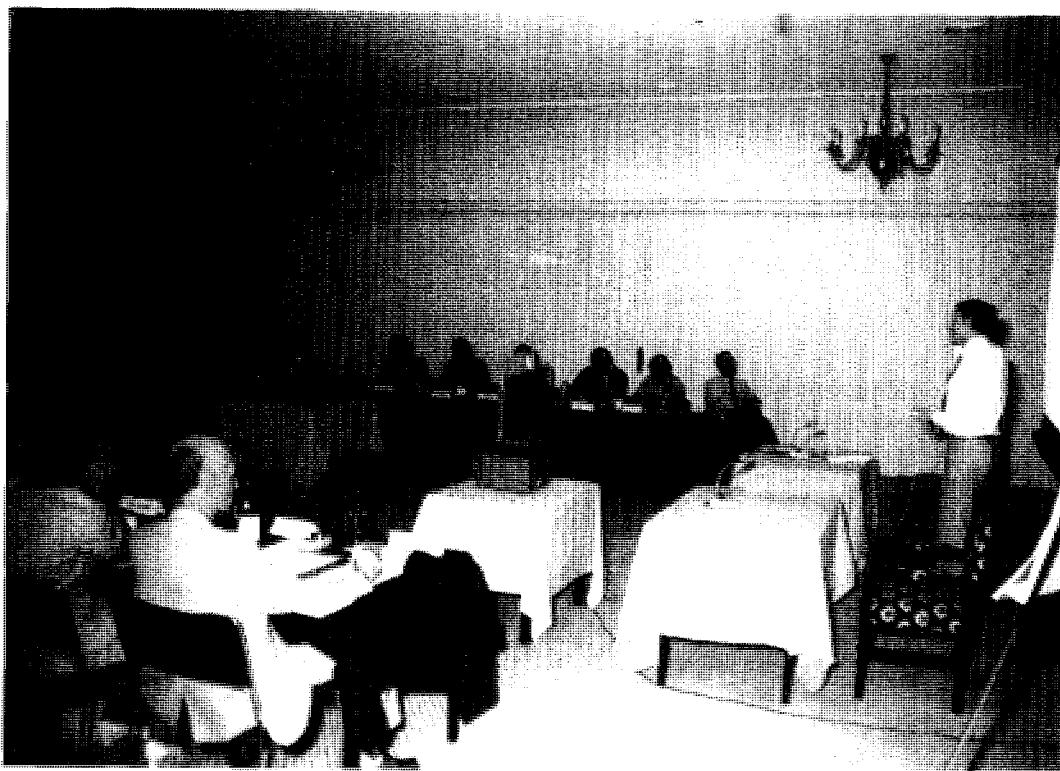
La popularitat creixent durant els darrers anys d'aquest tema és, en gran part, a causa de l'accessibilitat metodològica i el baix cost dels treballs dirigits a l'estudi de la relació dels fàrmacs amb les proteïnes plàsmiques, a més de la seva important transcendència clínica.

Els objectius d'aquest simposi foren discutir les bases biològiques, els mecanismes bioquímics i les repercussions patològiques de la interacció dels fàrmacs amb les proteïnes plàsmiques.

### Temes tractats al simposi

A continuació s'esmenten les 22 sessions que es desenvoluparen i les persones que col·laboraren en la presentació:

1. Structure of binding sites on albumin. *W.E. Müller, K.J. Fehske, S.A.C. Schläffer.*
2. Physico-chemical aspects of ligand binding: pharmacological implications. *G. Weber.*
3. The specificity of drug-binding sites on human serum albumin. *I. Sjöholm.*
4. The study of drug-protein interactions by spin labeling. *J.L. Holtzman.*
5. Methodological problems in drug-binding studies. *H. Kurz.*



*Drug-protein binding.*

6. Lipoprotein binding of drugs. *M. Lemaire, S. Urien, E. Albengres, P. Riant, R. Zini, J.P. Tillement.*
7. Drug binding to purified orosomucoid influenced by protein purification methods. *E. Pike, P. Kierulf, B. Skuterud, J.E. Bredesen, G. Smistad.*
8. Tissue binding of drugs. *M.H. Bickel.*
9. Drug binding to blood cells. *M. Ehrnebo.*
10. Interindividual differences in drug-protein binding. *F. Sjöqvist, Y. Koike.*
11. Drug-protein binding in young children. *S.J. Yaffe.*
12. Drug-protein binding in old age. *J.G. Kelly, K. O'Malley.*
13. Drug-protein binding in renal disease. *I. Odar-Cederlöf.*
14. Drug-protein binding in liver disease and in patients with hypoalbuminemia. *R. Gugler, J.C. Jensen.*
15. Inflammation and alpha<sub>1</sub>-acid glycoprotein: effect on drug binding. *P.K.M. Lunde, E. Pike, J.E. Bredesen.*
16. Posttranslational changes of albumin as a cause of altered drug-plasma protein binding. *S. Erill, R. Calvo.*
17. Fatty acids modulation of drug binding to plasma proteins. *C.A. Naranjo, E.M. Sellers.*

18. Drug displacement interactions: a case study of the phenylbutazone-warfarin interaction. *E.M. Sellers.*
19. Drug-plasma protein binding and apparent volume of distribution: a complex relationship. *P. du Souich, R. Babini.*
20. Plasma binding and hepatic drug elimination. *G.R. Wilkinson.*
21. Effect of protein binding on the pharmacologic activity of drugs as exemplified by warfarin. *G. Levy.*
22. Protein binding of drugs, drug enantiomers, active drug metabolites and therapeutic drug monitoring. *D.E. Drayer.*

### **Referència bibliogràfica del simposi**

Reidenberg, M.M., Erill, S. (Eds.). Drug-protein binding. Esteve Foundation Symposium I. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series. Vol. 6. Praeger, New York 1986.

## EL HOSPITAL DE DÍA Y SU REPERCUSIÓN EN TERAPÉUTICA

### Paraules clau

Assistència sanitària, diabetis, dolor crònic, educació, hospital dia, informatització, oncologia, psiquiatria, quimioteràpia antineoplàstica.

### Introducció

Si bé el concepte d'hospitalització de dia existeix des de fa uns cinquanta anys, la difusió i la implantació a Espanya és relativament recent. Les reaccions d'intolerància immediata per la quimioteràpia antineoplàstica van impulsar la creació d'algunes unitats d'hospitalització de dia que van servir, entre moltes altres coses, per a renovar l'interès envers aquesta forma d'atenció mèdica. A partir d'aquí, també van sorgir hospitals de dia psiquiàtrics i, en altres especialitats, també és possible detectar la preocupació de molts professionals cap a aquestes formes fins ara poc explorades d'optimització terapèutica.

L'objectiu de la reunió se centrà a discutir aspectes relacionats amb l'hospital de dia en les principals entitats clíniques, amb la finalitat de contribuir a promoure el desenvolupament de l'hospitalització de dia a Espanya, el que podria suposar una millora de la qualitat de la terapèutica.

### Temes tractats a la taula rodona

A continuació s'esmenten els títols de les onze sessions que es van desenvolupar, amb els noms dels respectius autors:

1. Posibilidades de la hospitalización de día en oncología. *J. Estapé, M. Daniels.*
2. Posibilidades de informatización en el hospital de día oncológico. *J.M. Montero, G. Fernández.*
3. Hospital de día frente a hospitalización completa en oncología. *A. Galán, J. García Conde.*
4. Aspectos psicosociales del hospital de día oncológico. *M. Daniels, J. Estapé, A. Albiach, M. Pérez.*
5. Posibilidades de un hospital de día en diabetología. *F. Escobar, R. Vilchez, E. Torres, M. Aguilar, M. Muñoz, R. Orduña.*

6. Educación del paciente diabético a través del hospital de día. *D. Figuerola.*
7. El hospital de día psiquiátrico. *C. Udina.*
8. Tratamiento farmacológico en el hospital de día psiquiátrico. *E. Álvarez.*
9. El hospital de día psiquiátrico como iniciativa privada. *J. Costa Molinari, S. Ros, J. Guasp.*
10. Hospital de día: tratamiento ambulatorio de pacientes con dolor crónico. *F. López Timoneda.*
11. El hospital de día en el contexto de los sistemas de asistencia sanitaria. *J.M. Martínez Carretero.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Erill, S., Estapé, J., (Eds.). El hospital de día y su repercusión en terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº1, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1985.

## THE PHARMACEUTICAL REVOLUTION FORTY YEARS LATER

*L. Lasagna*

El professor Louis Lasagna va néixer l'any 1923 a Nova York i es doctorà als 24 anys a la *Columbia University*. Se li deu el primer programa de formació en farmacologia clínica, el 1956, i també fou el fundador el 1976 del *Center for the Study of Drug Development* que dirigeix actualment. Com a membre del *Institute of Medicine*, el professor Lasagna ha jugat un paper de primera magnitud en la farmacologia moderna i la terapèutica. Actualment és *Academic Dean of the Medical School* i *Dean of the Sackler School of Graduate Biomedical Sciences, Tufts University*.

### Paraules clau

Antibiòtics, assaig clínic, dietilestilbestrol, gastro-enterologia, genèrics, geriatria, història de la farmacologia, investigació farmacèutica, psicofarmacologia, quimioteràpia antineoplàstica, reaccions adverses, talidomida, toxicologia, utilització medicaments, vacuna.

### Resum

Com ja sap la majoria de la gent que treballa en el camp de l'assistència mèdica, la farmacologia com a ciència data de mitjan segle XIX i, en conseqüència, l'evolució de medicaments amb orientació terapèutica precisa i fonamentada s'ha produït en èpoques molt recents. Malgrat que això suposa un avenç indiscutible en la història de la medicina i que ha permès una millora en les expectatives i la qualitat de vida de les persones, Lasagna considera que també ha comportat aspectes negatius que cal recordar.

Com a positius, aquest autor esmentà el paper dels antibiòtics a combatre determinades infeccions o bé, com en les meningitis i les endocarditis, la reducció de l'elevada mortalitat que provocaven. Les vacunes, d'altra banda, han permès erradicar malalties com la verola, i reduir els casos de poliomièlitis. Alhora, la investigació i el desenvolupament en la quimioteràpia antineoplàstica, la psicofarmacologia, l'àrea de la farmacologia cardiovascular, la contracepció i la gastro-enterologia entre altres camps de la terapèutica, han contribuït de manera significativa a les millores terapèutiques aconseguides actualment. A més a més, els avenços assolits amb els medicaments nous no només han tingut repercussió directa en la terapèutica, sinó que addicionalment alguns han permès aclarir tant la fisiologia com la fisiopatologia de gran nombre de processos.



L. Lasagna

El principals inconvenients de l'anomenada revolució farmacèutica es podrien englobar en l'exageració de les possibilitats dels fàrmacs davant de les malalties quan no es disposa encara d'un tractament etiològic per a moltes, la interposició d'interessos comercials en les vendes de medicaments i les actituds reactives que s'han generat, i l'excés d'ús de fàrmacs, accentuat en pacients ancians, entre d'altres. Una de les principals limitacions relacionada directament amb la utilització de les medecines és la seva potencial toxicitat. Els efectes tòxics descrits amb el vehicle d'un elixir de sulfanilàmida, les malformacions provocades per la talidomida i els efectes carcinògens en filles de pacients que havien consumit dietilestilbestrol són exemples dels fets que van conduir per força al sorgiment de la farmacovigilància i a la creació d'organismes responsables d'assegurar el control adequat de la toxicitat dels medicaments. Ara bé, si tot això ha contribuït a una investigació farmacològica més àmplia i segura, també ha creat situacions d'alarma excessiva entre la població i ha conduït cap a un encariment, en determinades ocasions exagerat, de les inversions en investigació.

Lasagna comentà també que per a assegurar l'eficàcia i la tolerància de les noves medecines actualment cal, com és lògic, la realització d'assajos clínics ben dissenyats. Però, aquestes tasques poden conduir, com ja ha succeït en alguns casos, a interpretacions errònies, fet que ens ha de prevenir de l'excessiva proliferació quan no s'estableixen



els objectius adequadament. Alguns altres dels temes que comenta Lasagna quant a la metodologia dels assaigs clínics i que són susceptibles de generar discussió són els relacionats amb l'ús de placebos, l'obtenció del consentiment informat i la representativitat o no de les mostres de la població.

Per acabar, l'autor esmentà altres problemes sorgits darrerament com a conseqüència de la revolució farmacèutica. En cita la problemàtica generada a causa de les tendències a la utilització de fàrmacs genèrics, l'ús inadequat de fàrmacs altament eficaços i les dificultats de la farmacologia clínica d'adquirir el reconeixement que mereix.

Per tot això, Lasagna considerarà que les companyies farmacèutiques invertiran cada cop més en els denominats *me-too*, en perjudici de la síntesi de molècules originals. A més a més, considera que caldrà un acord internacional per a la unificació de la regulació quant als fàrmacs i la coordinació d'esforços per perfeccionar la informació sobre medicaments i així millorar-ne l'ús per part dels metges. En resum, es concloué la necessitat d'una col.laboració conjunta entre acadèmia, indústria i govern, en contra de l'enfrontament que hi ha molt sovint entre les esmentades institucions.

## **Referència bibliogràfica de la conferència**

Lasagna, L. *The pharmaceutical revolution forty years later*. Rev Farmacol Clin Exp 1984; 1: 157-161.

---

**Any 1985**

- Taules rodones sobre:
    - *Problemas que se plantean en el tratamiento de las infecciones graves por S. aureus.*
    - *Contribución del biólogo a la farmacología en España.*
  - Conferència amb el títol de *The changing scene of pharmaceutical sciences* presentada per M. Gibaldi.
-

## PROBLEMAS QUE SE PLANTEAN EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES GRAVES POR *S. AUREUS*

### Paraules clau

Antibiòtics, antiinfecciosos, bacterièmia, citostàtics, drogoaddicció, enteritis, epidemiologia, estafilococ, infecció, ostiomielitis, resistències, SIDA, xoc.

### Introducció

El descobriment dels antibiòtics va constituir una de les fites que marcà l'inici de la farmacologia moderna i representà un dels principals èxits de la medicina d'aquest segle. Malgrat això les malalties infeccioses, encara ara, mantenen un gran interès, són l'origen de gran nombre de publicacions, i continuen generant nombrosos estudis tant sobre les patologies com sobre els tractaments, molt sovint encara poc eficaços. És per això que en el camp de l'estudi de les infeccions, malgrat que s'hagin produït nous descobriments, també s'han originat qüestions extraordinàriament interessants.

En alguns casos s'han constatat i explicat fets amb certa lògica, com la resistència progressiva de diversos microorganismes als antibiòtics, o fins i tot esperats, com les infeccions associades a l'aplicació de noves tècniques mèdico-quirúrgiques, la utilització de pròtesis valvulars, vasculars i ortopèdiques, l'ús excessiu de citostàtics o immunodepressors, o la pràctica de transplantaments d'òrgans, etc. En d'altres ocasions, les notícies han sorgit de fets realment sorprenents, com per exemple que l'eritema migratori crònic és causat per una *Borrelia* i que hi estaven relacionats fenòmens articulars perllongats i greus. De totes maneres, totes aquestes notícies han estat sobrepassades en interès pràctic i teòric per l'aparició de la síndrome d'immunodeficiència adquirida i el descobriment de l'agent que la causa, que probablement ha esdevingut la qüestió sanitària més important del segle després de l'esmentat descobriment dels antibiòtics.

En el cas de les infeccions produïdes per *S.aureus*, en general, les coses no han seguit un curs tan espectacular. Al moment oportú va tenir gran transcendència la síndrome del xoc tòxic, que fou notícia tant per a professionals com per a profans, quan es determinà que un grup de noies joves s'havien infectat a causa de l'ús de tampons vaginals. Malgrat això, la majoria dels altres aspectes de nova adquisició sobre aquest germen han passat amb molta menys transcendència. Per això, s'ha pensat que el fet de centrar l'atenció en un microorganisme que continua essent un patogen molt important, el *S. aureus*, tant per

a persones sanes com per a immunodeprimides, si estan hospitalitzades com si no ho estan, constitueix d'antuvi un fet positiu.

L'objectiu d'aquesta taula rodona se centrà a abordar diversos aspectes relacionats amb la patologia produïda per *S. aureus*. Hom pot esmentar-ne l'estudi de l'estructura, les particularitats d'actuació, el paper dels portadors, les variacions de les epidèmies al llarg dels anys i en relació a la generalització de noves tècniques (pròtesis i catèters) o nous costums (drogoaddicció per via parenteral) i les seves diferents manifestacions clíniques, sense oblidar les àrdues qüestions que sovint presenta la resistència als antibiòtics.

## **Temes tractats a la taula rodona**

La taula rodona es desenvolupà en nou presentacions i, a més dels ponents, van contribuir a les discussions 21 metges i investigadors més, entesos en diversos aspectes de la patologia infecciosa.

1. Patogenia de la infecció por *Staphylococcus aureus*. *R. Cisterna, L. Madariaga.*
2. Estudio mediante marcadores epidemiológicos de las infecciones intrahospitalarias por *Staphylococcus aureus*. *C. Martín Bourgon, J. Casal.*
3. Sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a los antibiòticos. *J. Liñares.*
4. Bacteriemias por *S. aureus*. *X. Garau.*
5. Infecciones estafilocócicas en los heroinómanos. *J. García San Miguel.*
6. Shock séptico, shock tóxico y enteritis por *S. aureus*. *L. Buzón.*
7. Infecciones cutáneas por *S. aureus*. *M. Lecha.*
8. Tratamiento de las osteomielitis estafilocócicas. *A. Guerrero.*
9. Tratamiento de las infecciones estafilocócicas. *M. Gurguí.*

## **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Verger, G., Carbó, L. (Eds.). Problemas que se plantean en el tratamiento de infecciones graves per *S. aureus*. Monografías Dr. Antonio Esteve nº2, Ediciones Doyma, S.A., Barcelona 1986.

## CONTRIBUCIÓN DEL BIÓLOGO A LA FARMACOLOGÍA EN ESPAÑA

### Paraules clau

Biòleg, biologia, disseny fàrmacs, enginyeria genètica, farmacòleg, farmacologia, formació, indústria farmacèutica, instituts d'investigació, investigació, llicenciatura, pla d'estudis, universitat.

### Introducció

En aquesta taula rodona s'analitzà el paper del biòleg en la farmacologia espanyola, amb la finalitat de discutir la situació particular del col·lectiu dels llicenciats en biologia. Aquest col·lectiu presenta la peculiaritat que, sense rebre formació específica en farmacologia durant els estudis de llicenciatura, representa una contribució notable a aquesta disciplina, tant en l'àmbit universitari com en la indústria farmacèutica, els centres privats o els estatals d'investigació i l'administració sanitària. Una situació d'aquesta mena es podria interpretar, amb frivolitat, com un reflex del caràcter pluripotencial de la formació en ciències biològiques però, sense negar aquesta particularitat, sembla que cal prendre en consideració atentament quina és la contribució exacte del biòleg a la farmacologia a Espanya, quines són les limitacions amb què es troba i quines són les possibilitats de futur que se li ofereixen.

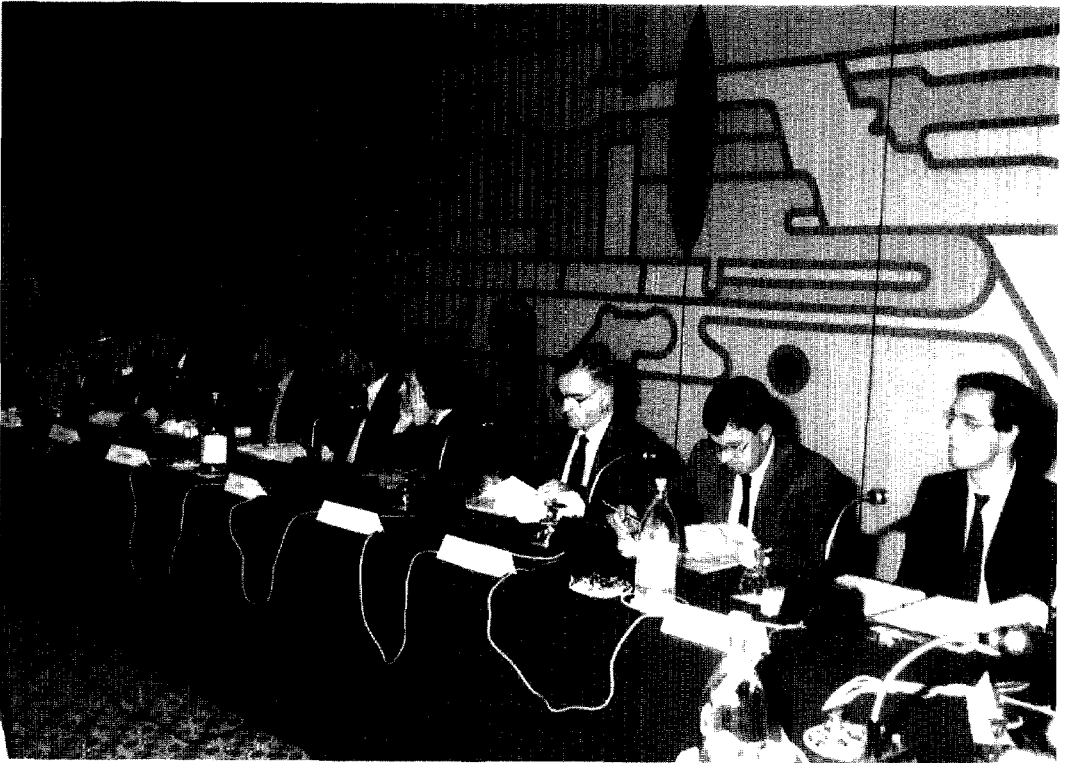
S'ha dit que un dels problemes principals dels biòlegs espanyols és que no tenen nínxol ecològic propi i que s'han de conformar a ocupar els buits restants d'altres professions.

L'objectiu de la reunió, les ponències de la qual s'enumeren a continuació, no fou fomentar cap tipus de corporativisme, sinó explorar el potencial del biòleg en la farmacologia i discutir en el si d'aquesta disciplina, en col·laboració amb farmacòlegs d'altres condicions, les possibilitats que es brinden de cara al futur.

### Temes tractats a la taula rodona

Els temes que es van tractar i les persones que se n'ocuparen de la presentació foren:

1. Algunas consideraciones acerca de las actividades profesionales de los biólogos en la sanidad. *P. Camprubí.*
2. Papel del biólogo en un departamento universitario de farmacología. *E. Vila.*
3. El papel del biólogo en los departamentos de farmacología de la industria farmacéutica. *J. Llenas.*



*Contribución del biólogo a la farmacología en España.*

4. Papel del biólogo en un servicio hospitalario de Farmacología Clínica. *M. Arboix.*
5. Papel del biólogo en los institutos independientes de investigación farmacológica y toxicológica. *N. Basi.*
6. Contribución del biólogo al diseño de fármacos. El caso especial de la ingeniería genética. *R. González-Duarte.*
7. Situación actual de los biólogos en los equipos de Farmacología en España. *C. Bellver.*
8. Enseñanza de Farmacología en el *curriculum* de Biología. La experiencia europea y americana. *P. Areso.*
9. Posibilidades de formación en Farmacología en los estudios de Biología en España. *V. Clos.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Erill, S., Camprubí, P. (Eds.). Contribución del biólogo a la farmacología en España. Monografías Dr. Antonio Esteve nº3, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

## THE CHANGING SCENE OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

*M. Gibaldi*

Milo Gibaldi va néixer a Nova York l'any 1938 i es graduà el 1960 a la *Columbia University*. Fou en aquesta universitat on tres anys després obtingué el grau de doctor. És autor de més de 170 treballs originals d'investigació, alguns dels quals són considerats claus en el camp de la farmacocinètica i el seu llibre sobre aquesta disciplina probablement és el més conegut del món. Ha dirigit diversos departaments de facultats de farmàcia i ha treballat com a degà i vice-rector de ciències de la salut a la Universitat de Seattle.

### Paraules clau

Biofarmàcia, ciències farmacèutiques, farmàcia, farmacocinètica, farmacologia, genèrics, investigació farmacèutica, química, regulació medicaments, toxicologia.

### Resum

Si segons *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, la Farmacologia es defineix com la ciència que engloba l'estudi de la història, la procedència, les propietats físiques i químiques, la composició, els efectes bioquímics i fisiològics, el mecanisme d'acció, absorció, distribució, biotransformació i excreció, les aplicacions terapèutiques i altres dels fàrmacs, es podrien incloure d'una manera pràctica les ciències farmacèutiques com una part de la Farmacologia. Atès que addicionalment el fàrmac es defineix com a qualsevol substància química que afecta els processos de la vida, el camp de la farmacologia és evidentment extens. Per tant, l'autor comenta la dificultat que suposa pretendre establir una diferenciació entre ciències farmacèutiques i farmacologia.

La tasca del científic que treballa en l'àmbit de les ciències farmacèutiques pot anar des de la síntesi dels medicaments, la preparació farmacèutica i la valoració farmacocinètica, fins a l'estudi de determinats aspectes terapèutics i toxicològics dels medicaments, és a dir abraçant tant el camp de la química mèdica com el de la farmàcia. La incorporació d'aquests especialistes a la investigació farmacèutica ha seguit una trajectòria determinada segons la procedència de diverses carreres, i ha anat acompanyada de nombrosos progressos tècnics que han contribuït de manera important al desenvolupament de la farmacologia. El professor Gibaldi comentà també aspectes relacionats amb els estudis toxicològics sobre medicaments i la seva transcendència en el camp de la investigació. Un altre tema que es discutí fou la influència de les agències reguladores de fàrmacs en la gènesi dels departaments farmacèutics.



M. Gibaldi

Un dels aspectes que el conferenciant va preveure que en aquell moment podria iniciar un canvi d'orientació fou el de la farmacocinètica. Un altre canvi important seria el de la recerca de noves formes de dosificació, evolució i avaluació de medicaments. Alhora es preveia una modificació de les estratègies econòmiques, fonamentada en el problema dels anomenats productes genèrics, considerats com a substàncies la comercialització de les quals suposa menys despesa ja que el període de protecció de la patent ha acabat. Això podria afavorir-ne el creixement en contra de productes d'investigació pròpia per part dels laboratoris farmacèutics.

Finalment es van comentar aspectes generals sobre la important expansió de les ciències farmacèutiques durant els darrers 25 anys i la continuïtat futura assegurada, cosa que requerirà la incorporació de canvis metodològics en aquestes ciències. Tot això s'hauria de dur a terme mantenint la integritat científica i intel·lectual per davant dels interessos comercials.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Gibaldi, M. *The changing scene of pharmaceutical sciences*. Rev Farmacol Clin Exp 1985; 2: 367-372.



---

**Any 1986**

- Simposi sobre *Interactions between drugs and chemicals in industrial societies*.
  - Conferència dedicada al tema *Medical journals and drugs, old and new* presentada per I. Munro.
-

## INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND CHEMICALS IN INDUSTRIAL SOCIETIES

### Paraules clau

Agents ambientals, anèmia aplàstica, carcinògens, dieta, dissolvents orgànics, farmacogenètica, farmacologia, inducció enzimàtica, insecticides, interaccions, intoxicació, investigació toxicològica, metabolització, models experimentals, paracetamol, productes químics, quelants, sensibilitat creuada, tolbutamida, toxicologia.

### Introducció

Tot i que farmacologia i toxicologia han compartit tant la història com el nom, atès que l'expressió grega *pharmakon* incloïa alhora fàrmac i substància tòxica, el creixement d'ambdues disciplines ha conduït, entre d'altres coses, a progressos i descobriments paral·lels que sovint han estat ignorats mútuament. Així doncs, l'activació metabòlica de fàrmacs i tòxics, i la influència de la dieta en la resposta dels medicaments i en l'evolució de determinats tipus de toxicitat, poden servir com a exemples d'avançaments en el coneixement als quals s'atribueix clarament una doble paternitat.

L'objectiu d'aquest simposi fou explorar les àrees diferents on convergeixen farmacologia i toxicologia, amb la finalitat d'aconseguir una entesa millor de les reaccions adverses i els efectes tòxics. La inducció enzimàtica per agents ambientals, sobretot insecticides i dissolvents orgànics, pot modificar substancialment el destí i els efectes dels fàrmacs. La susceptibilitat genètica cap a aquesta inducció pot explicar, si més no parcialment, per què estímuls carcinògens desenvoluparien amb més facilitat neoplàsies en uns individus que en uns altres.

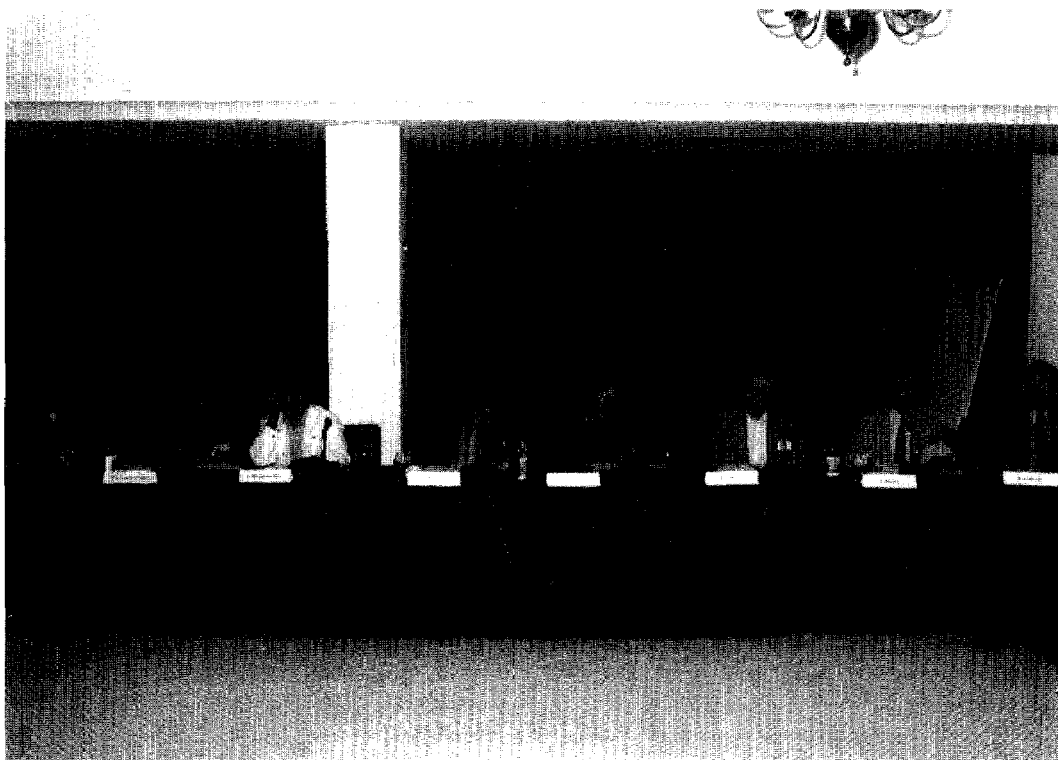
S'ha constatat que determinats efectes indesitjables de medicines imiten algunes patologies. Certes reaccions adverses hepàtiques en molts casos poden ser virtualment indistingibles de les hepatitis víriques; una anèmia aplàstica provocada per medicaments es pot presentar sota un quadre clínic similar al de la forma espontània de la malaltia. Un punt àmpliament acceptat, però no sempre considerat, és que alguns efectes tòxics de substàncies químiques es poden confondre amb una reacció medicamentosa, i a l'inrevés. Quan la causa del procés és un problema d'hipersensibilitat, la distinció cal que s'analitzi amb precaució, ja que es poden produir casos de sensibilització creuada. Novament la discussió entre toxicòlegs, farmacòlegs i clínics hauria de fomentar més coneixement sobre el tema.

Per acabar, la societat hauria de pensar també en el possible ús de medecines per contrarestar la toxicitat ambiental, sense que això dispensi la necessitat d'una prevenció adequada de l'actual degradació de l'ambient. Per això seria interessant fomentar la utilització de fàrmacs per tal d'esmoreir determinats efectes tòxics, i afavorir el desenvolupament de substàncies noves en aquest camp. No s'haurien d'ignorar els beneficis d'aquest esforç, i tot i que aquesta és una àrea força activa, de vegades es tracta d'iniciatives en certa manera aïllades. D'aquí prové l'interès que es comparessin tractaments i es discutissin d'altres possibilitats per part d'experts en diferents camps.

### **Temes tractats al simposi**

A continuació s'esmenta el títol de les 19 sessions que es desenvoluparen, amb el nom dels respectius ponents:

1. Pharmacokinetic basis of variability in drug response. A study of tolbutamide in models of disease. *P. du Souich, A.B. Kobusch, L. Letarte, S. Erill.*
2. Drug interactions at the level of drug-metabolizing enzymes. *D. Mansuy.*



*Interactions between drugs and chemicals in industrial societies.*

3. Enzyme induction by environmental agents: effect on drug kinetics. *A.B. Kobusch, B. Bailey, P. du Souich.*
4. Ketone potentiation and chemical toxicity. *G.L. Plaa.*
5. Enzyme inhibition by environmental agents. *E.E. Ohnhaus.*
6. Dietary determinants of drug response: cysteine and methionine in the diet and cofactor availability for conjugation of xenobiotics with sulfate, glutathione and taurine. *G.J. Mulder.*
7. Animal models for the study of drug interactions. *G. Zbinden.*
8. Drugs and chemicals: carcinogens, procarcinogens and promoters. *F.J.C. Roe.*
9. Use of physiologic pharmacokinetics to assess interspecies differences in toxicology. *P.G. Watanabe, R.H. Reitz, A.M. Schumann, M.E. Andersen.*
10. The use of cultured hepatocytes to assess the hepatotoxicity of xenobiotics. *J.V. Castell, J. Gómez-Lechón.*
11. Urinary thioethers as biological monitors of environmental exposure to chemicals. *J. Brodeur.*
12. Environmental modulation of paracetamol toxicity. *L.F. Prescott.*
13. A hypothesis that exogenous chemicals cause some cases of systemic lupus erythematosus. *M.M. Reidenberg.*
14. Aplastic anaemia (bone marrow aplasia) associated with chemical agents and drugs. *L. Hernández-Nieto, P. Marín, C. Rozman. L. Marsá-Vila.*
15. Cross sensitivity between environmental chemicals and drugs. *A.L. de Weck.*
16. Molecular scavenging - New use of old drugs. *P. Moldéus, I. Cotgreave, J. Quanguan.*
17. Chelating agents - New perspectives. *F. Planas-Bohne.*
18. Radioprotective drugs. *B.D. Michael.*
19. New trends in mushroom poisoning. *T. Wieland.*

## Referència bibliogràfica del simposi

Plaa, G.L., du Souich, P., Erill, S. (Eds.). Interactions between drugs and chemicals in industrial societies. Esteve Foundation Symposia Vol. 2, Excerpta Medica, Amsterdam 1987.

## MEDICAL JOURNALS AND DRUGS, OLD AND NEW

*I. Munro*

Yorkshire fou la ciutat on el 1923 va néixer el Dr. Ian Munro. L'any 1946 es graduà en medicina a la *University of London*, i va ser des del 1980 *Fellow of the Royal College of Physicians of London*. L'any 1982 fou *Regent's Lecturer* de la *University of California*, Los Angeles. És coneguda la seva tasca en la prestigiosa revista *The Lancet* des del 1951, on ocuparia el càrrec de director vint-i-cinc anys més tard.

### Paraules clau

Article, carta director, editorials, farmacologia, indústria farmacèutica, medicina, publicacions, revistes científiques.

### Resum

El Dr. Ian Munro, editor d'una de les revistes més importants en el camp de la medicina, inicià la presentació comentant la íntima relació que hi ha entre la investigació i les publicacions que se'n deriven, cosa que permet que a través seu es valori l'activitat dels diferents grups de treball. En el camp de la farmacologia, les publicacions constitueixen a més a més un reflex de l'evolució dels fàrmacs, és a dir, des de la seva aparició fins al que podria anomenar-se'n la maduresa. Si prenem com a exemple la revista *The Lancet*, que llavors rebia anualment al voltant de 4.000 articles i 5.000 cartes al director, només el 12% dels articles i el 40% de les cartes apareixien posteriorment a la revista. Es van comentar els sistemes de selecció i els problemes que plantegen.

En el camp de la terapèutica, l'acceptació o la no acceptació d'un article té transcendència, però també és important la política editorial pel que fa a decisions governamentals en la disponibilitat de fàrmacs o a la utilització de genèrics. La publicació de treballs sobre temes farmacològics també pot repercutir en les recomanacions sobre l'ús de fàrmacs essencials o en les activitats promocionals de la indústria farmacèutica. Un punt que té especial interès l'origina l'actitud del director d'una revista envers la comunicació de reaccions adverses i, en particular, les que fan referència a casos aïllats. Es comentà que, en el supòsit que es tractés de patologies poc freqüents, anèmia aplàstica o peritonitis esclerosant, que s'atribueixen a un fàrmac relativament nou, hi ha motius poderosos per a considerar-ne la publicació. Altrament, problemes d'aparició més freqüent com una hemorràgia gastro-

intestinal, poden requerir l'aplicació de mètodes d'epidemiologia per a arribar a establir la causalitat amb els fàrmacs.

El Dr. Munro acabà amb el comentari que no se sentia pessimista quant al futur dels progressos farmacològics i que esperava que les revistes mèdiques tinguessin l'oportunitat de comunicar bones notícies en els anys a venir. Manifestà que seria feliç si pogués donar fe d'una millora substancial en la prevenció de les causes corrents de mortalitat en els països subdesenvolupats així com en el terreny de la síndrome d'immunodeficiència adquirida, sobre la qual cosa va dir que rebia de 10 a 15 articles o cartes cada setmana. Atès que les limitacions d'espai obligaven a acceptar-ne només alguns, es genera una gran preocupació a no menysprear informació que podria ser transcendent. Un dels aspectes clau d'una revista que cobreix tot el ventall de les ciències mèdiques és la possibilitat que ofereix la informació creuada entre diverses parcel·les. Si es pretén aconseguir que en el terreny de la farmacologia i la terapèutica això sigui un èxit cal una barreja de prudència i de gosadia, la qual cosa fa la tasca molt difícil, però alhora molt atractiva.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Munro, I. *Medical journals and drugs, old and new*. Rev Farmacol Clin Exp 1986; 3: 311-316.

---

**Any 1987**

- Taules rodones sobre els temes:
    - *Aspectos biológicos de los síndromes depresivos.*
    - *Investigación básica y medicina clínica.*
    - *Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas.*
  - Conferència titulada *Perspectives in medicine - therapeutic opportunities*, presentada per P. Cuatrecasas.
  - Publicació de *Un glosario para farmacólogos* editado per D.R. Laurence i J.C. Shaw.
-

## ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LOS SÍNDROMES DEPRESIVOS

### Paraules clau

Adrenoceptors  $\alpha_2$ , antidepressius, biologia, depressió, dexametasona, fenfluramina, fisiopatologia, malenconia, neuroquímica, plaquetes, poligrafia, psiquiatria, son, suïcides, TRH.

### Introducció

Les síndromes depressives constitueixen, probablement, el grup més destructiu de les malalties mentals en termes d'incidència, mortalitat i cost econòmic. Tot i que és cert que la investigació bàsica i clínica en aquest camp ha aportat coneixements nous i ajut terapèutic, no se sap gairebé res referent a l'etiologia de la depressió. Tanmateix, la introducció en terapèutica de fàrmacs antidepressius i l'estudi dels seus mecanismes d'acció van permetre de postular hipòtesis neurobiològiques susceptibles de ser contrastades experimentalment.

Aquestes hipòtesis científiques no només han fet possible que es conegués més bé la fisiopatologia de la depressió, sinó que també han estat decisives en el coneixement actual del funcionament del cervell. Una d'aquestes hipòtesis proposa un dèficit funcional de determinades monoamines com a causa de depressió. Tot i que aquesta hipòtesi ha estat reformulada i puntualitzada amb el pas del temps per tal d'adequar-la als nous descobriments experimentals, encara genera un important nombre de treballs en aquest camp.

En aquesta monografia s'introdueixen, es revisen i es discuteixen algunes de les bases biològiques de les síndromes depressives davant de la hipòtesi monoaminèrgica, a partir de les experiències i els coneixements presentats per investigadors bàsics i clínics d'aquest país.

### Temes tractats a la taula rodona

En aquesta reunió es tractaren els onze temes que s'esmenten a continuació amb els autors corresponents que les van presentar:

1. Diagnóstico y clasificación de los trastornos afectivos. *J. Guimón, D. Padró.*
2. Hipòtesis monoaminèrgicas de la depresión. *A. Pazos.*



3. Mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos: modulación de receptores monoaminérgicos. *A. Badia, J. Sallés.*
4. Adrenoceptores alfa<sub>2</sub> plaquetarios en la depresión endógena. *J.A. García Sevilla, M.T. Giralt, P. Areso, D. Padró, J. Guimón, C. Udina.*
5. Adrenoceptores alfa<sub>2</sub> en regiones cerebrales de suicidas. *J.J. Meana, J.A. García Sevilla.*
6. Fijación de <sup>3</sup>H-5HT en plaquetas de pacientes depresivos. *C. Gastó, J. Vallejo, M.J. Martínez de Osaba, F. Rivera, J. Oriola, R. Catalán, M. Salamero.*
7. Serotonina plasmática en pacientes con trastorno depresivo mayor con melancolía. *M.J. Sarrias, F. Artigas, E. Martínez, E. Gelpí, E. Álvarez, C. Udina, M. Casas.*
8. El test de supresión con dexametasona en los trastornos depresivos: predicción de respuesta antidepresiva. *C. Udina, E. Álvarez, M. Casas, R. Torrubia.*
9. La prueba de estimulación con TRH en la depresión: utilidad pronóstica y terapéutica. *M. Gurpegui, P. Rioseco, R. Zapata, S. Cervera.*
10. La prueba de la fenfluramina en el espectro afectivo: un posible índice de endogeneidad. *J.J. López-Ibor, J. Saiz, L. Moral.*
11. Estudios poligráficos del sueño en la depresión. *T. Sagalés, M.D. de la Calzada, V. Gimeno.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

García Sevilla, J.A. (Ed.). Aspectos biológicos de los síndromes depresivos. Monografías Dr. Antonio Esteve nº5, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

## INVESTIGACIÓN BÁSICA Y MEDICINA CLÍNICA

### Paraules clau

Adhesió de plaquetes, automatisme cardíac, benzodiazepines, biotransformació, cardiologia, circulació cerebral, electrofisiologia cardíaca, investigació, metabolisme, models experimentals, nefropatia, pancreatitis, patologia cerebro-vascular, plaquetes, pneumologia, proteïnes plàsmiques, purines, púrpura, reparació òssia, síndrome Lesch-Nyhan, sulfonilurees, transtorn congènit, valvulopatia.

### Introducció

Ja fa més de tres quarts de segle, la *Carnegie Foundation* publicà un estudi sobre educació mèdica als Estats Units, realitzat per Abraham Flexner. *The Flexner Report* originà una profunda renovació de l'ensenyament de la medicina i de l'estructura dels hospitals en aquell país, i els seus resultats encara ara són palesos arreu del món. En un moment en què dominava el concepte d'una oposició entre medicina pràctica i ciència mèdica, Flexner no dubtà a escriure que "investigació i pràctica són una mateixa cosa en esperit, mètode i objecte" i a recomanar una dedicació fervent a la investigació bàsica com a fonament sòlid per a l'ensenyament de la medicina clínica.

És possible que aquesta evocació de Flexner pugui semblar gratuïta. És evident que al llarg d'aquests 75 anys la investigació mèdica bàsica també ha avançat a Espanya, tot i que no resulta difícil descobrir que queda gran espai per al progrés. La taula rodona que recull aquesta monografia sorgí justament del desig de demostrar a aquells qui s'inicien en l'exercici de la medicina, que investigació bàsica i pràctica clínica no són per força incompatibles. Per a això es van reunir una sèrie d'investigadors que han estat capaços de compaginar ambdues tasques i als quals vam demanar que exposessin una mostra de la feina d'investigació que feien en aquell moment. És evident que la selecció dels ponents fou totalment subjectiva i que, per motius de coneixement o de familiaritat amb l'estudi experimental, hi van intervenir tant factors geogràfics com de diversitat de les àrees d'investigació. En conseqüència, seria incorrecte veure en qualsevol absència un perjudici. D'altra banda, la multiplicitat d'àrees considerades plantejava alguns problemes per a la discussió de les diverses ponències. Això no obstant, com fàcilment es podrà apreciar, la decisió de convidar destacats membres nous del programa MIR suposà la possibilitat de presentar la realitat d'una simbiosi investigació bàsica-medicina clínica als sectors que més la poden cultivar, i un element aglutinador d'una discussió fructífera.



*Investigación básica y medicina clínica.*

## **Temes tractats a la taula rodona**

En aquesta reunió es tractaren els onze temes que s'esmenten a continuació amb els autors corresponents que les van defensar:

1. Unión a las proteínas plasmáticas y acceso de las benzodiazepinas al sistema nervioso central. *L. Aguilera, R. Calvo.*
2. Investigación sobre circulación cerebral: aportación experimental al conocimiento de la fisiopatología y terapéutica del espasmo vascular cerebral. *E. Alborch, G. Torregrosa, J.B. Salom, F.J. Miranda, V. Campos.*
3. Estudio de las células secretoras de inmunoglobulinas y su regulación en la púrpura de Schönlein-Henoch y nefropatía IgA. *B. Casanueva.*
4. Desarrollo de un modelo animal para el síndrome de Lesch-Nyhan. *M. Casas.*
5. Automatismo cardíaco normal y anormal. *J. Cosín, A. Hernández, T. Caffarena, F. Andrés, B. Graullera.*
6. Sulfonilureas y metabolismo hepático de la glucosa. *J.E. Feliu.*

7. Estudio clínico experimental de la reparación ósea. *F. Girvent.*
8. Estudio de la adhesión plaquetaria mediante técnicas de perfusión. Su interés clínico y experimental. *A. Ordinas, E. Bastida, G. Escolar, R. Castillo.*
9. Pancreatitis aguda experimental. *M. Pérez-Mateo, N. Vázquez.*
10. Substitución protésica de las cuerdas tendinosas de la válvula mitral. *J.M. Revuelta, L. Gaité.*
11. Perspectivas de la neumología en el paciente crítico. *G. Vázquez, J.M. Torres, P. Navarrete.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Erill, S., Castell, J.V. (Eds.). Investigación básica y medicina clínica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº7, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

## BASES DEL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS

### Paraules clau

*Amanita phalloides*, antídots, assistència, bolets, carbó activat, centres antitòxics, depuració extrarenal, farmacologia, formació, infantesa, insecticides, intoxicacions agudes, monòxid de carboni, organofosforats, oxigenoteràpia, plom, profilaxi, psiquiatria, quelants, toxicologia.

### Introducció

Conegudes ja en la prehistòria, les metzines van estar durant segles custodiades com a secret d'estat i com a armes homicides. Al segle XIX, Marsch i Orfila marquen el canvi qualitatiu de la toxicologia en desenvolupar-ne científicament les bases analítiques, i el segle XX marca el canvi quantitatiu amb la gran oferta tòxica provocada per l'expansió de la indústria química. Aquest auge quantitatiu és molt plural, i pot abraçar des de la patologia ocupacional fins als trastorns incitats pels canvis de l'ecosistema. Però l'extensió del concepte de toxicologia no es limita a les exposicions cròniques sinó que acull també el gran capítol de les intoxicacions agudes, l'increment de les quals des de la dècada dels cinquanta motivà que Mathews les qualificàs com l'epidèmia del nostre segle.

La patologia tòxica aguda té dues característiques molt peculiars: la gran diversitat de possibles agents tòxics i la necessària precocitat en la instauració del tractament perquè pugui ser útil. Per resoldre aquestes dues peculiaritats s'han anat creant arreu del món els anomenats Centres Antitòxics (CAT), que ofereixen informació toxicològica permanent a través de la seva base de dades, i algun d'ells manté unitats d'hospitalització especialitzada amb un suport analític adequat. El CAT no fa l'assistència exclusiva, sinó que pretén racionalitzar-la. Per això, ofereix informació sobre la composició o l'actitud davant d'un tòxic i aporta allò que cal perquè, en produir-se la intoxicació, cada nivell assistencial pugui acomplir amb precocitat la seva tasca terapèutica. Tot això orientat a facilitar un tractament preventiu millor.

La inexistència en aquest país d'un CAT en la seva concepció més àmplia, sumat al poc relleu de la formació toxicològica clínica que es fa en la llicenciatura i en el postgrau, podrien explicar unes deficiències repetidament assenyalades: absència de professionals dedicats a aquesta disciplina, impossibilitat d'accés a una informació toxicològica de disposició clínica, manca de farmacioles d'antídots i de protocols terapèutics en els serveis d'urgències, perpetuació de tractaments rutinaris i coneixement escàs d'epidèmies, que



P. Munné

dificulta una prevenció eficaç. Als CAT, tot i que amb el suport d'unitats de toxicologia clínica, els cal el concurs de la farmacologia, la bioquímica analítica i altres disciplines diverses, de la mateixa manera que la racionalització del tractament a l'intoxicat passa per la participació de diferents professionals.

L'objectiu d'aquesta reunió fou analitzar i discutir alguns dels aspectes del tractament de les intoxicacions agudes, des del punt de vista multidisciplinari i alhora representatiu de la situació d'aquest país.

### **Temes tractats a la taula rodona**

La reunió es programà en base a 12 temes que podien d'antuvi ser d'interès, i es van iniciar les discussions posteriorment. Els títols d'aquests temes i els ponents s'enumeren a continuació:

1. Intoxicaciones agudas en España. Incidencia y gravedad. *P. Munné.*
2. Administración repetida de carbón activado en el tratamiento de las intoxicaciones. *J.A. Armijo, R. Valiente.*

3. Depuración extrarrenal. *S. Nogué.*
4. Bases farmacológicas del empleo de antidotos específicos en las intoxicaciones agudas. *J. Bigorra.*
5. Uso de quelantes en las intoxicaciones. Caso particular del plomo. *J.A. Cartón.*
6. Oxigenoterapia hiperbárica en la intoxicación aguda por monóxido de carbono. *J. Desola, A. Roca Tutusaus.*
7. Intoxicaciones por *Amanita phalloides* y especies toxicológicamente equivalentes. *J. Piqueras.*
8. Intoxicación aguda por insecticidas organofosforados. *J. Martínez Chuecos.*
9. Intoxicaciones en la infancia. Posibilidades de acción profiláctica. *S. García.*
10. Papel del psiquiatra en las intoxicaciones. *B. Sarró.*
11. Importancia y funciones de un centro antitóxico. *L. Segura.*
12. La formación del médico en toxicología. *J. Corbella.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Munné, P. (Ed.). Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Monografías Dr. Antonio Esteve nº6, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

## PERSPECTIVES IN MEDICINE - THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

*P. Cuatrecasas*

Nasqué a Madrid, tot i que va obtenir la llicenciatura a la *Washington University School of Medicine* l'any 1962. Durant el temps del postgraduat va ser al *Johns Hopkins Hospital*, i treballà fins al 1970 com a professor dels departaments de Farmacologia i Medicina de la *Johns Hopkins School of Medicine*. A l'època en què va oferir la conferència el Dr. Pedro Cuatrecasas era *Senior Vice President of Research and Development* de *Glaxo Inc.* a Carolina del Nord, i *Adjunct Professor* del Departament de Farmacologia-Fisiologia i del de Medicina de la *University of North Carolina*.

### Paraules clau

Avanç científic, biologia molecular, bioquímica, biotecnologia, endocrinologia, farmacologia, investigació, medicina, terapèutica.

### Resum

El progrés de la medicina en els darrers cent anys ha repercutit molt significativament en més esperança de vida de la població. La gran millora en les condicions higièniques, amb l'avanç en el desenvolupament de fàrmacs i vacunes, han contribuït de manera més directa a aquests èxits. Tot i que determinades patologies s'han reduït de manera dràstica o fins i tot han desaparegut, actualment es pot parlar d'un predomini de malalties invasores, com és el cas de determinades infeccions, i de malalties que l'autor agrupa amb la denominació comuna de degeneratives, com la patologia càrdio-vascular, el càncer i les demències, entre d'altres. Sovint, l'origen multifuncional d'aquests trastorns limita l'escamesa terapèutica, alhora que la seva relació amb l'edat i amb l'augment de la població geriàtrica condiona la necessitat d'aprofundir-ne l'estudi. Addicionalment es pot comentar que en la població de més edat hi convergeixen altres trastorns, alteracions de la son, restrenyiment, incontinència urinària, osteoporosi, etc. que contribueixen a dificultar el tractament de la patologia esmentada prèviament.

La base del tractament actual de la majoria de malalties rau en l'ús de medicaments, l'eficàcia dels quals es fonamenta en la seva especificitat d'acció, que vindrà determinada, sobretot, per la selectivitat del fàrmac, actuant com a agonista o antagonista, sobre un tipus de receptors o enzims, o bé actuant sobre les membranes cel·lulars. Al descobriment de





P. Cuatrecasas

les medecines hi contribueix simbiòticament la investigació en altres camps. Es podria destacar el progrés en el coneixement dels processos bioquímics de l'organisme (aïllament de pèptids endògens) de les seves reaccions metabòliques (estudi de la biotransformació dels medicaments) i de l'endocrinologia (paper de les hormones, factors de creixement) entre d'altres. En els darrers anys, la biologia molecular ha participat de manera destacada en tots els camps de la ciència i, per tant, també en medicina. La seva repercussió directa en el tractament de les malalties víriques i de la patologia neoplàstica és òbvia. També ha estat molt important l'aportació dels coneixements sobre la transducció cel.lular mitjançant receptors, proteïnes de membrana i segons missatgers. En relació amb la patologia tumoral, l'ateromatosi, la psoriasi i la inflamació, s'han desenvolupat línies d'investigació sobre mecanismes de reconeixement cel.lular, processos de migració de les cèl.lules del sistema immunitari i sobre la proliferació i la diferenciació cel.lulars. Per acabar, es van esmentar els avanços en les relacions d'oxidació de l'oxigen molecular a causa del seu paper en les lesions isquèmiques i en la formació de radicals lliures en determinades entitats patològiques, així com exemples sobre la contribució de la biotecnologia en la terapèutica.

Al final, l'autor es felicita de treballar en la investigació mèdica i, concretament, en la indústria farmacèutica, on hi ha un potencial enorme de progrés. Va concloure amb un cita

de Louis Pasteur: "Res no pot produir més satisfacció que seguir un descobriment des de l'inici fins al resultat final".

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Cuatrecasas, P. *Perspectives in medicine - therapeutic opportunities*. Rev Farmacol Clin Exp 1987; 4: 125-128.

## UN GLOSARIO PARA FARMACÓLOGOS\*

*D.R. Laurence, J.C. Shaw*

Amb un títol modest, aquesta obra de Laurence i Shaw inclou un contingut extremadament documentat i amè. És fàcil comprovar que *Un glosario para farmacólogos* no pretén ser un compendi exhaustiu de la multitud de termes o definicions que integren el vocabulari de la farmacologia actual, sinó que escomet, amb un èxit notable, la missió gens fàcil de recopilar el llenguatge real dels farmacòlegs sense oblidar l'argot, els dobles sentits i ni tan sols els absurds.

En la traducció del text s'ha exagerat el zel a respectar no només els mots sinó el sentit que els autors van pretendre de donar-hi, així com la fina ironia britànica, enginyosa i adequada. El respecte envers els autors i la seva obra justifica que en determinades entrades es decidís conservar l'original en anglès, aquest és el cas de les abreviatures, que per altra banda són útils per a les consultes que es puguin plantejar en la interpretació de la bibliografia farmacològica, majoritàriament anglosaxona. Amb les mateixes premisses s'ha conservat la relació de diccionaris en llengua anglesa. S'ha evitat també de caure en la temptació d'afegir significats locals a determinades entrades, que s'hi podien prestar. Serveixi com a exemple el terme "*facultativo*", que en castellà és un terme comú per a referir-se als professionals de la medicina. Aquesta norma s'ha transgredit només excepcionalment, i quan l'omissió podia minvar d'alguna manera el contingut de l'edició en castellà de l'obra. Dificilment es podria deixar de comentar l'obstrucció extrahepàtica en introduir el terme "colèstasi", ja que aquesta accepció és d'ús generalitzat en el nostre medi.

### Referència bibliogràfica

Laurence, D.R., Shaw, J.C. (Eds.). *Un glosario para farmacólogos*. Monografía Dr. Antonio Esteve nº4, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

---

\*Traduït i revisat per Joan Bigorra.

---

**Any 1988**

- Simposi amb el títol *Dose-response relationships in clinical pharmacology*.
  - Taula rodona sobre *Tratamiento de datos en farmacología*.
  - Conferència *Nutrientes y fármacos* presentada per F. Grande Covián.
-

## DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS IN CLINICAL PHARMACOLOGY

### Paraules clau

Analgèsia, anestèsia, antibiòtics, assaig clínic, cronofarmacologia, dolor experimental, dosi-resposta, efectes bioquímics, epidemiologia, farmacocinètica, farmacodependència, farmacodinàmia, farmacometria, gastro-enterologia, hipertensió arterial, nivells en plasma, psicofarmacologia, rosegadors, sistema nerviós, toxicologia.

### Introducció

És reconegut de manera comuna que el fet de trobar una relació evident entre un efecte i la dosi o la concentració del principi actiu que el produeix, suposa d'antuvi una base sòlida per a estudiar-ho. En farmacologia clínica, l'obtenció d'aquest tipus de relació és, efectivament, un veritable èxit. D'una banda representa una contribució important per a la disciplina, a causa de l'aportació d'informació vàlida sobre l'efecte dels fàrmacs en els humans, i d'una altra proporciona una eina molt útil per a la comprensió de l'autèntica transcendència d'aquests efectes i per a pronosticar aquells que podrien produir dosis encara sense analitzar.

El segle passat, Lord Kelvin suggerí que només s'havia de considerar científicament aquella informació que pogués quantificar-se de manera fonamentada, tot i que el temps ha posat en evidència que aquesta asseveració comporta un cert risc: que qualsevol cosa expressada numèricament podria ser creïble automàticament o considerada d'interès. La farmacologia clínica necessita encara actualment noves dades quantitativament fiables sobre els efectes dels fàrmacs en els humans, malgrat la gran abundància d'aportacions plenes de dades numèriques de dubtosa transcendència clínica. Conscients de tot això, explorar les possibilitats i les limitacions en l'obtenció d'una clara relació dosi-resposta per als efectes farmacològics en els humans va constituir per als organitzadors del simposi alhora un repte i una satisfacció.

### Temes tractats al simposi

A continuació s'esmenten els títols de les vint-i-dues sessions que es van desenvolupar, amb el nom dels corresponents ponents:



E.A. Carr, Jr.

1. Pharmacometry in man: the state of the art. *L. Lasagna.*
2. Log dose-response curves in basic and clinical pharmacology. *L. Lemberger.*
3. Circadian chronopharmacologic modulation of dose-response relationships in rodents and in men. *A. Reinberg, F. Levi.*
4. Dose-response relationships in normal versus diseased subjects. *M. Orme.*
5. Pharmacokinetic modulation of the dose-response relationship. *J.G. Baxter, J.A. Barnett, D. Lalka.*
6. Considerations of dose-response with centrally-acting drugs. *A.N. Nicholson, P.A. Pascoe, M.B. Spencer.*
7. Dose-response relationships in drug dependence in humans. *C.A. Naranjo, U. Busto.*
8. The dose-response curve in indirectly acting drugs. *P. du Souich, P. Larochelle, S. Marleau, J. Cusson.*
9. Dose-response relationships in toxicology. *L.F. Prescott.*
10. The dose-response relationship and clinical trials. *C. Maxwell.*
11. Dose-response and registration of new drugs. *R. Temple.*
12. Dose-response relationship in respect of biochemical effects of drugs and the problem of adaptative responses. *D.G. Grahame-Smith.*
13. Effect of age on the dose-response curve. *P.L. Morselli.*

14. Dose-response relationship and therapeutic drug monitoring. *E. Perucca, F. Pisani.*
15. An epidemiological approach to dose-response relationships. *U. Busto, C.A. Naranjo.*
16. Dose-response effects in analgesimetry: clinical versus experimental pain. *H.J. McQuay.*
17. The dose-response curves in essential hypertension. *P. Laroche.*
18. The dose-response relationship in anesthesiology. *W.S. Nimmo.*
19. Pharmacological dose-response curves in gastrointestinal therapy. *T.R. Wehrauch, P. Demol.*
20. Dose-response relationships in antimicrobial therapy. *A.M. Geddes.*
21. Dose-response relationships in psychopharmacology. *L.F. Gram.*
22. The relation between dose and response to diagnostic drugs. *E.A. Carr Jr., J.M. Gona, M. Carroll, R.J. Kurland.*

### **Referència bibliogràfica del simposi**

Lasagna, L., Erill, S., Naranjo, C.A. (Eds.). Dose-response relationships in clinical pharmacology. Esteve Foundation Symposia Vol. 3, Excerpta Medica, Amsterdam 1989.

## TRATAMIENTO DE DATOS EN FARMACOLOGÍA

### Paraules clau

Agonistes, anàlisi resultats, antagonistes, autoradiografia, biodisponibilitat, estadística, farmacocinètica, farmacodinàmia, farmacometria, fixació radiol·ligands, informàtica, quantificació, receptors, teoria ocupació.

### Introducció

El descobriment dels nous agents farmacològicament actius i la determinació dels seus efectes per mètodes fiables han constituït, des de sempre, dos objectius reconeguts de la farmacologia. Tanmateix, allò que atorga a aquesta disciplina el seu caràcter científic i no purament descriptiu és la quantificació adequada de les propietats farmacològiques. La preocupació per assolir aquest objectiu li ha conferit des dels inicis el caràcter de ciència. Així doncs, des dels primers assaigs biològics per a la valoració dels extractes naturals fins als estudis actuals de la farmacologia molecular, l'anàlisi matemàtica s'ha associat indefectiblement als nous coneixements farmacològics. D'aquesta manera, gràcies a l'aplicació dels principis matemàtics que intervenen en l'absorció de gasos sobre superfícies de metalls brunyits, Clark desenvolupà el 1926 les bases de la teoria de l'ocupació a fi d'explicar la interacció dels fàrmacs amb els receptors. Aquesta hipòtesi, amb les modificacions introduïdes posteriorment per diferents autors, constitueix la base molecular sobre la qual es basa la interpretació de les dades derivades de la relació que hi ha entre dosi i resposta, així com la classificació dels fàrmacs que actuen sobre receptors.

La introducció posterior de tècniques de fixació de radiol·ligands ha potenciat espectacularment els estudis sobre receptors, però la seva evolució no hauria estat possible sense l'aplicació d'una anàlisi matemàtica profunda que permetés la interpretació dels resultats. Paral·lelament a aquests estudis, i també gràcies a l'aplicació de models matemàtics, ha estat possible més comprensió del comportament cinètic dels fàrmacs en l'organisme, quan els processos d'absorció, distribució, metabolisme i eliminació operen simultàniament. Aquests coneixements aportats per la farmacocinètica poden ser, al seu torn, de gran interès per a la utilització clínica posterior del fàrmac.

En aquesta monografia s'han revisat i actualitzat alguns dels aspectes que fan referència a l'anàlisi quantitativa dels resultats en farmacologia i que s'han apuntat a l'apartat anterior. Els treballs presentats van permetre l'intercanvi multidisciplinari de coneixements sobre el



tractament matemàtic de les dades farmacològiques entre diversos investigadors d'aquest país.

## **Temes tractats a la taula rodona**

En aquesta ocasió la taula rodona es va distribuir en deu temes relacionats amb diferents aspectes sobre el tractament de dades en farmacologia:

1. Análisis computacional en farmacología. *J.L. González-Hernández.*
2. Análisis estadístico de la curva dosis-respuesta en farmacología: conceptos generales. *M. Campillo, M.L. Martín-Mateo.*
3. Análisis de la respuesta a fármacos agonistas. *F.J. Morales-Olivas, E. Rubio.*
4. Caracterización y cuantificación del antagonismo farmacológico. *J. Sallés, A. Badia.*
5. Estudios de fijación y discriminación de receptores. *J. Garzón.*
6. El problema de los receptores de reserva en el análisis de datos farmacológicos. *F. Barturen, J.A. García-Sevilla.*
7. Análisis de datos en estudios de receptores por autorradiografía. *A. Pazos, A.M. González.*
8. El tratamiento de datos en los estudios de biodisponibilidad. *R. Obach.*
9. Tratamiento de datos farmacocinéticos en estudios experimentales. *J. Matínez-Lanao.*
10. Tratamiento de datos en farmacocinética clínica. *A. Domínguez-Gil, D. Santos.*

## **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Badia, A., Domínguez-Gil, A., Garzón, J. (Eds.). Tratamiento de datos en farmacología. Monografías Dr. Antonio Esteve nº8, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

## NUTRIENTES Y FÁRMACOS

*F. Grande Covián*

El professor Francisco Grande Covián va néixer a Colunga, Astúries, i va obtenir la llicenciatura en medicina a la Universitat de Madrid. Després de formar-se en laboratoris escandinaus i britànics, ocupà diversos càrrecs com a investigador i docent a Espanya. L'any 1953 s'incorporà a la *University of Minnesota* a la qual dedicà 21 anys de la seva llarga carrera professional. Actualment és professor Emèrit del Departament de Bioquímica de la Facultat de Ciències de la Universitat de Saragossa.

### Paraules clau

Àcids grassos, àcid nicotínic, alimentació, aminoàcids essencials, dejuni, dieta, escorbut, interaccions, minerals, neoplàsia, nutrients, pel.lagra, proteïnes plàsmiques, vitamina C, vitamines.

### Resum

Es defineix com a nutrient aquella substància química caracteritzada que és present en els aliments habituals i que exerceix un paper definit en els processos nutritius. Per als humans en són indispensables uns cinquanta i inclouen àcids grassos i aminoàcids essencials, vitamines i minerals entre d'altres. Contràriament es considera fàrmac aquella substància utilitzada per a guarir o prevenir malalties, o per a augmentar el benestar físic o mental de l'individu. Hi ha un nexa important d'unió entre els nutrients i els fàrmacs, evidenciat a través de la possibilitat que determinats nutrients presentin efectes farmacològics relacionats o no amb el seu efecte nutritiu i, a més a més, en el fet que hi pugui haver casos d'interaccions entre aquests dos grups de substàncies, tant interaccions beneficioses com perjudicials.

L'objectiu d'aquesta conferència, sense pretendre una anàlisi general sobre el tema, ha estat presentar alguns exemples sobre errors habituals en l'ús terapèutic d'alguns nutrients, així com revisar breument allò que es coneix de la influència de l'estat nutritiu en l'actuació dels fàrmacs.

Es considera que les vitamines són substàncies orgàniques necessàries en petites quantitats per a la vida dels animals, amb la peculiaritat de ser adquirides per la dieta, atesa la incapacitat de ser sintetitzades per l'organisme. Exceptuant la vitamina C, la resta

són necessàries per a totes les espècies animals i en quantitats molt semblants en funció del pes del cos. Per tant, la patologia de l'escorbut, o dèficit de vitamina C, no es produeix en aquells animals capaços de sintetitzar aquesta vitamina. El mecanisme general d'acció de les vitamines és l'actuació com a coenzims. Els suplementes de vitamines s'empren de manera justificada en els dèficits nutritius, però hauria d'evitar-se'n l'ús com a terapèutica multivitamínica a dosis altes, ja que s'ha demostrat el seu potencial de toxicitat. A part d'aquestes situacions esmentades, només es podria recomanar l'ús terapèutic de les vitamines quan les seves accions no relacionades per força amb el paper vitamínic estan demostrades clarament. Quant a això, es podria esmentar l'exemple de la vitamina C utilitzada inicialment per a la prevenció del refredat comú, indicació que actualment encara no s'ha pogut evidenciar clarament.

Pel que fa a la niacina o àcid nicotínic, pot esmentar-se'n la importància en el dèficit, manifestat amb la malaltia coneguda com a pel.lagra. Addicionalment, l'àcid nicotínic presenta efectes farmacològics que no estan relacionats amb el seu paper nutritiu, que condueixen a ser emprats com a vasodilatador i com a hipolipemiant, tot i que l'ús s'ha limitat a causa de les alteracions hepàtiques i gastro-intestinals que pot provocar.

No es disposa de prou informació sobre la influència de l'estat nutritiu sobre el metabolisme dels fàrmacs, i encara menys en els humans. Dels estudis realitzats es pot deduir que el dejuni sembla que modifica poc les funcions enzimàtiques i, si hi ha cas, reduiria la fixació dels medicaments a les proteïnes plàsmiques. D'altra banda, dietes riques en proteïnes sembla que acceleren la degradació hepàtica de determinats principis actius.

Pel que fa als anomenats components no nutritius dels aliments, és a dir, aquelles substàncies que hi ha en la dieta però que no són indispensables per a la nutrició, convé recordar que també poden interferir en l'acció dels fàrmacs. Per exemple, formatges molt fermentats i vins, el seu alt contingut de tiramina provoca que puguin desenvolupar efectes hipertensors. Aquesta amina es metabolitza per acció de les monoaminoxidases, i en pacients sota tractament amb IMAO, l'alteració d'aquesta desaminació pot tenir repercussions importants en l'organisme. El consum de grans quantitats de verdures com la col, les cols de Brussel·les i la col-i-flor, provoca un augment de l'activitat enzimàtica, fet que pot augmentar el metabolisme d'alguns fàrmacs i determinades substàncies tòxiques. En conseqüència, les interaccions entre els components no nutritius dels aliments i els agents cancerígens són d'un interès indubtable des del punt de vista de les relacions entre l'alimentació i el desenvolupament de les malalties neoplàstiques.

## **Referència bibliogràfica de la conferència**

Grande, F. *Nutrientes y fármacos*. Rev Farmacol Clin Exp 1988; 5: 349-361.

---

**Any 1989**

- Taules rodones sobre:
    - *Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple.*
    - *Biotecnología de aplicación farmacéutica.*
  - Conferència sobre *Priorities and strategies in the control and management of cancer* per J. Stjernswärd.
  - I Premi d'Investigació de la Fundació Dr. Esteve al treball titulat *Activation and desensitization of presynaptic alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens.*
-

## PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### Paraules clau

ACTH, assaig clínic, associacions malalts, biologia molecular, ciclofosfamida, conducció nerviosa, corticoides, desmielinització, esclerosi múltiple, immunosupressors, interferó, marcadors biològics, models experimentals, neurofisiologia, oxigenoteràpia, patogènia, plasmafèresi, psicologia, psiquiatria, resposta immune.

### Introducció

Hi ha poques malalties que afectin el sistema nerviós central i que mereixin recentment tant d'interès com l'esclerosi múltiple. Tot i que clínicament fou descrita fa més de cent anys per Charcot, un dels pares de la neurologia clínic, ja es coneixia anteriorment amb descripcions que es remunten fins a l'edat mitjana. Actualment l'esclerosi múltiple continua essent un mal d'etiologia desconeguda, diagnòstic difícil, curs imprevisible molt sovint i sense una terapèutica eficaç, que afecta la població jove i que produeix indubtables repercussions físiques, psíquiques i socials.

Les seves característiques epidemiològiques són peculiars ja que s'han evidenciat àrees geogràfiques on la prevalença és més alta i zones on la malaltia es comporta com si fos una epidèmia. A més a més, certes referències suggereixen que la incidència creix en els darrers anys. D'altra banda, determinats descobriments avalen un mecanisme de base immunològica en l'esclerosi múltiple. Això ha facilitat que els neurocientífics s'hi interessin més, reforçant la recerca pel clínic de respostes adequades per a aquest tipus de malalts amb seqüeles neurològiques d'evolució crònica i amb una esperança de vida molt sovint pràcticament normal.

Malgrat això, les diferents descobertes que els diversos grups d'investigació han anat descrivint no han permès la comprensió de la malaltia, i s'ha suggerit per a cada nova aportació solucions alternatives. Així doncs, per exemple, la demostració d'anticossos contra determinades estructures del sistema nerviós central pot ser que sigui simplement el reflex d'un desordre immune global, i no la causa del procés. És evident que aquesta incertesa etiopatogènica comporta la inexistència de pautes de tractament acceptades per tots els investigadors, solucions dogmatitzades basades en abordatges simplistes de la malaltia i fins i tot el nihilisme terapèutic.



*Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple.*

Cal destacar que només en dues ocasions la prestigiosa revista *Neurology*-probablement la de més difusió mundial en el camp de la neurologia- ha publicat números monogràfics en els darrers deu anys, i en tots dos casos la motivació fou la reproducció de dues reunions d'experts en esclerosi múltiple. Una d'aquestes reunions, destinada a analitzar les opcions terapèutiques sobre la malaltia, presentava els mateixos objectius que aquesta monografia i intentava oferir una resposta a aquesta situació.

La taula rodona va permetre la discussió de diversos aspectes relacionats amb el tractament de la malaltia des de tots els punts de vista possibles -la biologia molecular, els models experimentals, la immunologia, la farmacologia, la clínica, la psicologia i el malalt- evitant un plantejament segmentari que pogués conduir a conclusions parcials. Els pros i els contres de les diverses accions, tant les tradicionals com les derivades de la investigació, es van abordar des de l'experiència dels participants i a través de llur discussió.

## Temes tractats a la taula rodona

A continuació s'enumeren els temes i les persones que els van presentar, distribuïts en les onze sessions que constituïren l'eix central de la taula rodona:

1. Mecanismos patogénicos en la esclerosis múltiple. *A. García Merino.*
2. Problemas que se plantean en el diseño de ensayos de eficacia terapéutica en la esclerosis múltiple. *J. Honorato.*
3. Marcadores biológicos de la evolución de la esclerosis múltiple. *I. Bonaventura.*
4. Terapéutica con ACTH y corticoides en la esclerosis múltiple. *O. Fernández.*
5. Terapéutica inmunodepresora con ciclofosfamida en la esclerosis múltiple. *J. Olivella, V. Felip.*
6. Utilización de oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *J. Desola.*
7. Plasmaféresis en la esclerosis múltiple. *P. de Castro.*
8. Otras opciones terapéuticas en curso de evaluación en la esclerosis múltiple. *G. Izquierdo.*
9. Fármacos que actúan sobre la conducción de las fibras desmielinizadas. *J. Matías-Guiu.*
10. Aspectos psicológicos y psiquiátricos de la esclerosis múltiple. *M. Munárriz.*
11. Papel de las asociaciones de enfermos en la esclerosis múltiple: contribución a una aproximación pluridisciplinaria y social. *J. Bagunyà.*

## Referència bibliogràfica de la taula rodona

Matías-Guiu, J., Bigorra, J. (Eds.). *Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº9, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

## BIOTECNOLOGÍA DE APLICACIÓN FARMACÉUTICA

### Paraules clau

ADN, anticossos mononuclears, ARN, biotecnologia, càncer, carotenoides, citocines, clonatge, cromosomes, ergosterol, fibrosi quística, fongs, gens, genètica molecular, grip, hormona del creixement, hormona gonadotropina, interferó, interleucines, malalties hereditàries, mapa antigètic, microsomes, nanisme, replicació, riboflavina, *Streptomyces*, tiamina, transcripció, ubiquitina, vacuna, vitamines.

### Introducció

La biotecnologia es defineix, en sentit ampli, com l'explotació dels organismes vius en benefici dels humans. Certes activitats de les persones íntimament lligades a la història com l'elaboració del vi, la cria d'animals o el conreu dels vegetals són, en essència, processos biotecnològics. Tanmateix, només recentment s'ha demostrat la capacitat intrínseca d'aquesta tecnologia per dur a terme canvis profunds en moltes activitats industrials, i per això, ha suscitat un gran interès científic, econòmic i social.

La rellevància i la transcendència actual de la biotecnologia és resultat de l'augment substancial de coneixements sobre la naturalesa dels organismes vius, essencialment microorganismes, així com la capacitat tecnològica que s'ha desenvolupat per alterar-ne la informació genètica. D'una banda, el fet de conèixer més bé la naturalesa permet millorar-ne l'aprofitament; d'una altra, l'enginyeria genètica permet modificar el contingut genètic dels organismes vius i obviar l'aleatorietat i la lentitud dels encreuaments dels codis. A més a més, el patrimoni genètic, especialment el dels microorganismes, és ric i variat: fabriquen enzims capaços de catalitzar les reaccions bioquímiques més insòlites i permeten dissenyar un nombre molt elevat de construccions genètiques diferents que s'adaptin en cada cas als interessos experimentals.

Tots aquests progressos científics s'han produït en un període de temps relativament curt. Només fa uns 40 anys que es coneix l'estructura tridimensional del material hereditari i que s'enuncià el dogma central de la biologia molecular. En la dècada dels anys setanta es van aïllar i caracteritzar els enzims de restricció que permeten accedir directament a l'ADN o obtenir fragments de longitud adequada, amb extrems aptes per a tornar-los a enllaçar i així obtenir construccions que combinen elements genètics procedents de diverses espècies. Més endavant s'esdevingueren una sèrie de progressos



tecnològics que farien possible construir gens-quimera, expressar-los en cèl·lules heteròlogues i després recuperar els productes d'expressió.

La biotecnologia, punt de trobada de disciplines molt diverses, ha determinat al seu torn grans avenços en biotecnologia fonamental. Actualment és possible, per exemple, aïllar quantitats considerables de molècules desconegudes anteriorment i dissenyar-hi experiments de laboratori. En altres casos, es poden sintetitzar grans quantitats d'un compost, ja caracteritzat, que resulta essencial per al manteniment de la vida humana i la manca del qual, com en el cas de la diabetis o l'hemofília, ocasiona trastorns metabòlics profunds difícils de contrarestar amb la terapèutica convencional. L'obtenció d'insulina humana sintetitzada per bacteris, comercialitzada per Eli Lilly el 1982, constitueix el paradigma d'una nova generació de fàrmacs que incidirà en la terapèutica d'un conjunt de malalties que van des de les immunopatologies fins al càncer.

Encara ara la biotecnologia presenta limitacions importants, i no només perquè es troba en un procés inicial de desenvolupament, sinó perquè s'acara amb problemes totalment nous. El principal és que encara es desconeix la manera de passar del nivell d'experimentació al de producció a escala industrial. Els problemes creixen exponencialment i això continua essent una limitació tecnològica important.

Una altra de les limitacions clau de la biotecnologia és possiblement el seu finançament. Les grans inversions americanes que han permès nombroses empreses noves són molt menys generoses a Europa. Però, el nivell científic i l'entusiasme de grups joves d'investigació que es dediquen en aquest país a l'anàlisi o l'ampliació de processos biotecnològics fan preveure excel·lents perspectives de futur. L'objectiu d'aquesta taula rodona fou analitzar el desenvolupament científic de la biotecnologia d'aplicació farmacèutica, descriure'n els avenços, programar estratègies noves i il·luminar el futur, tot amb el propòsit d'entusiasmar els autors, els científics i la societat en general.

## Temes tractats a la taula rodona

Per assolir els objectius especificats prèviament, es van dur a terme les sessions de treball que s'enumeren a continuació, on també figuren els ponents corresponents:

1. Expresión de genes de *Streptomyces* en hongos filamentosos. *C. Patiño, S. Morales, Y. Jean-Mairet, C. del Moral, V. Rubio.*
2. Producción industrial de vitaminas con hongos. *E. Cerdá.*
3. Clonación y manipulación de genes carotenogénicos bacterianos. *F.J. Murillo.*
4. Bases inmunológicas para el desarrollo de una vacuna para coronavirus. *L. Enjuanes, M.J. Bullido, I. Correa, C. Suñé, F. Gebauer, C. Smerdou, S. González, I.M. Antón, C.M. Sánchez.*
5. Control de la transcripción y replicación del ARN del virus de la gripe. *J. Ortín, J.A. López-Turiso, S. de la Luna, J. Valcárcel, C. Martínez, P. Suárez.*
6. Anticuerpos monoclonales y terapéutica del cáncer. *J. Piulats.*
7. Interleucinas y su papel en las respuestas inmunes. *M.T. Gallart.*

8. Aspectos funcionales y aplicaciones de los interferones. *M. Fresno.*
9. Aplicaciones terapéuticas de la ubiquitina. *R. Barrio, M. Izquierdo.*
10. Alteraciones genéticas del crecimiento: perspectivas diagnósticas y terapéuticas. *A. Boronat.*
11. La genética molecular en la investigación y el diagnóstico: patología molecular de la fibrosis quística. *X. Estivill, T. Casals, N. Morral, M. Chillón, A. Bosch, V. Nunes.*
12. Análisis genético y decisiones médicas en las enfermedades hereditarias. *M. Baiget.*
13. Desarrollo de microsomas de eucariotas superiores. *A. Villasante, C. Tyller-Smith.*
14. Construcciones de un mapa antigénico de la hormona gonadotropina coriónica humana. *J.M. Rodríguez Frade, L. Kremer, J.P. Albar, J.E. Martín-Oar, R. Llopis.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

González-Duarte, R. (Ed.). Biotecnología de aplicación farmacéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº10, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

## **PRIORITIES AND STRATEGIES IN THE CONTROL AND MANAGEMENT OF CANCER**

*J. Stjernswärd*

Va néixer a Suècia, obtingué la llicenciatura de medicina al *Karolinska Institutet* d'Estocolm el 1962. Dedicà la seva vida professional a l'oncologia, treballant a Suècia, Kenya i finalment a Suïssa. Fou en aquest darrer país on començà com a professor associat de la Universitat de *Lausanne* fins a arribar a Professor i Director de l'Institut Ludwig d'Investigació Mèdica a Berna. El Dr. Jan Stjernswärd és actualment i des del 1980 cap de la Unitat de Càncer de l'Organització Mundial de la Salut.

### **Paraules clau**

Anticancerosos, càncer, dolor neoplàstic, Organització Mundial Salut, programes multidisciplinaris, quimioteràpia antineoplàstica.

### **Resum**

El gran progrés esdevingut en el coneixement del control del càncer ha conduït actualment a una situació en què un terç dels pacients cancerosos es poden curar. Per una altra banda, en situacions inguaribles es pot oferir l'alleujament del dolor, el control de la simptomatologia i la millora de la qualitat de vida del pacient. Això no obstant, més de la meitat dels malalts neoplàstics del món pertanyen a països en desenvolupament, fet que condiona que en molts casos en el moment del diagnòstic les possibilitats de curació siguin remotes. Per això, en cas de no plantejar-s'hi solucions, la situació del problema dels malalts neoplàstics pot empitjorar considerablement en un futur molt proper.

L'escomesa del tema del càncer s'hauria de realitzar globalment, abraçant tant temes de prevenció primària, diagnòstic precoç i tractaments curatius, com l'alleugeriment del dolor i les mesures paliatives. En aquest sentit s'orienten les campanyes que promou l'Organització Mundial de la Salut, com els estudis sobre la vacuna de l'hepatitis B realitzats a la Xina i a Gàmbia i la informació divulgada internacionalment sobre els fàrmacs anticancerosos més adequats. També s'han orientat esforços per fer prendre consciència de la importància i les possibilitats que hi ha de cara al tractament del dolor en aquest tipus de pacients.



J. Stjernswärd

En conclusió, les iniciatives dirigides a la millora del pacient cancerós s'haurien de dur sempre conjuntament. Es recomana que aquests esforços neixin en un marc nacional de programes de control del càncer i que evolucionin d'una manera sistemàtica per tal d'assegurar que realment poden exercir un efecte profitós en el control del càncer i la millora de la qualitat de vida d'aquests malalts.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Stjernswärd, J. *Priorities and strategies in the control and management of cancer*. Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 57-59.

## ACTIVATION AND DESENSITIZATION OF PRESYNAPTIC ALPHA<sub>2</sub>-ADRENOCEPTORS AFTER INHIBITION OF NEURONAL UPTAKE BY ANTIDEPRESSANT DRUGS IN THE RAT VAS DEFERENS

J.A. García-Sevilla, J.R. Zubieta JK.

### Paraules clau

Activació, adrenoceptors  $\alpha_2$ , antidepressius, deferent rata, dessensibilització.

### Resum

Mitjançant l'ús de la preparació aïllada de deferent de rata sota condicions d'estimulació elèctrica de camp s'estudià la relació entre la inhibició de la recaptació de neurones de noradrenalina *in vivo* per fàrmacs antidepressius cíclics, i la conseqüent activació/dessensibilització dels adrenoceptors  $\alpha_2$  pre-sinàptics. Es va mesurar l'activació del receptor de manera indirecta segons la capacitat de cada fàrmac d'inhibir la resposta contràctil basal després de la seva administració aguda. També de forma indirecta, la dessensibilització es quantificà segons la capacitat dels fàrmacs pel que fa a reduir els efectes inhibidors d'agonistes selectius dels adrenoceptors  $\alpha_2$  sobre les respostes contràctils induïdes elèctricament després de l'administració durant un període llarg de temps.

Desipramina i altres antidepressius administrats de forma aguda van provocar *in vivo* inhibició dosi-dependent de la resposta contràctil, la qual cosa fou ràpidament revertida amb idazoxan. Semblantment, aquests fàrmacs provocaren *in vitro* inhibició concentració-dependent de la resposta contràctil. La inhibició per desipramina no es donà, però, en rates tractades prèviament amb reserpina o oxipertina. La inhibició observada amb els diferents antidepressius es correlacionava amb la seva capacitat blocant de la recaptació de noradrenalina en sinaptosomes cerebrals de rates. Clonídina i xifacina van inhibir la resposta contràctil de forma concentració-dependent que es reduïa amb l'administració d'antidepressius o cocaïna durant períodes de temps llargs, sense que s'afectessin amb l'administració de desipramina en períodes de curta durada.

Aquestes resultats indiquen que *in vivo* la inhibició aguda de la recaptació de neurones de noradrenalina amb antidepressius condueix a l'activació, per mitjà de la noradrenalina endògena, d'adrenoceptors  $\alpha_2$  pre-sinàptics que inhibeixen conseqüentment la resposta contràctil. D'altra banda, la inhibició perllongada *in vivo* de la recaptació de noradrenalina

provoca un procés lent de dessensibilització d'aquests receptors, fet que condueix a una reducció de la sensibilitat a la clonidina.

### **Referència bibliogràfica del trabajo premiado**

García-Sevilla, J.A., Zubieta, J.K. *Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens.* Br J Pharmacol 1986; 89: 673-683.

---

**Any 1990**

- Simposis titulats:
    - *Periodismo Científico.*
    - *The clinical pharmacology of biotechnology products.*
  - Taula rodona sobre *Metodología del ensayo clínico.*
  - Conferència sobre el tema *Current and future possibilities in the treatment of AIDS with antiviral agents* presentada per G. Darby.
-

## PERIODISMO CIENTÍFICO

### Paraules clau

Biomedicina, ciència, científics, ètica, investigació, medicina, mitjans comunicació, notícies, periodisme científic, premsa, publicacions, societat.

### Introducció

És totalment evident que avui dia la comunicació és un element clau en la investigació científica, i que aquesta obertura exterior arriba també a mitjans de comunicació més amplis que les mateixes revistes científiques dedicades exclusivament a la presentació i la discussió de dades experimentals. Hi ha publicacions destinades a la difusió dels coneixements científics més enllà de l'àrea particular del saber, així com altres dirigides al públic en general, a més a més de les notícies que fan referència al món de la ciència que ocupen una part substancial en alguns mitjans de comunicació de masses.

D'altra banda, entitats que han exercit històricament un paper clau en l'evolució de la ciència han anat reconeixent de manera gradual la gran importància de la comunicació en el món científic. Fins i tot s'ha arribat a una situació en què pot erigir-se en l'eix principal de l'activitat d'una institució. Així, la *Ciba Foundation* de la Gran Bretanya fou creada amb l'objectiu de promoure la cooperació internacional en l'àrea de les ciències biomèdiques, i en la inauguració el 1949, Lord Beveridge remarcava que el que engegava no era un laboratori on es treballaria amb mescleres de productes químics, sinó un on es pretenia "mesclar científics". Ambicions similars configuren, en aquest país, programes com el d'actuació en biologia de la Fundació Joan March, en què la promoció de reunions, cursos, trobades i, en resum, contactes entre científics, ocupa un lloc fonamental, o l'activitat bàsica d'institucions com la Fundació Dr. Antoni Esteve. Com se sap, aquesta Fundació té l'objectiu prioritari d'estimular el progrés de la terapèutica per mitjà de la comunicació i la discussió científica, però resta oberta, com és lògic, als problemes de la ciència en general.

L'organització d'aquest simposi internacional ha estat fruit d'aquesta preocupació, amb la col·laboració de l'equip de ciència de *La Vanguardia*, en què es tractà de les relacions entre ciència, premsa i societat i, en particular, dels problemes que es plantejaren al voltant del periodisme i les ciències biomèdiques. Tant periodistes i científics com la societat en general tenen el dret de preguntar-se si la ciència pot sobreviure sense comunicació i importen tant els problemes que es plantegen quan s'escriu sobre ciència per a científics,





*Symposium Internacional sobre periodismo científico.*

com els que suscita la mística de la ciència en el món actual o, en darrera instància, el mateix impacte de la ciència en la societat.

D'altra banda, en el camp de les ciències biomèdiques, no són menys trivials aspectes com la responsabilitat ètica en la publicació de notícies mèdiques en els mitjans de comunicació de masses, l'impacte d'aquests mitjans en la transmissió d'aquest tipus de notícies, o fins i tot la seva seqüència ideal de publicació, atesos els problemes que pot generar la difusió d'una notícia directament al pacient quan el treball científic encara no ha arribat al metge a través de revistes especialitzades. És possible que un simposi com aquest, d'un sol dia de durada, tot i que intensiu, no hagi aportat respostes a totes aquestes preguntes, però a la vista de les contribucions que hi hagué i de les discussions que es van provocar, no es pot vacillar gens a qualificar la seva organització com una tasca totalment estimulants i fructífera.



*Periodismo científico.*

## **Temes tractats al simposi**

Inicialment es van plantejar els temes des d'una òptica general a través de la introducció per part de S.Erill, J.Guitart, F.Mayor Zaragoza i J.Oró. Posteriorment es desenvoluparen les diferents presentacions distribuïdes en dues taules rodones independents. La primera moderada per M. Ruiz Elvira amb el títol ***Ciencia, prensa y sociedad***, que va incloure les presentacions següents:

1. Selling science: scientists in search of a press. *D. Nelkin.*
2. La creación de una revista científica: la experiencia de *Scientific American*.  
*J.M. Valderas.*
3. Science writing for scientists. *M. Kenward.*
4. The mystic of science in the lay press. *P. Bianucci.*
5. El impacto del periodismo científico o el equilibrio entre el saber y el poder.  
*V. de Semir.*

La segona taula rodona la va moderar A. Salgado amb el títol ***Periodismo y ciencias biomédicas*** i inclogué els temes:

1. How and when should the public hear about important results in medical studies? *R. Fox.*
2. Reflexión estratégica sobre el periodismo científico: ciencia, tecnología, sociedad de comunicación y periodismo científico. *P. Fayard.*
3. Responsabilité éthique et information médicale. *M. Vigy.*
4. El impacto de los medios de comunicación de masas en la transmisión de las noticias médicas. *M. Pérez Oliva.*

### **Referència bibliogràfica del simposi**

Erill, S. (Ed.). Periodismo científico. Monografías Dr. Antonio Esteve nº12, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

## THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS

### Paraules clau

Biotecnologia, càncer, eritropoetina, esport, factor creixement hematopoètic, factor estimulant colònies granulòcits, farmacoeconomia, farmacologia, farmacologia clínica, insulina, interferó, pèptids, proteïnes, seguretat, SIDA, toxicologia.

### Introducció

Les noves tècniques de biologia cel·lular i molecular han generat moltes oportunitats per al desenvolupament de nous agents de diagnòstic, tractament i prevenció de malalties. Actualment hi ha més de 150 proteïnes i pèptids en procés d'investigació clínica als Estats Units. Això, amb altres factors, ha afavorit que el nombre de productes en el mercat creixés cada any a més velocitat.

L'entusiasme pels avenços assolits en biotecnologia augmenta alhora que creix el nombre de compostos nous amb potencial terapèutic disponibles. Tot això ha generat una influència important d'idees i d'interrogants relacionats amb la utilització farmacològica de proteïnes i pèptids.

Aquest simposi es planificà amb la finalitat de reunir investigadors en camps nous de la biologia, amb farmacòlegs clínics, metges i administradors, per tal de compartir-ne les experiències i acostar la ciència biomèdica a la realitat de la salut de tothom. El simposi es va organitzar al voltant de diversos temes. El primer desenvolupà una visió general de la biotecnologia com a font de producció de fàrmacs. A continuació es van considerar aspectes relacionats amb la disponibilitat i la farmacocinètica de pèptids i proteïnes, atès que aquests canvien davant de molècules orgàniques petites com els fàrmacs tradicionals. Com que també hi ha algunes diferències en valorar la seguretat dels productes de biotecnologia enfront dels fàrmacs tradicionals, aquest tema fou motiu de discussió en un altre apartat d'aquest simposi. A continuació es van discutir alguns exemples sobre farmacodinàmia i efectes terapèutics de productes que s'obtenen per biotecnologia. Finalment, es realitzà una revisió general d'algunes de les vies de difusió o impacte en la societat dels productes esmentats. També se centrà l'atenció en el cost i altres consideracions econòmiques ja que són aspectes molt importants per a la utilització dels productes de biotecnologia en la pràctica mèdica habitual. Per tant, orientant sempre les presentacions cap a temes de desenvolupament i utilització de fàrmacs obtinguts per biotecnologia,



M.M. Reidenberg

es va pretendre contribuir al fet que la biotecnologia assolixi el seu objectiu d'afavorir la millora de la salut de la població.

### **Temes tractats al simposi**

A través de les vint-i-dues presentacions que s'esmenten a continuació es va pretendre abastar els objectius plantejats amb el desenvolupament del simposi:

1. Purification of proteins: converting a culture broth into a medicine. *R.G. Werner.*
2. Human insulin and its modifications. *J.A. Galloway, R.E. Chance, K.S.E. Su.*
3. The use of recombinant proteins in AIDS research: development of a CD4/gp 120 binding assay. *J. Mous, C. Manzoni, L. Dirckx.*
4. FGF receptors as targets for drug development. *C.A. Dionne, M. Jaye, J. Schlessinger.*
5. Development of antagonists for IFN $\gamma$  and TNF. *M. Steinmetz.*
6. Proteins in search of a disease. *L. Gauci.*
7. Absorption of therapeutic peptides. *B.R. Meyer.*

8. Pharmacokinetics of human tissue-type plasminogen activator. *P. Tanswell, E. Seifried, J. Krause.*
9. Role of the kidney in elimination proteins and peptides. *D.C. Brater.*
10. Possible problems associated with cytokine contamination of biotechnology products. *A. Gearing, M. Wadhwa, R. Thorpe.*
11. Selection of animal species and length of toxicology studies with recombinant proteins. Review of industry and regulators' approach and case history of rec-hirudin. *P. Graepel, F. Pfannkuch, R. Hess.*
12. Toxicological development of hematopoietic growth factors. *H. Ronneberger.*
13. Meaningful evaluation of biotechnology products. *P. Juul.*
14. Biological and clinical response of recombinant interferon gamma in patients with advanced renal cell cancer. *W. Aulitzky, G. Gastl, W.E. Aulitzky, J. Frick, C. Huber.*
15. Tissue-type plasminogen activator. *H.R. Lijnen, D. Collen.*
16. Erythropoietin. *F. Valderrabano.*
17. Clinical pharmacology of hirudin (HBW 023). *H.J. Roethig, J.S. Maree, B.H. Meyer.*
18. Therapeutic actions of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *A. Ganser, D. Hoelzer.*
19. Potential use of peptide hormones in sport. *J. Segura, R. de la Torre, R. Badia.*
20. Cost of discovering, developing, manufacturing and marketing biotechnology products. *W.M. Wardell.*
21. The impact of economic issues on the therapeutic usage of biotechnology products. A view from the hospital. *M. Levy, S. Penchas.*
22. Biotechnological products, can this commodity be afforded? *F. García-Alonso.*

## Referència bibliogràfica del simposi

Reidenberg, M.M. (Ed.). The clinical pharmacology of biotechnology products. Esteve Foundation Symposia Vol. 4, Excerpta Medica, Amsterdam 1991.

## METODOLOGÍA DEL ENSAYO CLÍNICO

### Paraules clau

Analgèsics, analgesimetria, antiasmàtics, antibioteràpia, antihipertensius, antiinflamatoris, assaig clínic, digestiu, dolor, ètica, farmacoepidemiologia, fases de l'assaig clínic, investigació clínic, medicina, metaanàlisi, metodologia, protocol.

### Introducció

L'experiència acumulada per generacions de metges ha contribuït de manera molt important als progressos terapèutics assolits durant el segle XX. Però l'observació clínic, encara que estigui molt ben preparat el professional que la realitza, és subjectiva, i com a tal, sotmesa a múltiples tords i a possibles errors. La història de la medicina no només compta amb els grans èxits, com poden ser la morfina, la penicil.lina, els diürètics o la quimioteràpia tuberculostàtica. Al llarg de tots els temps, i també en les dècades més recents, s'han introduït un nombre considerable de teràpies innecessàries i inútils i sovint força perjudicials. Evidentment, l'observació clínic no és infal.lible i l'experiència col.lectiva o individual no garanteix el seny i la bona tasca dels professionals de la salut.

La medicina moderna és d'alta tecnologia i la despesa pública i la privada en l'àrea de la salut en el paísos més avançats s'està disparant. L'actitud de l'usuari en general és ambivalent; així doncs, alhora que troba a faltar el sistema tradicional del metge de capçalera amb els seus recursos senzills, reclama la disponibilitat immediata dels recursos més nous, dels darrers progressos diagnòstics i terapèutics.

Paral.lament, han proliferat nombroses teràpies alternatives a la medicina científica que es mouen hàbilment en el buit que s'ha anat produint entre el que és estrictament científic i el vell art mèdic, que s'està perdent força. Interessos tant de tipus econòmic com arrelats a les diferents ideologies polítiques afegeixen complexitat al panorama.

En aquesta situació, l'estudi sistemàtic per mitjà d'assaigs clínics respon a la necessitat d'oferir més claredat i disposició per assolir la valoració correcta de teràpies noves i de ja establertes. L'assaig clínic és un estudi experimental que es realitza en pacients o en individus sans amb la finalitat d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de fàrmacs o altres procediments terapèutics. Difereix de l'observació clínic habitual sobretot quant a la sistemàtica de la recollida de dades i la necessitat de comparar en la majoria dels casos els resultats obtinguts amb els d'algun altre grup de referència o de control.



*Metodología del ensayo clínico.*

Des del 1982, i d'acord amb l'Ordre Ministerial que desenvolupa el Reial Decret 944/1979, ha calgut comptar amb l'autorització de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris per a la realització d'assaigs clínics a Espanya. L'experiència de l'equip avaluador d'aquest organisme ha estat publicada en dues monografies (1988 i 1990). Alhora, s'ha fomentat el bon desenvolupament del funcionament dels Comitès ètics a través de sengles cursos (Mallorca 1988 i Santander 1990) organitzats *ad hoc*.

És ben cert que el nivell de la investigació a Espanya va millorant i, si ho valorem a través de les publicacions que figuren en les revistes especialitzades, el nivell científic d'aquest país ha augmentat fins a arribar als nivells mitjans de la comunitat científica. Però les reunions que s'han mantingut entre l'equip avaluador de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, els investigadors clínics, els laboratoris farmacèutics i els comitès ètics d'investigació clínica han fet palès que la qualitat dels assaigs clínics a Espanya encara no és la desitjable.

La realització d'una taula rodona sobre metodologia dels assaigs clínics prové de la necessitat d'exposar l'estat actual de la tasca imprescindible d'avaluar continuadament tota la teràpia que hi ha i la futura. En el llibre que en sorgí es recullen les ponències i les



discussions esdevingudes, així com un glossari de termes elaborat per la Dra. Inés Galende en col.laboració amb un grup de treball.

## **Temes tractats a la taula rodona**

Aquesta monografia es distribueix en els temes que s'esmenten a continuació, i es complementa, com ja s'ha dit, amb un glossari de terminologia relacionada amb els assaigs clínics.

1. Problemas prácticos en un ensayo clínico (I). *F.J. de Abajo, M.A. Serrano-Castro.*
2. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). *I. Galende, C. Tristán.*
3. Los ensayos clínicos de fase IV: por qué, cuándo y cómo. Apuntes para una reflexión sobre el futuro de la farmacoepidemiología en España. *M. Porta Serra.*
4. Metaanálisis de ensayos clínicos. *A. Cobos.*
5. Ensayos abiertos en investigación clínica. *C. Vallvé.*
6. Problemas éticos en investigación clínica. *M.J. González de Suso.*
7. Evaluación del dolor y de la analgesia en la investigación clínica. *J. Lahuerta.*
8. Ensayos clínicos con antiinflamatorios. *J. Sánchez.*
9. Ensayos clínicos en hipertensión arterial. *M. Luque Otero, C. Fernández Pinilla.*
10. Evaluación clínica de los fármacos gastrocinéticos. *F. Mearín, F. de Ponti.*
11. Estudio clínico de antiasmáticos. *J. Marín Pardo, E. Servera Pieras.*
12. Ensayos clínicos en antibioterapia. *A. Mediavilla, J.A. Sacristán.*

## **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

García Alonso, F., Bakke, O.M. (Ed.). Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve nº11, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

## CURRENT AND FUTURE POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF AIDS WITH ANTIVIRAL AGENTS

*G. Darby*

El Dr. Graham Darby és des del 1985 cap del programa de descobriment de medicaments antivírics de *Wellcome Research Laboratories* a Anglaterra. Es graduà en químiques l'any 1964 a la ciutat de Birmingham i dedicà tota la seva vida professional a la investigació en virologia. Fou *Lecturer* en virologia a la Universitat de Birmingham i després obtingué el càrrec de cap de la Divisió de Virologia de la Universitat de Cambridge. Des d'allà passà als *Wellcome Research Laboratories*.

### Paraules clau

Antivírics, herpes simple, immunodeficiència humana, quimioteràpia, SIDA, vacuna, virus, zidovudina.

### Resum

L'eradicació total de la verola el 1970 representà un dels exemples de més èxit de l'important paper de les vacunes per al tractament de les malalties víriques. Però hi ha encara un nombre important de patologies víriques davant les quals no es disposa de vacunes. La causa és fonamentalment la varietat de formes antigèniques d'alguns, la seva ràpida variabilitat temporal o les seves característiques patògenes particulars o també els llargs períodes de latència que es produeixen en pacients infectats. En aquests casos de difícil prevenció, cal recórrer als tractaments farmacològics, és a dir, a l'ús de la quimioteràpia antiinfecciosa.

El mecanisme d'acció d'alguns d'aquests compostos es basa en la incorporació de nucleòsids que no són propis del DNA en la codificació genètica del virus, cosa que n'impedeix la correcta multiplicació. La 5-iododeoxiüridina, anàleg de la timidina, fou un dels primers tractaments antivírics comercialitzats, indicada per al virus de l'herpes. Probablement, com que se sintetitzà amb orientació de fàrmac antineoplàstic, es va observar que presentava una toxicitat elevada per a les cèl·lules normals, cosa que en limità l'ús d'administració per via tòpica. Aquest primer antivíric fou seguit per l'aciclovir, un anàleg

del nucleòsid natural guanosina. S'utilitzà en infeccions oculars i genitals d'herpes i es comprovà que els resultats eren molt més evidents en pacients immunodeprimits.

Després del descobriment del virus de la immunodeficiència humana o HIV com a responsable de la síndrome d'immunodeficiència adquirida, s'inicià una nova i vertiginosa etapa en la investigació sobre vacunes i fàrmacs antivírics. Fins ara les vacunes no han aportat millores remarcables, mentre que han aparegut diferents fàrmacs amb possibilitats per al tractament de la SIDA. L'azidotimidina o zidovudina (AZT) inicialment semblà eficaç davant del retrovirus d'aquesta greu malaltia. Han sorgit molts estudis per analitzar l'eficàcia i la seguretat del nou antivíric i, addicionalment han aparegut fàrmacs a partir de canvis lleugers de la seva estructura, d'estructura química molt diferent a l'AZT. El seu mecanisme d'acció s'orientava vers la creació d'anàlegs del genoma dels virus per interferir-ne el creixement i la replicació, i de substàncies que interactuen amb l'estructura tridimensional de les proteïnes. La determinació de l'estructura de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana ha permès recentment un progrés important en les investigacions. La problemàtica de les resistències als tractaments per part del virus és un altre dels temes que han sorgit amb l'ús continuat dels antivírics.

És possible que en el futur es puguin respondre moltes de les incògnites plantejades i es podrà comptar amb nous fàrmacs antivírics, sempre que es mantingui la inversió en el camp de la investigació sobre la SIDA.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Darby, G. *Prospects for the therapy of HIV*. Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 177-184.

---

**Any 1991**

- Taula rodona sobre *El ensayo clínico como tarea cooperativa*.
  - Conferència titulada *Tendencias actuales en la farmacoterapia de la adicción a drogas y medicamentos*, per C.A. Naranjo.
  - II Premi d'Investigació al treball *Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance*.
-

## EL ENSAYO CLÍNICO COMO TAREA COOPERATIVA

### Paraules clau

Ajudant investigació clínica, assaig clínic, bona pràctica clínica, comitès ètics, direcció hospitalària, estadística, farmàcia hospitalària, fases de l'assaig clínic, infermeria, investigació clínica, reaccions adverses, voluntari sa.

### Introducció

En un article publicat el 1951, Sir Austin Bradford Hill esmentava un dels seus col·legues del món de l'estadística, fent referència a la necessitat que els clínics basin la seva individualitat en una investigació d'equip, i aquesta integració es manifestaria com una exigència inexcusable per a atorgar a la terapèutica un rigor experimental. És evident que els dies d'observacions avalades pel prestigi personal pertanyen definitivament al passat, però pot ser que encara calgui recordar que l'assaig clínic de medicaments no és una tasca de clínics aïllats, o d'un grup que ajunta esforços, sinó una tasca essencialment cooperativa en què participen multitud d'individus de disciplines molt diverses, i en la qual no s'ha de veure el paper del pacient com el d'un simple consentidor.

Si calgués alguna prova d'aquest caràcter cooperatiu de l'assaig clínic n'hi hauria prou amb una lectura de l'estudi del *Medical Research Council* sobre l'eficàcia de l'estreptomicina en la tuberculosi pulmonar, publicat el 1948, per a adonar-se del paper clau dut a terme per tota una sèrie de professionals d'extracció molt diferent. Clínics pràctics, metges dedicats a exploracions tecnològiques, ajudants d'investigació clínica, professionals d'infermeria, experts en estadística, farmacèutics, administratius, etc., formen part d'aquest equip científic que treballa en pro d'una terapèutica més precisa i racional. Per una altra banda, tot i que una sèrie d'exigències ètiques fan que el pacient no sigui un simple objecte, hom es pregunta, de manera justa, si s'ha avançat prou en el camí d'integrar-lo en aquest entramat de la investigació. Cal no oblidar que, en darrera instància, un assaig clínic és un treball que, com d'altres, aporta un benefici i tant l'esforç com el resultat han de ser objecte de discussió oberta.

En el pròleg d'un llibre en què hi havia els principals treballs de Sir Austin Bradford Hill publicats entre el 1948 i el 1960, l'autor es manifestava orgullós que molts no fossin seus sinó que corresponguessin a estudis realitzats en cooperació amb altres. Referir-se novament a qui, des de molts punts de vista, és un dels homes més importants de l'assaig clínic, no és gratuït. Probablement tampoc no ho serà en anys a venir, però si tenim en



*El ensayo clínico como tarea cooperativa.*

compte que aquesta cita va tenir lloc quan amb prou feines havia passat un mes de la seva mort, la cita esdevé, a més a més, un homenatge obligat.

### **Temes tractats a la taula rodona**

A fi de reflectir la participació multidisciplinària dels diferents professionals en el desenvolupament de l'assaig clínic, es presentaren els temes que es detallen a continuació:

1. Papel del ayudante de investigación clínica en el desarrollo de un ensayo clínico. *J. Nieto.*
2. Contribución del diplomado de enfermería en los ensayos clínicos que se realizan en el hospital. *L. Castro, E. Molero.*
3. El servicio de farmacia en el ámbito de la investigación clínica de medicamentos en el hospital. *J.P. Ordovás, N.V. Jiménez Torres.*
4. La estadística en el ensayo clínico. *A. Pedromingo.*
5. El diplomado en enfermería en los ensayos de fase I. *B. Ugena.*

6. Monitorización de reacciones adversas en estudios de fase IV.  
*M.T. Martínez del Olmo.*
7. Normas de buena práctica clínica: papel de la unidad de garantía de calidad.  
*C. Espinosa, E. Gil.*
8. Comités éticos y ensayos clínicos. *M.V. Pacheco.*
9. Los ensayos clínicos desde el punto de vista de la dirección del hospital.  
*A. Moreno González.*
10. Los ensayos de fase I vistos por un voluntario sano. *P.M. Bajén.*
11. El paciente en un ensayo clínico. Resultados de una encuesta piloto. *J. Bigorra, A. Bartlett, F. Sagués, A. Costa, J. Torrent.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Bartlett, A., Serrano, M.A., Torrent, J. (Eds.). El ensayo clínico como tarea cooperativa. Monografías Dr. Antonio Esteve nº13, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1992.

## TENDENCIAS ACTUALES EN LA FARMACOTERAPIA DE LA ADICCIÓN A DROGAS Y MEDICAMENTOS

*C.A. Naranjo*

Claudio A. Naranjo es doctorà en medicina a la Universitat de Xile; allí i a la Universitat de Toronto féu els estudis de postgrau. Des del 1977 viu al Canadà i des del 1981 s'integrà a l'*Addiction Research Foundation* i a la Universitat de Toronto un any després. En l'època en què féu la conferència el Dr. Naranjo era cap del programa de Farmacologia Clínica de la fundació esmentada anteriorment i professor dels departaments de farmacologia i medicina de la Universitat de Toronto.

### Paraules clau

Addicció, alcohol, benzodiazepines, cocaïna, drogodependència, farmacodependència, intoxicació, nicotina, opioïdes, recaigudes, síndrome d'abstinència, tabac, tolerància.

### Resum

Segons les dades disponibles la prevenció de l'alcoholisme és del 5%-6% i aproximadament el 15% de la població adulta presenta problemes amb l'alcohol. D'altra banda, se sap que la prevalència del tabaquisme és superior, i que l'abús de substàncies com benzodiazepines, cocaïna, opioïdes o de molts fàrmacs, s'està generalitzant cada vegada més. Tot i que en general el seu estudi tant bàsic com clínic va ser molt limitat en el passat, sembla que cada vegada més es van creant noves línies d'investigació en aquests camps. Així doncs, s'han desenvolupat de manera important diverses àrees d'interès clínic sobre alcoholisme i drogodependència.

Es comentaren els principals tractaments farmacològics disponibles enfront dels problemes relacionats amb l'alcohol, com la intoxicació, la síndrome d'abstinència i la prevenció de recaigudes en l'addicció. També s'esmentaren els fàrmacs que s'usen per a reduir el consum d'alcohol i els tractaments de les complicacions hepàtiques i del sistema nerviós. El progrés assolit en aquest camp ha estat possible gràcies a la integració d'estratègies farmacològiques tant bàsiques com clíniques.

La dependència, la tolerància i la síndrome d'abstinència per nicotina foren també motiu de discussió. S'esmentaren els tractaments farmacològics que han assumit un paper



important en els programes terapèutics al costat dels plantejaments psicològics i de conducta.

D'altra banda, l'abús de cocaïna, substància emprada des de fa segles, ha crescut de manera preocupant durant els darrers anys. És un inhibidor de la recaptació de neurotransmissors, mecanisme responsable dels canvis en el comportament que n'ocasiona el consum. Es comentaren les possibilitats que hi havia davant del tractament de la intoxicació, l'abstinència, la prevenció de recaigudes i les principals complicacions mèdiques relacionades amb el seu ús. Pel que fa al dels opioides, se citaren els principals problemes derivats generalment del consum d'agonistes purs, morfina i heroïna. Els antagonistes opioides s'empenen en el tractament de la intoxicació per aquest grup de fàrmacs, com és el cas de la naloxona per via intravenosa. Els casos de síndrome d'abstinència, caracteritzats per ansietat, vòmits, dolor muscular, insomni i compulsió de consumir opioides, se solen tractar amb l'administració controlada de metadona, amb clonidina o amb buprenorfina. La metadona s'usa també en la prevenció de noves conductes addictives als opioides, tot i que per a blocar els receptors opioides s'utilitza la naltrexona per via oral. També es comentaren diversos aspectes sobre la dependència de les benzodiazepines, la intoxicació i la prevenció de recaigudes entre d'altres. Tot i que l'aparició d'abstinència rere la retirada d'un tractament amb benzodiazepines ha estat polemitzada, se n'ha pogut definir el quadre clínic característic. S'han determinat addicionalment els principals factors determinants d'aquest tipus de farmacodependència, com és la dosi diària de benzodiazepina, la durada del tractament i la farmacocinètica pròpia del principi actiu emprat. La simptomatologia de la síndrome d'abstinència ha de diferenciar-se de la reaparició de l'ansietat per enretirada del medicament. Amb la finalitat d'evitar aquests problemes es recomana de suprimir de manera progressiva la teràpia establerta amb benzodiazepines.

## Referència bibliogràfica de la conferència

Naranjo, C.A., Bremner, K.E. *Recent trends in the pharmacotherapy of drug dependence*. *Drugs of Today* 1991; 27: 479-495.

## **TOLERANCE TO RESPIRATORY ACTIONS OF SUFENTANIL: FUNCTIONAL TOLERANCE AND ROUTE-DEPENDENT DIFFERENTIAL TOLERANCE**

*J.F. Ayesta, J. Flórez*

### **Paraules clau**

Addicció, anestèsia, depressió respiratòria, opioides, sufentanil, tolerància, via administració.

### **Resum**

Els objectius d'aquest treball foren caracteritzar el desenvolupament de tolerància crònica per als efectes respiratoris del sufentanil en rates anestesiades i rates despertes, i analitzar la influència que la via d'administració dels opiacis pot exercir en l'evolució i l'expressió d'aquesta tolerància.

La tolerància es desenvolupà amb sufentanil subcutani infós durant 7 dies mitjançant minibombes osmòtiques, i s'avaluà amb la injecció aguda d'aquesta substància mentre es mantenia la infusió continuada. Quan es considerà que s'havia aconseguit la màxima depressió respiratòria, corba dosi-resposta desplaçada cap a la dreta, els índexs de tolerància foren de 7,3 per a les rates despertes i de 2,6 per a les anestesiades.

Quan es va administrar sufentanil de manera aguda per via intraventricular i intravenosa no s'observà cap desplaçament de les corbes, cosa que indicaria inexistència de tolerància. Tanmateix, es detectaren alguns signes de tolerància quan es van analitzar les àrees sota la corba dels efectes davant del temps: més ràpida i completa recuperació de la depressió i l'aplanament del pendent de resposta de la dosi-àrea sota la corba, fins i tot després de l'administració intraventricular i endovenosa.

Els resultats palesaren la necessitat de separar allò que s'entén per desenvolupament d'allò que és l'expressió de la tolerància. Les diferències en la tolerància es poden explicar si es considera l'expressió de la tolerància com un fenomen diferit. Addicionalment, la compensació funcional es presenta com un factor de tolerància i com un mecanisme responsable de l'aplanament de la corba dosi-resposta en subjectes amb tolerància.

## Referència bibliogràfica del treball premiat

Ayesta, F.J., Flórez, J. *Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance.* J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 371-378.

---

**Any 1992**

- Simposi internacional titulat *The pharmacology of cell differentiation*.
  - Taula rodona sobre *Terapéutica y calidad de vida*.
  - Conferència amb el títol *Farmacología de la memoria* impartida per I. Izquierdo.
-

## THE PHARMACOLOGY OF CELL DIFFERENTIATION

### Paraules clau

Anticancerosos, biologia molecular, càncer, cicle cel.lular, cultius cel.lulars, diferenciació cel.lular, genètica, investigació, leucèmia, neoplàsia, quimioteràpia antineoplàstica, vitamina D<sub>3</sub>.

### Introducció

Un dels paradigmes més interessants i potencialment vàlids en el camp de la farmacologia del càncer prové de l'evidència que les cèl.lules canceroses transformades per mitjà d'una allau d'esdeveniments genètico-moleculars irreversibles conserven encara prou informació per a un creixement, una evolució i una funció normals. Encara és més convincent l'evidència que agents químics relativament simples tenen la capacitat de restablir la diferenciació normal amb eliminació del creixement cel.lular alterat, i portar a canvis significatius en l'evolució natural de determinades patologies. Entre la hipòtesi i l'aplicació clínica de la diferenciació induïda com una estratègia farmacològica hi ha gran nombre de treballs sobre investigació bàsica orientats als sistemes de regulació i control del cicle cel.lular i de l'expressió gènica. Per tot això actualment són de gran interès tant els temes relacionats amb la investigació en aquestes àrees com els dirigits al desenvolupament de mètodes nous per al tractament del càncer.

Amb aquest objectiu aquest simposi s'estructurà d'antuvi amb una aproximació general a la farmacologia de la diferenciació cel.lular i va continuar després amb mecanismes més específics implicats en els sistemes intracel.lulars i intercel.lulars per a la producció de senyals de desenvolupament i creixement cel.lulars. S'analitzaren mecanismes intracel.lulars per a la regulació del creixement cel.lular, mecanismes de control de l'expressió gènica identificats en cèl.lules normals i alterades i finalment es comentaren exemples concrets que demostren l'aprofitament d'aquests descobriments per a la inducció de canvis neoplàstics.

### Temes tractats al simposi

Encara que a continuació es presenten de forma correlativa, les sessions se subdividiren en cinc blocs temàtics: mecanismes generals relacionats amb la transducció, factors de



R.A. Rifkind

creixement i receptors, mecanismes de control del cicle cel.lular i supressors tumorals, regulació de l'expressió gènica i, darrerament, agents inductors de la diferenciació cel.lular.

1. Signal transduction by the mitogenic phospholipid, lysophosphatidic acid. *W.H. Moolenaar, R.L. van der Bend, E.J. van Corven, K. Jalink, T. Eichholtz, W.J. van Blitterswijk.*
2. The roles of specific isoforms of protein kinase C (PKC) in growth control, oncogene-induced cell transformation and differentiation. *I.B. Weinstein, C. Borner, S. Nichols, Guadagno, K. O'Driscoll, A. Cacace, D. Fabbro.*
3. Role of Ras proteins in T cell activation. *J. Downward.*
4. TGF- $\beta$  and myogenesis: interference with cell cycle G<sub>1</sub> phase progression may lead to differentiation. *A. Zentella, J. Massagué.*
5. Role of MAP kinases in the control of cell proliferation. *G. Pagès, P. Lenormand, C. Sardet, S. Meloche, J. Pouyssegur.*
6. The erythropoietin receptor: structure, activation and tumorigenesis. *H.F. Lodish.*
7. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit: pleiotropic roles in cell growth, cell survival and cell migration - Insights from germline mutations. *P. Besmer, E.J. Huang, K. Manova, R. Duttlinger, R.F. Bachvarova.*

8. Switching genes on at the start of the yeast cell cycle. *S. Sockanathan, T. Moll, R. Siegmund, L. Dirick, C. Kock, K. Nasmyth.*
9. Mechanisms of action of p53. *Y. Barak, D. Ginsberg, D. Michael, N. Ragimov, E. Shaulian, E. Yonish-Rouach, A. Zauberman, Y. Aloni, M. Oren.*
10. The role of tumor suppressor genes in cancer and development. *L. Fiszler-Maliszewska, S.H. Friend.*
11. Effects of *myc* expression on mouse myoblast are reversed in mixed culture with normal cells. *M. Crescenzi, D. Crouch, F. Tatò.*
12. Id as a general negative regulator of the Helix-loop-Helix family of DNA-binding proteins. *R. Benezra.*
13. Molecular genetics of acute promyelocytic leukaemia: The t(15,17) translocation. *H. de Thé, C. Chomienne, L. Degos, A. Dejean.*
14. Retinoic acid and human teratocarcinoma differentiation. *J.M. Kurie, E. Dmitrovsky.*
15. Induced differentiation: molecular mechanism and therapeutic potential. *R.A. Rifkind, P.A. Marks.*
16. Vitamin D<sub>3</sub> analogs and hematopoiesis. *Y. Imai, P. Koefler.*
17. The design of differentiation therapies. *G.E. Francis.*
18. Synergism between differentiation agents: preclinical and clinical studies in myeloid leukaemia. *H.T. Hassan.*

## Referència bibliogràfica del simposi

Rifkind, R.A. (Ed.). The pharmacology of cell differentiation. Esteve Foundation Symposia Vol. 5, Excerpta Medica, Amsterdam 1993.

## TERAPÉUTICA Y CALIDAD DE VIDA

### Paraules clau

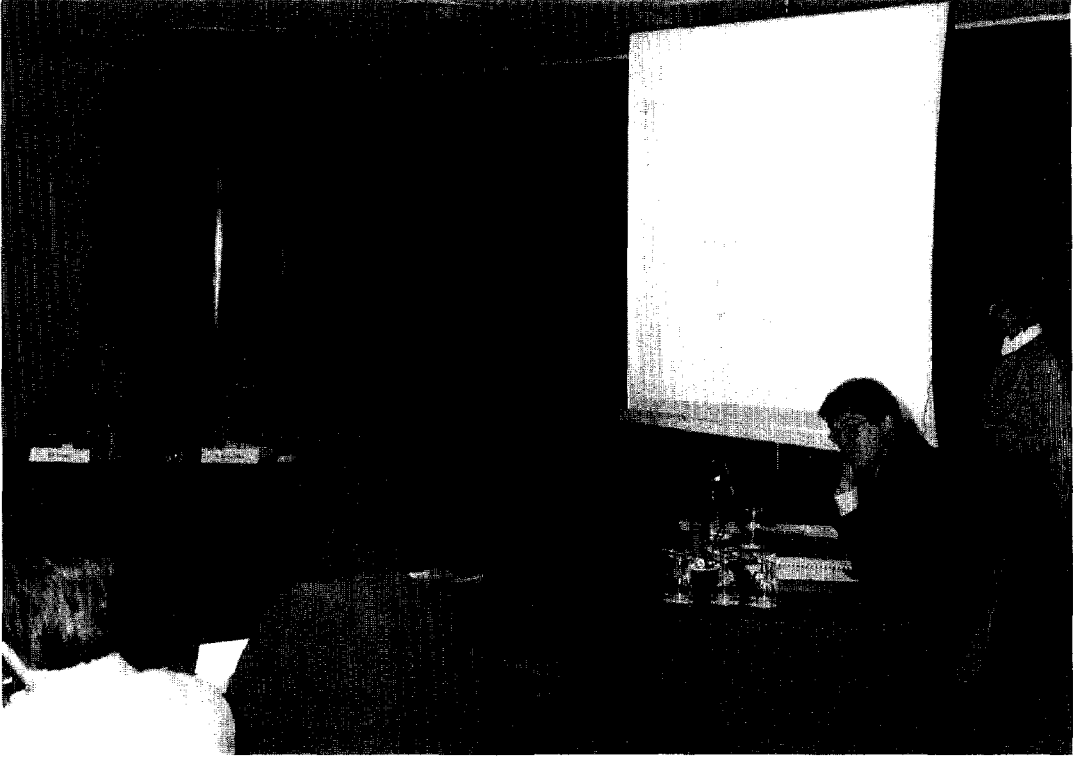
Analgèsics, aspectes econòmics, aturada cardiorespiratòria, dolor, farmacoeconomia, hipertensió arterial, malalties reumàtiques, metodologia, mètodes diagnòstic, mètodes valoració, patologia terminal, prevenció, qualitat de vida, SIDA, terapèutica.

### Introducció

La qualitat de vida dels malalts ha esdevingut un problema de salut pública. Millorar o no perjudicar la qualitat de vida és tan important com recuperar la salut, perquè ja no es pot parlar de salut si la vida ha perdut qualitat. El concepte és ple de dificultats, començant per la definició, pràcticament impossible. La qualitat de vida té molt a veure amb el benestar total de la persona, amb la màxima realització de les seves funcions i amb l'alleujament del dolor. Respon a la pretensió de "mesurar" els possibles efectes de la malaltia en la vida dels malalts. El problema és que ha de ser una mesura qualitativa i no merament quantitativa. Les temptatives per fixar uns criteris i uns mètodes mínimament precisos per a aquesta operació no són inútils, però sí clarament insuficients.

La història de la medicina demostra com en les societats avançades ha començat a tenir-se en compte l'impacte de les intervencions sanitàries sobre el benestar de les persones. Alhora, les polítiques sanitàries pròpies de l'estat han hagut de preocupar-se de controlar els costos dels serveis sanitaris. Quan no hi ha més remei que establir prioritats, l'atenció a la qualitat de vida del malalt és una dada imprescindible. Una dada nova que, sens dubte, ha determinat un gir important no només en la concepció de la salut sinó també de les diferents activitats terapèutiques i en la medicina en general. L'atenció a la qualitat de vida ha obligat a donar més importància a les accions preventives de foment de la salut. Ha forçat el metge a restablir la relació personal amb el malalt, a una consulta més freqüent i a reconèixer la necessària dimensió multidisciplinària de qualsevol dolença. A més de recórrer als especialistes de la malaltia, cal escoltar els psicòlegs, els farmacòlegs, els epidemiòlegs i les infermeres. Tots poden contribuir, i han de fer-ho, a millorar la qualitat de vida del pacient i, sobretot, ocupar-se de la qualitat de vida significa incorporar necessàriament les percepcions del malalt, ja que són ells els qui, més bé que ningú, saben què és per a cada un una vida de qualitat. És possible que no hi hagi una altra vivència més subjectiva que la del sofriment.





*Terapèutica y calidad de vida.*

Les ponències recollides en aquesta monografia contribueixen, sens dubte, cada una des de la seva especialitat a fer palesa la quantitat de dificultats que comporta el criteri i la valoració de la qualitat de vida d'un malalt. El desenvolupament científic i la incorporació creixent de la tècnica de les pràctiques terapèutiques són armes de doble tall que poden contribuir tant a fer del progrés de la medicina un progrés total com a desenvolupar formes de vida cada vegada més inhumanes. Després de la lectura de les ponències i del debat que provocaren, es pot deduir que potser no és tan important que la qualitat de vida o la salut siguin conceptes confusos. Si no ho fossin, la seva consideració seria més trivial, no tindrien la importància que se'ls dona.

### **Temes tractats a la taula rodona**

Van ser onze les presentacions que es desenvoluparen durant la taula rodona, i amb els conferenciantes que les exposaren, queden detallades a continuació:

1. La introducció del concepte de qualitat de vida en terapèutica. *J.L. Fresquet.*
2. Medició de la qualitat de vida. *X. Carné.*

3. La cuantificación del valor económico de la calidad de vida. *J. Rovira, X. Badía.*
4. Contribución de los tratamientos sintomáticos a la calidad de vida cotidiana. *J. Costa.*
5. Contribución de los analgésicos a la calidad de vida del enfermo terminal. *J. Roca.*
6. Calidad de vida y procesos crónicos: el caso de las enfermedades reumáticas. *Y. Breysse.*
7. Calidad de vida en las enfermedades crónicas: el caso de la hipertensión arterial. *J. Closas.*
8. SIDA y calidad de vida. *B. Clotet.*
9. Calidad de vida y terapéutica instrumental. *P. Ugarte.*
10. El dilema del paro cardiorrespiratorio. *R. Estopà.*
11. Medidas de prevención o terapéuticas: influencia sobre la calidad de vida. *A. Segura.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Camps, M.V., Pérez Oliva, M. (Eds.). Terapéutica y calidad de vida. Monografías Dr. Antonio Esteve nº14, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1993.

## FARMACOLOGÍA DE LA MEMORIA

I. Izquierdo

El Dr. Ivan Izquierdo és catedràtic de neuroquímica i cap del Centre de Memòria de la *Universidad Federal de Río Grande do Sul* a Porto Alegre i professor de la *Universidad de Buenos Aires*. Va néixer a l'Argentina i es doctorà en medicina en aquesta universitat. L'any 1973 abans de traslladar-se al Brasil, treballà de catedràtic de farmacologia a la *Universidad de Córdoba*, a l'Argentina.

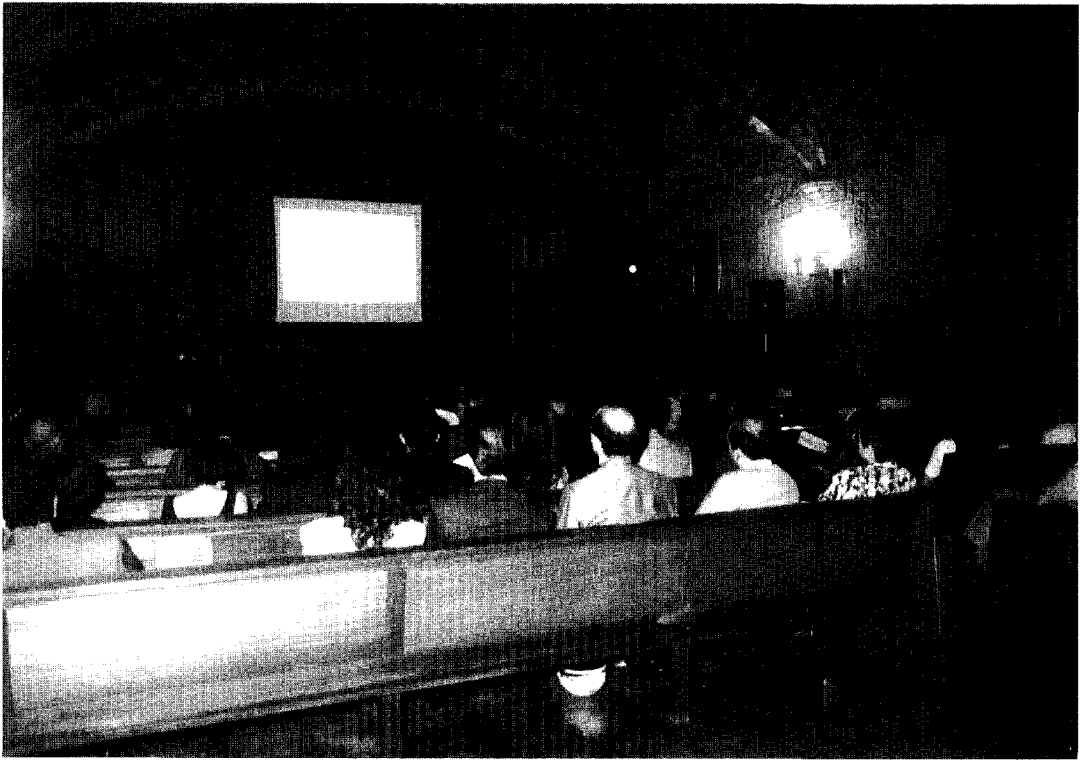
### Paraules clau

Ansietat, benzodiazepines, circumvolució parahipocàmpica, consolidació, farmacologia, malaltia d'Alzheimer, memòria, neurotransmissors, potenciació llarg termini, receptors, sistema límbic.

### Resum

La consolidació de la memòria es controla per processos mitjançant receptors similars que es troben a l'amígdala, el septum mig i l'hipocamp. En aquestes regions el procés de consolidació exigeix l'activació de la seqüència dels receptors glutaminèrgics excitadors NMDA i AMPA, i la dels receptors GABA<sub>a</sub>, que fan contràriament un paper inhibitor. Això suggereix de manera palesa que la potenciació a llarg termini -*long term potentiation (LTP)*- de les sinapsis actives tant durant les experiències d'aprenentatge com després en permet la consolidació. En aquestes regions, intervenen adrenoceptors  $\beta$  i receptors colinèrgics muscarínics, amb funció potenciadora i, addicionalment, els adrenoceptors  $\beta$  modulen també l'activitat gabèrgica. Els receptors GABA<sub>a</sub> són modulats per benzodiazepines o molècules similars, alliberades en funció del grau d'ansietat o d'estrès inherent a cada tipus d'experiència apresada. El funcionament del complex benzoniazepina/GABA<sub>a</sub> podria explicar la peculiar labilitat que caracteritza els processos de consolidació. L'amígdala, el septum mig i l'hipocamp regulen diferents tipus de memòria i/o dels seus diferents components.

La regió o àrea entorinal, denominada també circumvolució parahipocàmpica, a través de mecanismes que exigeixen la integritat dels receptors NMDA i que són inhibits pels GABA<sub>a</sub>, intervé en els processos de memòria postentrenament (*post-training memory*) uns minuts després de les altres regions límbiques. El paper de la circumvolució parahipocàmpi-



Conferència d'I. Izquierdo.

ca es basa a integrar de manera consecutiva la memòria adquirida, cosa que explicaria la greu afectació de la memòria que s'observa en pacients amb lesions en aquesta estructura, com és el cas dels pacients que tenen la malaltia d'Alzheimer.

El paper de la circumvolució parahipocàmica sembla que depèn de la LTP que es desenvolupa després de l'entrenament en l'amígdala, l'hipocamp i el septum mig. Els fàrmacs que augmenten la transmissió glutaminèrgica i/o prevenen el desenvolupament de lesions corticals podrien ser útils en el tractament de la malaltia d'Alzheimer i en altres alteracions de la memòria.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Izquierdo, I., Medina, J.H. *Neurotransmitter mechanisms in memory consolidation*. *Drugs of Today* 1992; 28: 421-429.

---

**Any 1993**

- Taules rodones amb els títols:
    - *Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica.*
    - *El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica.*
  - Conferència sobre *Possibilités du traitement du SIDA à l'heure actuelle* presentada per C. Katlama.
  - III Premi d'Investigació al treball *Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by D<sub>1</sub> dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism.*
-

## INVESTIGACIÓN SOBRE CÁNCER EN ESPAÑA: DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA CLÍNICA

### Paraules clau

Anticossos monoclonals, assaig clínic, biologia molecular, càncer, citostàtics, diferenciació cel.lular, epidemiologia, farmacologia, immunologia, investigació, investigació pre-clínica, marcadors tumorals, models experimentals, mutacions, oncogens, quimioteràpia, resistències, tumors pancreàtics.

### Introducció

Aquesta reunió es dugué a terme amb el propòsit de congregar especialistes, de formació diversa, que treballen en aquest país en diversos camps relacionats amb el càncer. Tots presentaren treballs acabats del tot o gairebé en un laboratori o un centre espanyol. L'objectiu primordial d'aquesta taula rodona fou assolir una visió panoràmica del tipus d'investigació oncològica que actualment es fa a Espanya. Igual que en altres reunions semblants patrocinades abans, es va intentar que hi concorreguessin especialistes arribats de diverses ciutats i centres i, en la mesura que fos possible, evitar repetir procedències properes. Per aquesta simple raó no hi van ser tots aquells qui en aquest país investiguen sobre el càncer. Una reunió que els inclogués tots s'allunyava clarament de les finalitats dels organitzadors.

El tema proposat enllaçava amb una conferència titulada *From Bench to Bedside* feta a San Francisco per Michael Bishop, premi Nobel de Medicina el 1989 pels seus treballs dirigits al descobriment dels oncogens. Bishop descrivia amb rigor però també en clau d'humor els grans avantatges que es deriven de la col.laboració entre la investigació bàsica i la clínica. D'una banda, la investigació bàsica permet de descobrir els mecanismes subjacents a la transformació neoplàstica i caracteritza els factors que controlen el creixement tumoral. D'una altra, la investigació clínica completa el cicle en introduir nous mètodes de diagnòstic i valorar l'eficàcia de noves alternatives terapèutiques. L'acostament entre ambdós aspectes de la investigació oncològica es dona de manera natural a l'hospital, en el cas que estigui dotat dels corresponents laboratoris i del personal dedicat a la investigació bàsica. La Fundació Dr. Esteve ha pretès donar suport a aquesta col.laboració reunint especialistes de totes dues disciplines en un fòrum únic de discussió.

Els temes tractats pels participants van abastar una gamma àmplia de facetes: epidemiologia, mecanismes intracel·lulars de la proliferació cel·lular, aplicacions de la biologia molecular al diagnòstic clínic, models experimentals, diferenciació cel·lular i càncer, resposta immune, generació d'anticossos monoclonals, avaluació pre-clínica de citostàtics, nous marcadors tumorals, resistència a la quimioteràpia, teràpia gènica i, finalment, desenvolupament d'un assaig clínic multicèntric. La qualitat dels treballs presentats fou elevada. La discussió durant les sessions i en els intermedis permeté que investigadors bàsics i clínics poguessin intercanviar coneixements i establir les bases per a col·laboracions futures.

El finançament de la investigació oncològica a Espanya ha millorat substancialment en els darrers anys. Se n'han encarregat fonamentalment tres agències estatals: el *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social*, la *Dirección General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Educación y Ciencia* i la *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología*, aquesta darrera a través del *Plan Nacional de I+D*. També han col·laborat, però no tant, diverses organitzacions no governamentals com la *Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer*. Tots aquests ajuts han estat fonamentals perquè diferents grups, distribuïts per tot l'estat, hagin pogut iniciar programes d'investigació contra el càncer.

En un moment de recessió econòmica, en què la continuïtat de la inversió en I+D s'ha de mantenir, aquesta reunió és un bon exemple de com la iniciativa privada pot estimular l'activitat investigadora i pot arribar allà on el sector públic no ho fa.

## **Temes tractats a la taula rodona**

Els dotze temes que es tractaren a la taula rodona s'enumeren a continuació amb el nom dels autors que els van presentar:

1. Epidemiología del cáncer colorrectal en Mallorca (1982-1992). A. Obrador y Grupo de Trabajo sobre el Cáncer Colorrectal en Mallorca.
2. Activación diferencial de la fosfolipasa D en la regulación del crecimiento celular normal o tras la transformación por oncogenes *ras*. A. Cuadrado, A. Carnero, J.C. Lacal.
3. Utilidad diagnóstica de la detección de mutaciones en el gen c-K-ras en masas pancreáticas. A. Villanueva, G. Reyes, M. Cuatrecasas, E. Musulén, J. Balart, E. Lerma, A. Farré, F. Lluís, G. Capellá.
4. Modelos experimentales de cáncer: utilidad en el estudio de marcadores de diferenciación celular en la progresión tumoral. A. Cano, M. Gómez, P. Navarro, C. Caulín, C. Gamallo, M. Quintanilla.
5. Diferenciación celular y oncogenes. J. León Serrano.
6. Respuesta inmune y cáncer. F. Garrido.
7. Evaluación preclínica de fármacos antineoplásicos. M.P. Rivera.
8. Desarrollo de anticuerpos monoclonales. O. Massó, A. Carceller, J. Adán, E. Rosell, F. Blasco, F. Mitjans, J. Piulats.

9. Proteína fetoacinar pancreática: una herramienta útil en el estudio del cáncer de páncreas. *A. Mazo, F. Langa.*
10. Resistencia a la quimioterapia: mecanismos y vías de modulación. *A. Cervantes.*
11. Manipulación genética en oncología. *J. Vicente.*
12. Ensayos clínicos cooperativos en oncología: la experiencia del grupo PETHEMA. *J. Estapé.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Capellá, G., Hernández Bronchud, M., Lluís, F. (Eds.). Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº15, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.



## EL TRATAMIENTO DEL DOLOR: DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

### Paraules clau

Analgesia, canals iònics, dolor, dolor crònic, models experimentals, morfina, neurotransmissors.

### Introducció

Una de les paradoxes més notables de la medicina moderna és la importància que es dona al tractament curatiu i el desinterès que s'ha prestat a minvar els símptomes que acompanyen la malaltia. Aquesta contradicció és especialment inhumana quan el dolor és la situació clínica abandonada. Freqüentment, un tractament insuficient comporta sofriment innecessari, fet incompatible amb el nostre deure com a metges i la nostra caritat com a humans. Hi han contribuït, plegats, factors socials (massa por de l'ús de la morfina), religiosos (exaltació del sofriment) i personals (assumpció del dolor com un aspecte inseparable de la malaltia).

Amb els coneixements actuals, el dolor no pot considerar-se com una entitat clínica única i diverses consideracions etiològiques, fisiopatològiques i clíniques permeten d'establir-ne la potencial resposta al tractament. Així doncs, des del punt de vista terapèutic, el dolor es pot classificar en dos grups: el primer inclou les situacions en què pot alleugerir-se amb els tractaments disponibles i el segon, aquells quadres clínics en què no minva malgrat els esforços per aconseguir-ho. Amb una lògica raonable, l'ignorant en medicina conclouria que el primer no representa un problema mèdic, mentre que el segon hauria de concentrar tots els seus esforços a canviar la situació. No és així, desgraciadament. Nombrosos pacients són intervinguts quirúrgicament cada dia i molts altres pateixen processos neoplàstics. En ambdós casos, tenim fàrmacs útils des de fa molt de temps que, tanmateix, no són usats com caldria per moltes raons. La més important no és, tal i com s'ha anat creient, la manca de coneixements sinó més aviat l'actitud negativa davant l'ús d'analgèsics per part de metges, infermeres, autoritats sanitàries i, fins i tot, dels mateixos pacients i llurs famílies. El canvi de tal situació requereix una actuació decidida dels professionals sanitaris.

Els dolors de tractament ineficaç representen un problema molt més complex. Quan els analgèsics tradicionals són insuficients, els metges inicien una llarga circumnavegació d'assaig-error en recerca d'un tractament que pugui calmar el malalt. Mancats del coneixement

ment fisiopatològic, al tractament no li queda més remei que orientar-se a un empirisme acientífic més del segle passat que del proper segle XXI. Sortir d'aquest estat de penombra intel·lectual no pot fer-se més que amb la investigació.

És una opinió unànime que la investigació pot contribuir de manera decisiva a la solució dels problemes mèdics. En el camp de l'algologia hi ha la sensació que no s'ha avançat com hauria calgut. Per exemple, els analgèsics de referència continuen sent la morfina i l'àcid acetilsalicílic, ambdós sintetitzats el segle passat. Les tècniques de blocatge nerviós, element substancial de la teràpia antiàlgica, foren emprades per primera vegada per Halsted fa més de cent anys. Per què l'algologia no ha progressat al mateix ritme que altres disciplines biomèdiques? Possiblement la causa més important és la manca de coneixements sobre els mecanismes fisiopatològics implicats en els diferents tipus de dolor. Aquest fet dificulta molt l'expansió i el creixement d'una terapèutica científica basada en aquest coneixement i deixa a mans de l'atzar el descobriment de nous fàrmacs o estratègies de tractament. Per això, la investigació sobre el procés d'activació dels nociceptors, el mecanisme de transmissió dels estímuls i la seva modulació per interaccions cel·lulars, agents físics o químics han de constituir l'objectiu de qualsevol grup que treballi en el tema. Sorprèn, però, la falta de comunicació que hi ha entre els científics que fan investigació bàsica i els que pretenen respondre als dilemes clínics mitjançant l'assistència dels malalts afectats de dolor. Aquesta col·laboració és indispensable perquè la investigació bàsica s'orienti a solucionar els problemes clínics i els metges assistencials apliquin amb rapidesa els descobriments de laboratori.

Fa una mica més de vint anys, la creació de la *International Association for the Study of Pain (IASP)* va permetre de reduir notablement aquesta separació. En aquest país, la relació entre investigadors bàsics i clínics en el camp del dolor té molta menys tradició. El capítol espanyol de la IASP, la *Sociedad Española del Dolor*, té tot just quatre anys i aquesta joventud no li ha permès encara consolidar les relacions entre investigadors dels dos camps. Per això, qualsevol activitat que permeti adoptar un llenguatge comú que faciliti la comprensió i la col·laboració a desvetllar els problemes que interessin els uns i els altres ha de ser per força ben acollida. La monografia publicada és el resultat d'una trobada que reuní científics bàsics, investigadors clínics i metges assistencials que, des de fa anys, dediquen els seus esforços al problema del dolor. Els seus objectius principals eren crear un pont que facilités el diàleg, escurcés les diferències conceptuals entre els uns i els altres, i establís un intercanvi franc de coneixements i opinions sobre els temes proposats. Llegir-ho permetrà jutjar si la reunió assolí aquests resultats.

## **Temes tractats a la taula rodona**

En aquesta taula rodona es van presentar un total de 12 temes que es van discutir entre els ponents i els assistents a la sessió. Els temes i els seus autors s'esmenten a continuació:

1. El dolor como problema asistencial. *J.E. Baños, F. Bosch.*
2. Avances en el conocimiento de la fisiopatología del dolor. *F. Cerveró.*

3. Valor predictivo de los modelos experimentales en el dolor crónico. *J.M. González Darder.*
4. ¿Dolor idiopático o dolor psicógeno? *J. de Pablo Rabassó.*
5. Monoaminas espinales y dolor neuropático. *M. Feria.*
6. Analgesia y flujos iónicos cerebrales. *J.M. Baeyens, M. Ocaña, L.I. Robles.*
7. Metabolitos de la morfina y actividad analgésica. *C.C. Faura Giner.*
8. Bases fisiológicas de los analgésicos no convencionales. *M.M. Puig de Conías.*
9. Beneficios y riesgos de la analgesia. *J. Flórez.*
10. El problema del dolor postoperatorio. *R. Carlos.*
11. El problema del dolor crónico. *F. Vidal López, J.L. Aguilar Sánchez.*
12. Analgesia en pediatría: una asignatura pendiente. *J. Marco Valls, E. Hansen Ferrer.*

### **Referència bibliogràfica de la taula rodona**

Carlos, R., Baños, J.E. (Eds.). El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica. Monografía Dr. Antonio Esteve nº16, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.

## POSSIBILITÉS DU TRAITEMENT DU SIDA À L'HEURE ACTUELLE

C. Katlama

La Dra. Christine Katlama es graduà a la Facultat de Medicina de París el 1973 i obtingué el doctorat amb un treball sobre la toxoplasmosi cerebral en estats d'immunosupressió. Els darrers deu anys els ha dedicat a la investigació clínica de la SIDA en el Departament de Malalties Infeccioses i Medicina Tropical de l'*Hôpital Pitié-Salpêtrière* a París.

### Paraules clau

Antivírics, associació medicaments, didanosina, dideoxicitidina, estavudina, HIV, resistències, SIDA, zidovudina.

### Resum

La SIDA ha atès tanta importància, després de poc més de deu anys de la descripció del primer cas, que es considera la malaltia dels temps moderns. Actualment es calcula que més d'11 milions de persones romanen infectades amb el virus de la immunodeficiència adquirida (VIH) i es preveu que, si en continua la progressió fins l'any 2000, aquesta xifra podria multiplicar-se per 3 o per 4. L'objectiu d'aquesta conferència fou presentar una revisió actualitzada de les disponibilitats terapèutiques enfront de la infecció del VIH.

La zidovudina (AZT) es va introduir com a primer fàrmac inhibidor de l'ADN polimerasa. Malgrat la seva gran eficàcia encara hi ha actualment força dubtes en el seu ús. Aquest fàrmac no actua directament sobre el virus sinó que interfereix l'extensió de la infecció cap a les cèl·lules sanes. En aquesta conferència es revisaren els principals assaigs clínics realitzats amb AZT. Un altre dels fets observats amb l'ús d'aquest fàrmac és la reducció progressiva de la seva eficàcia clínica en tractaments a llarg termini. Això sembla que és a causa de l'aparició de resistències que depenen de l'estat evolutiu de la patologia en el moment d'iniciar-se la teràpia. Aquest inconvenient podria justificar la utilització de l'associació de medicaments per al tractament de la SIDA. Un altre fàrmac inhibidor de la transcripció inversa i segon antiretrovirus comercialitzat és la didanosina (DDI). Igual que els altres compostos del grup la seva eficàcia també és transitòria. Entre altres nucleòsids assajats es comentaren la zalcitabina o dideoxicitidina (ddC) i l'estavudina (D4T).



C. Katlama

Un altre dels grups farmacològics disponibles per al tractament de la SIDA el constitueixen els anomenats inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa. Són inhibidors no competitiu d'aquest enzim que es fixen directament al complex enzimàtic cel·lular i inhibeixen la polimerització de l'ADN. Són d'acció ràpida, malgrat que desenvolupen resistències al cap de poques setmanes de tractament. Actualment s'avalua l'ús de l'associació d'aquests fàrmacs a l'AZT o a la DDI, davant dels quals s'observa un efecte sinèrgic.

El darrer grup de substàncies comentat de manera exhaustiva fou el dels anomenats inhibidors de la proteasa. Aquest enzim exerceix un paper clau en la funció infectiva del VIH, que en ser inhibida produeix virions sense capacitat patògena. L'elecció de les associacions de fàrmacs per al tractament de la SIDA es fa en funció de les diferents fases evolutives en què es troba el cicle de replicació del virus. Tot i que no es té encara gaire informació al respecte, els resultats preliminars són, si més no, esperançadors. La majoria d'associacions permeten de mantenir o augmentar l'eficàcia del tractament amb menys efectes tòxics que la monoteràpia. S'esmentà també l'existència d'altres tractaments farmacològics emprats en la SIDA, com els inhibidors del gen TAT, oligonucleòtics i ribosomes, així com possibles immunoteràpies que s'estan estudiant actualment.

Es preveu que els tractaments del futur es basaran en l'ús d'associacions en estats precoços de la infecció, de manera simultània o seqüencial, i amb una orientació individua-

litzada per a cada pacient. Aquesta personalització del tractament es fonamentarà en la història natural de la infecció, la seva virulència, la taxa de limfòcits i els tractaments concomitants, la toxicitat potencial i el cost dels medicaments antiretrovírics. Paral·lelament al progrés farmacològic es requereix més coneixement de la fisiopatologia de la malaltia. Cal considerar també, en el camp farmacològic, l'evolució experimentada en la profilaxi. Es perfila actualment encara un camí llarg en el camp de la terapèutica enfront de la SIDA, tot i que els darrers anys transcorreguts han aportat com a mínim certes esperances que es van reflectint en millores lleugeres de la qualitat de vida dels pacients.

### **Referència bibliogràfica de la conferència**

Katlama, C. *Therapeutic management of HIV infection: present status and future perspectives*. *Drugs of Today* 1993; 29: 569-576.

## ACTIVATION OF FACILITATION CALCIUM CHANNELS IN CHROMAFFIN CELLS BY D<sub>1</sub> DOPAMINE RECEPTORS THROUGH A cAMP/PROTEIN KINASE A-DEPENDENT MECHANISM

*C.R. Artalejo, M.A. Ariano, R.L. Perlman, A.P. Fox*

### Paraules clau

AMP cíclic, apomorfin, canals calci, catecolamines, cèl.lules cromafíniques, dihidropiridines, dopamina, glàndula adrenal, nisoldipina, receptors dopamínics.

### Resum

El canal facilitat de la cèl.lula cromafínica constitueix un nou tipus de canal de calci diferent del responsable del corrent estàndar de calci. Aquest canal està silent en condicions basals tot i que pot activar-se per estimulació repetitiva dins dels rangs considerats fisiològics. Hom creu que aquests corrents podrien exercir un paper crucial en l'estimulació de la secreció ràpida de catecolamines en resposta del perill o de l'estrès. Hom ha observat també que aquest canal pot ser activat amb dopamina, secretada per la mateixa cèl.lula i per AMP cíclic. El reclutament dels canals facilitats de calci per part de la dopamina podria constituir la base d'un mecanisme de retroalimentació positiva per a la segregació de catecolamines, i establiria un sistema important de regulació de la secreció de la cèl.lula cromafínica.

La dopamina, com a neurotransmissor intermediari en la biosíntesi de noradrenalina i adrenalina, és secretada per les cèl.lules amb ambdues catecolamines. Els receptors dopamínics de la cèl.lula cromafínica poden ser estimulats alternativament per la dopamina plàsmica. Si aquesta dopamina activa els receptors D<sub>1</sub>, la unió de l'agonista al seu receptor determina que les unitats alfa i beta de la proteïna G (G<sub>s</sub>) se separin. D'aquesta manera la subunitat alfa d'aquesta proteïna G<sub>s</sub> estimula l'enzim adenilat ciclase, que catalitza la conversió d'ATP en AMP cíclic i PP<sub>i</sub>. Normalment la proteïnasa A roman a les cèl.lules en la seva forma inactiva, és a dir, dues subunitats reguladores, formant un complex inactiu. Però en presència d'AMP cíclic la subunitat catalítica queda lliure i esdevé activa. La subunitat catalítica activada de la proteïnasa A en presència d'ATP podria fosforilar el canal facilitat o alguna proteïna reguladora que hi fos associada. Aquesta fosforilació porta a un increment de la probabilitat d'obertura del canal. Part de la importància del treball rau en

la demostració que l'obertura de canals pot ser modulada per mitjà de l'estimulació de la cèl.lula amb neurotransmissors. Atès que la modulació de canals de calci amb neurotransmissors és un element important en el control fisiològic de les diferents funcions realitzades en el sistema cardío-vascular, l'endocrí i el sistema nerviós, aquests descobriments podrien transformar l'estudi de l'obertura de canals en un fet de gran interès tant fisiològic com farmacològic.

### **Referència bibliogràfica del treball premiat**

Artalejo, C.R., Ariano, M.A., Perlman, R.L., Fox, A.P. *Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by D<sub>1</sub> dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism.* Nature 1990; 348: 239-242.



# **PUBLICACIONES**

---

En aquest apartat s'inclouen totes les publicacions relacionades directament o indirectament amb les diferents activitats de la Fundació Dr. Antoni Esteve. S'hi especifica, per tant, l'edició de llibres amb el contingut dels diversos simposis, de monografies derivades de les taules rodones i d'articles publicats després de la presentació de les conferències de la Fundació en què se'n resumia el contingut. Finalment, també s'hi han inclòs les publicacions que van ser motiu dels tres premis d'investigació concedits durant aquests anys.

A l'apartat *Esquema de les activitats del present llibre* s'hi inclogué una taula resum del nombre d'activitats on s'especificaren les publicacions generades directament per la Fundació. En total se'n citaren 21, cinc de les quals corresponien a edicions de llibres i 16 a monografies. El primer dels llibres l'edità Praeger i la resta Excerpta Medica. Edicions Doyma S.A. es responsabilitzà de la impressió de les 16 monografies que s'havien generat, 14 de les quals corresponien a taules rodones, una com a glossari terminològic (nº 4) i una altra com a resum del simposi sobre periodisme científic (nº 12). Com s'ha esmentat, també se citen les referències dels articles relacionats amb altres activitats científiques de la Fundació Dr. Antoni Esteve, que s'han publicat a la *Revista de Farmacologia Clínica y Experimental* i a la revista *Drugs of Today*. Els premis d'investigació foren concedits a treballs amb participació de científics espanyols, publicats en revistes de prestigi reconegut com *British Journal of Pharmacology*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* i *Nature*.

Per tal de facilitar l'accés a totes aquestes referències bibliogràfiques, hom ha procedit a la seva classificació de dues maneres diferents. La primera ha seguit un ordre cronològic dins de tres grans subapartats: edició de llibres, edició de monografies i publicació d'articles. En segon lloc hom ha confeccionat el llistat per ordre alfabètic segons el primer dels autors.

## ÍNDIX DE PUBLICACIONES

### Llibres

Reidenberg, M.M., Erill, S. (Eds.). Drug-protein binding. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series Vol. 6, Esteve Foundation Symposium I. Praeger, New York 1986.

Plaa, G.L., du Souich, P., Erill, S. (Eds.). Interactions between drugs and chemicals in industrial societies. Esteve Foundation Symposia Vol. 2, Excerpta Medica, Amsterdam 1987.

Lasagna, L., Erill, S., Naranjo, C.A. (Eds.). Dose-response relationships in clinical pharmacology. Esteve Foundation Symposia Vol. 3, Excerpta Medica, Amsterdam 1989.

Reidenberg, M.M. (Ed.). The clinical pharmacology of biotechnology products. Esteve Foundation Symposia Vol. 4, Excerpta Medica, Amsterdam 1991.

Rifkind, R.A. (Ed.). The pharmacology of cell differentiation. Esteve Foundation Symposia Vol. 5, Excerpta Medica, Amsterdam 1993.

### Monografies

Erill, S., Estapé, J. (Eds.). El hospital de día y su repercusión en terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº1, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1985.

Verges, G., Carbó, L. (Eds.). Problemas que se plantean en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*. Monografías Dr. Antonio Esteve nº2, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1986.

Erill, S., Camprubí, P. (Eds.). Contribución del biólogo a la farmacología en España. Monografías Dr. Antonio Esteve nº3, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

Laurence, D.R., Shaw, I.C. (Eds.). Un glosario para farmacólogos. Monografías Dr. Antonio Esteve nº4, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

García Sevilla, J.A. (Ed.). Aspectos biológicos de los síndromes depresivos. Monografías Dr. Antonio Esteve nº5, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

Munné, P. (Ed.). Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Monografías Dr. Antonio Esteve nº6, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

Erill, S., Castell, J.V. (Eds.). Investigación básica y medicina clínica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº7, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

Badia, A., Domínguez-Gil, A., Garzón, J. (Eds.). Tratamiento de datos en farmacología. Monografías Dr. Antonio Esteve nº8, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

Matías-Guiu, J., Bigorra, J. (Eds.). Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. Monografías Dr. Antonio Esteve nº9, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

González-Duarte, R. (Ed.). Biotecnología de aplicación farmacéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº10, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

García Alonso, F., Bakke, O.M. (Eds.). Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve nº11, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

Erill, S. (Ed.). Periodismo científico. Monografías Dr. Antonio Esteve nº12, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

Bartlett, A., Serrano, M.A., Torrent, J. (Ed.). El ensayo clínico como tarea cooperativa. Monografías Dr. Antonio Esteve nº13, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1992.

Camps, M.V., Pérez Oliva, M. (Eds.). Terapéutica y calidad de vida. Monografías Dr. Antonio Esteve nº14, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1993.

Capellá, G., Hernández Bronchud, M., Lluís, F. (Eds.). Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº15, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.

Carlos, R., Baños, J.E. (Eds.). El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº16, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.

## Articles

Lasagna, L. *The pharmaceutical revolution forty years later*. Rev Farmacol Clin Exp 1984; 1: 157-161.

Gibaldi, M. *The changing scene of pharmaceutical sciences*. Rev Farmacol Clin Exp 1985; 2: 367-372.

Munro, I. *Medical journals and drugs, old and new*. Rev Farmacol Clin Exp 1986; 3: 311-316.

García-Sevilla, J.A., Zubieta, J.K. *Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens.* Br J Pharmacol 1986; 89: 673-683.

Cuatrecasas, P. *Perspectives in medicine - therapeutic opportunities.* Rev Farmacol Clin Exp 1987; 4: 125-128.

Darby, G. *Prospects for the therapy of HIV.* Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 177-184.

Grande, F. *Nutrientes y fármacos.* Rev Farmacol Clin Exp 1988; 5: 349-361.

Stjernswärd, J. *Priorities and strategies in the control and management of cancer.* Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 57-59.

Ayesta, F.J., Flórez, J. *Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance.* J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 371-377.

Artalejo, C.R., Ariano, M.A., Perlman, R.L., Fox, A.P. *Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by  $D_1$  dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism.* Nature 1990; 348: 239-242.

Naranjo, C.A., Bremner, K.E. *Recent trends in the pharmacotherapy of drug dependence.* Drugs of Today 1991; 27: 479-495.

Izquierdo, I., Medina, J.H. *Neurotransmitter mechanisms in memory consolidation.* Drugs of Today 1992; 28: 421-429.

Katlama, C. *Therapeutic management of HIV infection: present status and future perspectives.* Drugs of Today 1993; 29: 569-576.

## ÍNDIX D'AUTORS

Artalejo, C.R., Ariano, M.A., Perlman, R.L., Fox, A.P. *Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by D<sub>1</sub> dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism.* Nature 1990; 348:239-342.

Ayesta, F.J., Flórez, J. *Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance.* J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 371-378.

Badia, A., Domínguez-Gil, A., Garzón, J. (Eds.). *Tratamiento de datos en farmacología.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº8, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

Bartlett, A., Serrano, M.A., Torrent, J. (Eds.). *El ensayo clínico como tarea cooperativa.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº13, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1992.

Camps, M.V., Pérez Oliva, M. (Eds.). *Terapéutica y calidad de vida.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº14, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1993.

Capellá, G., Hernández Bronchud, M., Lluís, F. (Eds.). *Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº15, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.

Carlos, R., Baños, J.E. (Eds.). *El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº16, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1994.

Cuatrecasas, P. *Perspectives in medicine - therapeutic opportunities.* Rev Farmacol Clin Exp 1987; 4: 125-128.

Darby, G. *Prospects for the therapy of HIV.* Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 177-184.

Erill, S. (Ed.). *Periodismo científico.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº12, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

Erill, S., Camprubí, P. (Eds.). *Contribución del biólogo a la farmacología en España.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº3, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

Erill, S., Castell, J.V. (Eds.). *Investigación básica y medicina clínica.* Monografías Dr. Antonio Esteve nº7, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

Erill, S., Estapé, J. (Eds.). El hospital de día y su repercusión en terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº1, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1985.

García Alonso, F., Bakke, O.M. (Eds.). Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve nº11, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

García Sevilla, J.A. (Ed.). Aspectos biológicos de los síndromes depresivos. Monografías Dr. Antonio Esteve nº5, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

García-Sevilla, J.A., Zubieta, J.K. *Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens.* Br J Pharmacol 1986; 89: 673-683.

Gibaldi, M. *The changing scene of pharmaceutical sciences.* Rev Farmacol Clin Exp 1985; 2: 367-372.

González-Duarte, R. (Ed.). Biotecnología de aplicación farmacéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve nº10, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1991.

Grande, F. *Nutrientes y fármacos.* Rev Farmacol Clin Exp 1988; 5: 349-361.

Izquierdo, I., Medina, J.H. *Neurotransmitter mechanisms in memory consolidation.* Drugs of Today 1992; 28: 421-429.

Katlama, C. *Therapeutic management of HIV infection: present status and future perspectives.* Drugs of Today 1993; 29: 569-576.

Lasagna, L. *The pharmaceutical revolution forty years later.* Rev Farmacol Clin Exp 1984; 1: 157-161.

Lasagna, L., Erill, S., Naranjo, C.A. (Eds.). Dose-response relationships in clinical pharmacology. Esteve Foundation Symposia, Vol. 3. Excerpta Medica, Amsterdam 1989.

Laurence, D.R., Shaw, I.C. (Eds.). Un glosario para farmacólogos. Monografías Dr. Antonio Esteve nº4, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1987.

Matías-Guiu, J., Bigorra, J. (Eds.). Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. Monografías Dr. Antonio Esteve nº9, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1989.

Munné, P. (Ed.). Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Monografías Dr. Antonio Esteve nº6, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1988.

Munro, I. *Medical journals and drugs, old and new.* Rev Farmacol Clin Exp 1986; 3: 311-316.

Naranjo, C.A., Bremner, K.E. *Recent trends in the pharmacotherapy of drug dependence*. *Drugs of Today* 1991; 27: 479-495.

Plaa, G.L., du Souich, P., Erill, S. (Eds.). *Interactions between drugs and chemicals in industrial societies*. Esteve Foundation Symposia. Vol. 2, Excerpta Medica, Amsterdam 1987.

Reidenberg MM, editor. *The clinical pharmacology of biotechnology products*. Esteve Foundation Symposia. Vol. 4, Amsterdam: Excerpta Medica, 1991.

Reidenberg MM, Erill S, editors. *Drug-protein binding*. Esteve Foundation Symposium I. *Clinical Pharmacology and Therapeutics Series*. Vol. 6. New York: Praeger, 1986.

Rifkind RA, editor. *The pharmacology of cell differentiation*. Esteve Foundation Symposia. Vol. 5, Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.

Stjernswärd J. *Priorities and strategies in the control and management of cancer*. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7:57-9.

Verger, G., Carbó, L. (Eds.). *Problemas que se plantean en el tratamiento de infecciones graves por S. aureus*. Monografías Dr. Antonio Esteve nº2, Ediciones Doyma S.A., Barcelona 1986.



# **LLISTAT DE PARAULES CLAU**

---

L'apartat previ, *Resums anuals*, inclogué aquelles activitats de la Fundació Dr. Antoni Esteve que estan publicades. En aquests resums s'hi creà un apartat de paraules clau amb la finalitat de sintetitzar el contingut de l'activitat que representen i premetre'n la posterior indexació. A continuació s'esmenten la totalitat de les 330 paraules clau per ordre alfabètic i alhora s'indica el codi de les publicacions on figuren i s'empren les mateixes abreviatures que en els apartats anteriors. Exceptuant la Monografia nº 4 (Laurence DR, Shaw IC, *Un glosario para farmacólogos*, 1987), que s'ha exclòs de la indexació de paraules clau, en aquest llistat hi ha codificades totes les publicacions que s'han dut a terme al llarg d'aquests deu anys, a més a més de les publicacions a les quals es van atorgar els premis d'investigació.

Per tal de facilitar l'accés al títol i recordar l'any en què es dugueren a terme, s'enumeren els actes primer cronològicament i després per codis.

## CLASSIFICACIÓ CRONOLÒGICA DE LES ACTIVITATS RELACIONADES AMB PUBLICACIONS CIENTÍFIQUES I CODIFICACIÓ EMPRADA

### Any 1984

- Drug-protein binding: S-1, EL-1.
- El hospital de día y su repercusión en terapéutica: M-1, EM-1.
- The pharmaceutical revolution forty years later: C-1, PR-1.

### Any 1985

- Problemas que se plantean en el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus*: M-2, EM-2.
- Contribución del biólogo a la farmacología en España: M-3, EM-3.
- The changing scene of pharmaceutical sciences: C-3, PR-2.

### Any 1986

- Interactions between drugs and chemicals in industrial societies: S-2, EL-2.
- Medical journals and drugs; old and new: C-5, PR-3.

### Any 1987

- Aspectos biológicos de los síndromes depresivos: M-4, EM-5.
- Investigación básica y medicina clínica: M-5, EM-7.
- Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas: M-6, EM-6.
- Perspectives in medicine - therapeutic opportunities: C-7, PR-4.

### Any 1988

- Dose-response relationships in clinical pharmacology: S-3, EL-3.
- Tratamiento de datos en farmacología: M-7, EM-8.
- Nutrientes y fármacos: C-9, PR-5.

### **Any 1989**

- Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple: M-8, EM-9.
- Biotecnología de aplicación farmacéutica: M-9, EM-10.
- Possibilities and strategies in the control and management of cancer: C-11, PR-6.
- Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens: P-1.

### **Any 1990**

- Periodismo Científico: S-4, EM-12.
- The clinical pharmacology of biotechnology products: S-5, EL-4.
- Metodología del ensayo clínico: M-10, EM-11.
- Current and future possibilities in the treatment of AIDS with antiviral agents: C-13, PR-7.

### **Any 1991**

- El ensayo clínico como tarea cooperativa: M-11, EM-13.
- Tendencias actuales en la farmacoterapia de la adicción a drogas y medicamentos: C-15, PR-8.
- Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance: P-2.

### **Any 1992**

- The pharmacology of cell differentiation: S-6, EL-5.
- Terapéutica y calidad de vida: M-12, EM-14.
- Farmacología de la memoria: C-17, PR-9.

### **Any 1993**

- Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica M-13, EM-15.
- Tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica: M-14, EM-16.
- Possibilités du traitement du SIDA à l'heure actuelle: C-19, PR-10.
- Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by  $D_1$  dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism: P-3.

## CLASSIFICACIÓ POR CODIS DE LES ACTIVITATS RELACIONADES AMB PUBLICACIONS CIENTÍFIQUES

### Simposis i la seva edició

- S-1, EL-1. Drug-protein binding.  
 S-2, EL-2. Interactions between drugs and chemicals in industrial societies.  
 S-3, EL-3. Dose-response relationships in clinical pharmacology.  
 S-4, EM-12. Periodismo Científico.  
 S-5, EL-4. The clinical pharmacology of biotechnology products.  
 S-6, EL-5. The pharmacology of cell differentiation.

### Taules rodones i monografies<sup>a</sup>

- M-1, EM-1. El hospital de día y su repercusión en terapéutica.  
 M-2, EM-2. Problemas que se plantean en el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus*.  
 M-3, EM-3. Contribución del biólogo a la farmacología en España.  
 M-4, EM-5. Aspectos biológicos de los síndromes depresivos.  
 M-5, EM-7. Investigación básica y medicina clínica.  
 M-6, EM-6. Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas.  
 M-7, EM-8. Tratamiento de datos en farmacología.  
 M-8, EM-9. Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple.  
 M-9, EM-10. Biotecnología de aplicación farmacéutica.  
 M-10, EM-11. Metodología del ensayo clínico.  
 M-11, EM-13. El ensayo clínico como tarea cooperativa.  
 M-12, EM-14. Terapéutica y calidad de vida.  
 M-13, EM-15. Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica.  
 M-14, EM-16. Tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica.

<sup>a</sup>No s'especifica el *Glosario para farmacólogos*, monografia nº 4 (EM-4) i cal recordar que el simposi sobre periodisme científic es publicà com a monografia (EM-12).

## **Conferències i les seves publicacions**

- C-1, PR-1. The pharmaceutical revolution forty years later.
- C-3, PR-2. The changing scene of pharmaceutical sciences.
- C-5, PR-3. Medical journals and drugs; old and new.
- C-7, PR-4. Perspectives in medicine - therapeutic opportunities.
- C-9, PR-5. Nutrientes y fármacos.
- C-11, PR-6. Possibilities and strategies in the control and management of cancer.
- C-13, PR-7. Current and future possibilities in the treatment of AIDS with antiviral agents.
- C-15, PR-8. Tendencias actuales en la farmacoterapia de la adicción a drogas y medicamentos.
- C-17, PR-9. Farmacología de la memoria.
- C-19, PR-10. Possibilités du traitement du SIDA à l'heure actuelle.

## **Premis d'investigació**

- P-1. Activation and desensitization of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors after inhibition of neuronal uptake by antidepressant drugs in the rat vas deferens.
- P-2. Tolerance to respiratory actions of sufentanil: functional tolerance and route-dependent differential tolerance.
- P-3. Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by  $D_1$  dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism.

## LLISTAT DE PARAULES CLAU

- Àcid nicotínic: *PR-5*.  
 Àcids grassos: *PR-5*.  
 ACTH: *EM-9*.  
 Activació: *P-1*.  
 Addicció: *PR-8, P-2*.  
 Adhesió de plaquetes: *EM-7*.  
 ADN: *EM-10*.  
 Adrenoceptors  $\alpha_2$ : *EM-5, P-1*.  
 Agents ambientals: *EL-2*.  
 Agonistes: *EM-8*.  
 Ajudant investigació clínica: *EM-13*.  
 Albúmina: *EL-1*.  
 Alcohol: *PR-8*.  
 Alimentació: *PR-5*.  
*Amanita phalloides*: *EM-6*.  
 Aminoàcids essencials: *PR-5*.  
 AMP cíclic: *P-3*.  
 Analgèsia: *EM-16, EL-3*.  
 Analgèsics: *EM-11, EM-14*.  
 Analgesimetria: *EM-11*.  
 Anàlisi resultats: *EM-8*.  
 Anèmia aplàstica: *EL-2*.  
 Anestèsia: *EL-3, P-2*.  
 Ansietat: *PR-9*.  
 Antagonistes: *EM-8*.  
 Antiasmàtics: *EM-11*.  
 Antibioteràpia: *EM-11*.  
 Antibiòtics: *PR-1, EM-2, EL-3*.  
 Anticancerosos: *PR-6, EL-5*.  
 Anticossos monoclonals: *EM-15*.  
 Anticossos mononuclears: *EM-10*.  
 Antidepressius: *EM-5, P-1*.  
 Antídots: *EM-6*.  
 Antihipertensius: *EM-11*.  
 Antiinfeciosos: *EM-2*.  
 Antiinflamatoris: *EM-11*.  
 Antivírics: *PR-7, PR-10*.  
 Apomorfina: *P-3*.  
 ARN: *EM-10*.  
 Article: *PR-3*.  
 Aspectes econòmics: *EM-14*.  
 Assaig clínic: *PR-1, EM-9, EM-11, EM-13, EM-15, EL-3*.  
 Assistència: *EM-6*.  
 Assistència sanitària: *EM-1*.  
 Associació medicaments: *PR-10*.  
 Associacions malalts: *EM-9*.  
 Aturada cardiorespiratòria: *EM-14*.  
 Automatisme cardíac: *EM-7*.  
 Autoradiografia: *EM-8*.  
 Avanç científic: *PR-4*.  
 Bacterièmia: *EM-2*.  
 Benzodiazepines: *PR-8, PR-9, EM-7*.  
 Biodisponibilitat: *EM-8*.  
 Biofarmàcia: *PR-2*.  
 Biòleg: *EM-3*.  
 Biologia: *EM-3, EM-5*.  
 Biologia molecular: *PR-4, EM-9, EM-15, EL-5*.  
 Biomedicina: *EM-12*.  
 Bioquímica: *PR-4*.  
 Biotecnologia: *PR-4, EM-10, EL-4*.  
 Biotransformació: *EM-7*.  
 Bolets: *EM-6*.  
 Bona pràctica clínica: *EM-13*.  
 Canals iònics: *EM-16*.  
 Canals calci: *P-3*.  
 Càncer: *PR-6, EM-10, EM-15, EL-4, EL-5*.  
 Carbó activat: *EM-6*.  
 Carcinògens: *EL-2*.  
 Cardiologia: *EM-7*.

- Carotenoides: *EM-10*.  
Carta director: *PR-3*.  
Catecolamines: *P-3*.  
Cèl.lules cromafíniques: *P-3*.  
Centres antitòxics: *EM-6*.  
Cicle cel.lular: *EL-5*.  
Ciclofosfamida: *EM-9*.  
Ciència: *EM-12*.  
Ciències farmacèutiques: *PR-2*.  
Científics: *EM-12*.  
Circulació cerebral: *EM-7*.  
Circumvolució parahipocàmpica: *PR-9*.  
Citocines: *EM-10*.  
Citostàtics: *EM-2, EM-15*.  
Clonatge: *EM-10*.  
Cocaïna: *PR-8*.  
Comitès ètics: *EM-13*.  
Conducció nerviosa: *EM-9*.  
Consolidació: *PR-9*.  
Corticoides: *EM-9*.  
Cromosomes: *EM-10*.  
Cronofarmacologia: *EL-3*.  
Cultius cel.lulars: *EL-5*.  
Deferent rata: *P-1*.  
Dejuni: *PR-5*.  
Depressió: *EM-5*.  
Depressió respiratòria: *P-2*.  
Depuració extrarenal: *EM-6*.  
Desmielinització: *EM-9*.  
Dessensibilització: *P-1*.  
Dexametasona: *EM-5*.  
Diabetis: *EM-1*.  
Didanosina: *PR-10*.  
Dideoxicitidina: *PR-10*.  
Dieta: *PR-5, EL-2*.  
Dietilestilbestrol: *PR-1*.  
Diferenciació cel.lular: *EM-15, EL-5*.  
Digestiu: *EM-11*.  
Dihidropiridines: *P-3*.  
Direcció hospitalària: *EM-13*.  
Disseny fàrmacs: *EM-3*.  
Dissolvents orgànics: *EL-2*.  
Distribució: *EL-1*.  
Dolor: *EM-11, EM-14, EM-16*.  
Dolor experimental: *EL-3*.  
Dolor crònic: *EM-1, EM-16*.  
Dolor neoplàstic: *PR-6*.  
Dopamina: *P-3*.  
Dosi-resposta: *EL-3*.  
Drogoaddicció: *EM-2*.  
Drogodependència: *PR-8*.  
Edat: *EL-1*.  
Editorials: *PR-3*.  
Educació: *EM-1*.  
Efectes bioquímics: *EL-3*.  
Electrofisiologia cardíaca: *EM-7*.  
Endocrinologia: *PR-4*.  
Enginyeria genètica: *EM-3*.  
Enteritis: *EM-2*.  
Epidemiologia: *EM-2, EM-15, EL-3*.  
Ergosterol: *EM-10*.  
Eritropoetina: *EL-4*.  
Esclerosi múltiple: *EM-9*.  
Escorbut: *PR-5*.  
Esport: *EL-4*.  
Estadística: *EM-8, EM-13*.  
Estafilococ: *EM-2*.  
Estavudina: *PR-10*.  
Ètica: *EM-11, EM-12*.  
Factor creixement hematopoètic: *EL-4*.  
Factor estimulant colònies granulòcits: *EL-4*.  
Farmàcia: *PR-2*.  
Farmàcia hospitalària: *EM-13*.  
Farmacocinètica: *PR-2, EM-8, EL-1, EL-3*.  
Farmacodependència: *PR-8, EL-3*.  
Farmacodinàmia: *EM-8, EL-3*.  
Farmacoeconomia: *EM-14, EL-4*.  
Farmacoepidemiologia: *EM-11*.  
Farmacogenètica: *EL-2*.  
Farmacòleg: *EM-3*.  
Farmacologia: *PR-2, PR-3, PR-4, PR-9, EM-3, EM-6, EM-15, EL-2, EL-4*.  
Farmacologia clínica: *EL-4*.  
Farmacomètria: *EM-8, EL-3*.  
Fases de l'assaig clínic: *EM-11, EM-13*.  
Fenfluramina: *EM-5*.  
Fibrosi quística: *EM-10*.  
Fisiopatologia: *EM-5*.  
Fixació radiolligands: *EM-8*.  
Fongs: *EM-10*.



- Formació: *EM-3, EM-6.*  
 Gastro-enterologia: *PR-1, EL-3.*  
 Genèrics: *PR-1, PR-2.*  
 Genètica molecular: *EM-10.*  
 Genètica: *EL-5.*  
 Gens: *EM-10.*  
 Geriatria: *PR-1.*  
 Glàndula adrenal: *P-3.*  
 Grip: *EM-10.*  
 Hepatopatia: *EL-1.*  
 Herpes simple: *PR-7.*  
 Hipertensió arterial: *EM-14, EL-3.*  
 Història de la farmacologia: *PR-1.*  
 HIV: *PR-10.*  
 Hormona del creixement: *EM-10.*  
 Hormona gonadotropina: *EM-10.*  
 Hospital dia: *EM-1.*  
 Immunodeficiència humana: *PR-7.*  
 Immunologia: *EM-15.*  
 Immunosupressors: *EM-9.*  
 Inducció enzimàtica: *EL-2.*  
 Indústria farmacèutica: *PR-3, EM-3.*  
 Infantesa: *EM-6.*  
 Infecció: *EM-2.*  
 Infermeria: *EM-13.*  
 Inflamació: *EL-1.*  
 Informàtica: *EM-8.*  
 Informatització: *EM-1.*  
 Insecticides: *EM-6, EL-2.*  
 Instituts d'investigació: *EM-3.*  
 Insulina: *EL-4.*  
 Interaccions: *PR-5, EL-2.*  
 Interferó: *EM-9, EM-10, EL-4.*  
 Interleucines: *EM-10.*  
 Intoxicació: *PR-8, EL-2.*  
 Intoxicacions agudes: *EM-6.*  
 Investigació: *PR-4, EM-3, EM-7, EM-12, EM-15, EL-5.*  
 Investigació clínica: *EM-11, EM-13.*  
 Investigació farmacèutica: *PR-1, PR-2.*  
 Investigació pre-clínica: *EM-15.*  
 Investigació toxicològica: *EL-2.*  
 Leucèmia: *EL-5.*  
 Lipoproteïna: *EL-1.*  
 Llicenciatura: *EM-3.*  
 Malaltia d'Alzheimer: *PR-9.*  
 Malalties reumàtiques: *EM-14.*  
 Malalties hereditàries: *EM-10.*  
 Malenconia: *EM-5.*  
 Mapa antigenètic: *EM-10.*  
 Marcadors biològics: *EM-9.*  
 Marcadors tumorals: *EM-15.*  
 Medicina: *PR-3, PR-4, EM-11, EM-12.*  
 Memòria: *PR-9.*  
 Metaanàlisi: *EM-11.*  
 Metabolisme: *EM-7.*  
 Metabolització: *EL-2.*  
 Mètodes diagnòstic: *EM-14.*  
 Mètodes valoració: *EM-14.*  
 Metodologia: *EM-11, EM-14, EL-1.*  
 Microsomes: *EM-10.*  
 Minerals: *PR-5.*  
 Mitjans comunicació: *EM-12.*  
 Models experimentals: *EM-7, EM-9, EM-15, EM-16, EL-2.*  
 Monòxid de carboni: *EM-6.*  
 Morfina: *EM-16.*  
 Mutacions: *EM-15.*  
 Nanisme: *EM-10.*  
 Nefropatia: *EM-7.*  
 Neoplàsia: *PR-5, EL-5.*  
 Neurofisiologia: *EM-9.*  
 Neuroquímica: *EM-5.*  
 Neurotransmissors: *PR-9, EM-16.*  
 Nicotina: *PR-8.*  
 Nisoldipina: *P-3.*  
 Nivells en plasma: *EL-3.*  
 Notícies: *EM-12.*  
 Nutrients: *PR-5.*  
 Oncogens: *EM-15.*  
 Oncologia: *EM-1.*  
 Opioides: *PR-8, P-2.*  
 Organització Mundial Salut: *PR-6.*  
 Organofosforats: *EM-6.*  
 Osteomielitis: *EM-2.*  
 Oxigenoteràpia: *EM-6, EM-9.*  
 Pancreatitis: *EM-7.*  
 Paracetamol: *EL-2.*

- Patogènia: *EM-9*.  
 Patologia cerebro-vascular: *EM-7*.  
 Patologia renal: *EL-1*.  
 Patologia terminal: *EM-14*.  
 Pel.lagra: *PR-5*.  
 Pèptids: *EL-4*.  
 Periodisme científic: *EM-12*.  
 Pla d'estudis: *EM-3*.  
 Plaquetes: *EM-5, EM-7*.  
 Plasmafèresi: *EM-9*.  
 Plom: *EM-6*.  
 Pneumologia: *EM-7*.  
 Poligrafia: *EM-5*.  
 Potenciació llarg termini: *PR-9*.  
 Premsa: *EM-12*.  
 Prevenció: *EM-14*.  
 Productes químics: *EL-2*.  
 Profilaxi: *EM-6*.  
 Programes multidisciplinaris: *PR-6*.  
 Proteïnes: *EL-4*.  
 Proteïnes plàsmiques: *PR-5, EM-7, EL-1*.  
 Protocol: *EM-11*.  
 Psicofarmacologia: *PR-1, EL-3*.  
 Psicologia: *EM-9*.  
 Psiquiatria: *EM-1, EM-5, EM-6, EM-9*.  
 Publicacions: *PR-3, EM-12*.  
 Purines: *EM-7*.  
 Púrpura: *EM-7*.  
 Qualitat de vida: *EM-14*.  
 Quantificació: *EM-8*.  
 Quelants: *EL-2, EM-6*.  
 Química: *PR-2*.  
 Quimioteràpia: *PR-7, EM-15*.  
 Quimioteràpia antineoplàstica: *PR-1, PR-6, EM-1, EL-5*.  
 Reaccions adverses: *PR-1, EM-13*.  
 Recaigudes: *PR-8*.  
 Receptors: *PR-9, EM-8*.  
 Receptors dopamínics: *P-3*.  
 Regulació medicaments: *PR-2*.  
 Reparació òssia: *EM-7*.  
 Replicació: *EM-10*.  
 Resistències: *PR-10, EM-2, EM-15*.  
 Resposta immune: *EM-9*.  
 Revistes científiques: *PR-3*.  
 Riboflavina: *EM-10*.  
 Rosegadors: *EL-3*.  
 Seguretat: *EL-4*.  
 Sensibilitat creuada: *EL-2*.  
 SIDA: *PR-7, PR-10, EM-2, EM-14, EL-4*.  
 Síndrome d'abstinència: *PR-8*.  
 Síndrome Lesch-Nyhan: *EM-7*.  
 Sistema nerviós: *PR-9*.  
 Sistema límbic: *EL-3*.  
 Societat: *EM-12*.  
 Son: *EM-5*.  
*Streptomyces*: *EM-10*.  
 Sufentanil: *P-2*.  
 Suïcides: *EM-5*.  
 Sulfonilurees: *EM-7*.  
 Tabac: *PR-8*.  
 Talidomida: *PR-1*.  
 Teoria ocupació: *EM-8*.  
 Terapèutica: *PR-4, EM-14*.  
 Tiamina: *EM-10*.  
 Tolbutamida: *EL-2*.  
 Tolerància: *PR-8, P-2*.  
 Toxicologia: *PR-1, PR-2, EM-6, EL-2, EL-3, EL-4*.  
 Transcripció: *EM-10*.  
 Transtorn congènit: *EM-7*.  
 TRH: *EM-5*.  
 Tumors pancreàtics: *EM-15*.  
 Ubiquitina: *EM-10*.  
 Universitat: *EM-3*.  
 Utilització medicaments: *PR-1*.  
 Vacuna: *PR-1, PR-7, EM-10*.  
 Valvulopatia: *EM-7*.  
 Via administració: *P-2*.  
 Virus: *PR-7*.  
 Vitamina C: *PR-5*.  
 Vitamina D<sub>3</sub>: *EL-5*.  
 Vitamines: *PR-5, EM-10*.  
 Volum distribució: *EL-1*.  
 Voluntari sa: *EM-13*.  
 Xoc: *EM-2*.  
 Zidovudina: *PR-7, PR-10*.

# **PARTICIPANTS**

---

## ÍNDEX I CONTRIBUCIÓ

Aquest apartat inclou l'enumeració tant de persones convidades a les diverses activitats de la Fundació Dr. Antoni Esteve, com de les que conjuntament amb aquestes van contribuir a la preparació de les presentacions i la seva publicació posterior. Per això, s'hi recull per ordre alfabètic el total de 719 autors que participaren en simposis, taules rodones i conferències, així com els qui figuraren en les publicacions relacionades amb els actes de la Fundació. No s'han especificat els qui van contribuir a través de les denominades col.laboracions especials ja que es tractava d'activitats d'una relació no tan directa amb la Fundació.

Amb el nom de cadascun dels participants, s'hi recull la codificació que especifica el tipus d'activitat de la Fundació Dr. Esteve en què va contribuir, i se segueix el mateix sistema que en els apartats anteriors: simposi (S), taula rodona (M), conferència (C), premi d'investigació (P), edició de llibre (EL), edició de monografia (EM) i publicació de conferència en revista (PR). Per qüestions pràctiques, pot ser útil la consulta dels codis que hi ha de manera aclaridora al començament de l'apartat *Llistat de paraules clau*.

## LLISTAT DE PARTICIPANTS

- Abad, J.P. *M-9*.  
 Abajo de, F.J. *M-10, EM-11*.  
 Acevedo, P. *M-11*.  
 Adán, J. *EM-15*.  
 Aguila del, C. *M-13*.  
 Aguilar, J.L. *M-14, EM-16*.  
 Aguilar, M. *EM-1*.  
 Aguilera, L. *M-5, EM-7*.  
 Alamillos, F. *M-5*.  
 Albar, J.P. *EM-10*.  
 Albengres, E. ~~EL-1~~ *S-1*  
 Albiach, A. *EM-1*.  
 Alborch, E. *M-5, EM-7*.  
 Aliaga, L. *M-14*.  
 Aloni, Y. *EL-5*.  
 Alonso, M. *M-10*.  
 Alvarez, E. *M-1, M-4, EM-1, EM-5*.  
 Andersen, M.E. *EL-2*.  
 Andrés, F. *EM-7*.  
 Andrés de, J. *M-14*.  
 Andreu, D. *M-5*.  
 Antó, J.M. *M-12*.  
 Antón, I.M. *EM-10*.  
 Araño, M. *M-3*.  
 Arbizu, T. *M-8*.  
 Arboix, M. *M-3, M-7, EM-3*.  
 Areso, P. *M-3, EM-3, EM-5*.  
 Ariano, M.A. *P-3*.  
 Ariza, J. *M-2*.  
 Armijo, J.A. *M-6, EM-6*.  
 Artalejo, C.R. *P-3*.  
 Artigas, F. *M-4, EM-5*.  
 Atrian, S. *M-9*.  
 Aulitzky, W. *S-5, EL-4*.  
 Aulitzky, W.E. *EL-4*.  
 Ausina, V. *M-2*.  
 Avendaño, C. *M-10*.  
 Ayesta, F.J. *P-2*.  
 Ayuso, J.L. *M-4*.  
 Babini, R. *EL-1*. *S-1*  
 Bachvarova, R.F. *EL-5*.  
 Badia, A. *M-3, M-4, M-7, EM-5, EM-8*.  
 Badia, R. *EL-4*.  
 Badia, X. *M-12, EM-14*.  
 Baeyens, J.M. *S-2, M-7, M-14, EM-16*. <  
 Bagunyà, J. *M-8, EM-9*.  
 Baguñá, J. *M-9, S-6*.  
 Baiget, M. *M-9, EM-10*.  
 Bailey, B. *EL-2*.  
 Bajén, P.M. *M-11, EM-13*.  
 Bakke, O.M. *M-10, EM-11*.  
 Balart, J. *EM-15*.  
 Balsells, M. *M-5*.  
 Baños, J.E. *M-4, M-7, M-14, EM-16*.  
 Barak, Y. *EL-5*.  
 Barnett, J.A. *EL-3*.  
 Barrio, J.L. *M-2*.  
 Barrio, R. *EM-10*.  
 Bartlett, A. *M-10, M-11, EM-13*.  
 Barturen, F. *M-7, EM-8*.  
 Basi, N. *M-3, EM-3, M-7*.  
 Bastida, E. *EM-7*.  
 Bautista, C. *M-3*.  
 Baxter, J.G. *EL-3*.  
 Bayés, R. *M-12*.  
 Bellver, C. *M-3, EM-3*.  
 Bend van der, R.L. *EL-5*.  
 Beneit, J.V. *M-3*.  
 Benezra, R. *S-6, EL-5*.  
 Berga, P. *M-7*.

- Besmer, P. S-6, EL-5.  
 Bianucci, P. S-4, EM-12.  
 Bickel, M.H. S-1, EL-1.  
 Bigorra, J. M-1, M-4 a M-14,  
 EM-6, EM-9, EM-13, S-3, S-~~5~~ 4  
 Blanco, M. M-13.  
 Blasco, F. EM-15.  
 Blitterswijk van, W.J. EL-5.  
 Bloxham, D. M-9.  
 Bonaventura, I. M-8, EM-9.  
 Bonfill, T. M-1.  
 Bonne, C. C-16.  
 Boobis, S. S-1.  
 Borner, C. EL-5.  
 Boronat, A. M-9, EM-10.  
 Bosch, A. EM-10.  
 Bosch, F. M-14, EM-16.  
 Brater, D.C. S-5, EL-4.  
 Bredesen, J.E. S-1, EL-1.  
 Bremner, E. PR-8.  
 Breysse, Y. M-12, EM-14.  
 Brodeur, J. S-2, EL-2.  
 Broggi, M. M-12.  
 Buisan, L. M-12.  
 Bullido, M.J. EM-10.  
 Burgos, I. M-12.  
 Burguera, J. M-8.  
 Busto, U.E. S-3, EL-3.  
 Buzón, L. M-2, EM-2.  
 Caballero, P.J. M-6.  
 Cabré, O. M-9.  
 Cacace, A. EL-5.  
 Caffarena, T. EM-7.  
 Calvo, R. EM-7, S-1, EL-1.  
 Calzada de la, M.D. EM-5, M-8.  
 Camí, J. M-12.  
 Campillo, M. M-7, EM-8.  
 Campo, E. M-13.  
 Campos, A. M-8.  
 Campos, V. EM-7.  
 Camprubí, P. M-3, EM-3.  
 Camps, M.V. M-12, EM-14.  
 Cano, A. M-13, EM-15.  
 Cañellas, M. M-14.  
 Capellá, G. M-13, EM-15, S-6.  
 Carbó, L. EM-2/ M-2  
 Carcas, A. M-10.  
 Carceller, A. EM-15.  
 Carlos, R. M-1, M-14, EM-16.  
 Carnero, A. EM-15.  
 Carné, X. M-10, M-12, EM-14.  
 Carr, E.A. S-3, EL-3.  
 Carrasco, J.L. M-5.  
 Carroll, M. EL-3.  
 Cartón, J.A. M-6, EM-6.  
 Casal, J. M-2, EM-2.  
 Casals, T. EM-10.  
 Casanueva, B. M-5, EM-7.  
 Casas, M. M-1, M-4, M-5, EM-5, EM-7.  
 Castell, J.V. C-12, M-5, EM-7, S-2, EL-2.  
 Castellarnau, C. M-3.  
 Castillo, R. EM-7.  
 Castro, J. M-11, EM-13.  
 Castro de, P. M-8, EM-9.  
 Catalán, R. EM-5.  
 Caulín, C. EM-15.  
 Cava, M. M-6.  
 Cepeda, R. M-3.  
 Cerdá, E. M-9, EM-10.  
 Cervantes, A. M-13, EM-15.  
 Cervera, C. M-8.  
 Cervera, S. EM-5.  
 Cerveró, F. M-14, EM-16.  
 Chance, R.E. EL-4.  
 Chillón, M. EM-10.  
 Chomienne, C. EL-5.  
 Cisterna, R. M-2, EM-2.  
 Clemente, C. M-6.  
 Clos, V. M-3, EM-3.  
 Closas, J. M-12, EM-14.  
 Clotet, B. M-12, EM-14.  
 Cobos, A. M-10, EM-11.  
 Collen, D. EL-4.  
 Colomer, D. S-6.  
 Corbella, J. M-6, EM-6.  
 Correa, I. M-9, EM-10.  
 Cortés, J.L. M-6.  
 Corven van, E.J. EL-5.  
 Cosín, J. M-5, EM-7.  
 Costa, A. EM-13.

- Costa, J. *M-12, EM-14.*
- Costa Molinari, J. *M-1, EM-1.*
- Cotgreave, I. *EL-2.*
- Crescenzi, M. *S-6, EL-5.*
- Crouch, D. *EL-5.*
- Cuadrado, A. *EM-15.*
- Cuatrecasas, M. *EM-15.*
- Cuatrecasas, P. *C-7, PR-4.*
- Cueto, A. *M-2.*
- Cusson, J. *EL-3.*
- Daniels, M. *M-1, EM-1.*
- Darby, G. *C-13, PR-7.*
- Davies, D.S. *S-3.*
- Degos, L. *EL-5.*
- Dejean, A. *EL-5.*
- Delgado, M.D. *M-13.*
- Demol, P. *EL-3.*
- Desola, J. *M-6, M-8, EM-6, EM-9.*
- Díaz, E. *M-11.*
- Díaz, F. *M-2.*
- Díaz Rubio, E. *M-1.*
- Dionne, C. *S-5, EL-4.*
- Dirckx, L. *EL-4.*
- Dirick, L. *EL-5.*
- Dmitrovsky, E. *S-6, EL-5.*
- Doménech, J. *M-7.*
- Dómine, M. *M-13.*
- Domingo, J.L. *M-6.*
- Domínguez Gil, A. *C-8, M-7, EM-8, S-1.*
- Dorado, M.S. *M-6.*
- Downward, J. *S-6, EL-5.*
- Drayer, D. *S-1, EL-1.*
- Drobnic, L. *M-2.*
- Durán, X. *S-4, EM-12.*
- Duttlinger, R. *EL-5.*
- Echeverría, A. *M-1.*
- Ehrnebo, M. *S-1, EL-1.*
- Eichholtz, T. *EL-5.*
- Elguero, J. *C-2.*
- Enjuanes, L. *M-9, EM-10.*
- Erill, S. *M-1 a M-14, EM-1, EM-3, EM-7, EM-12, EM-13, S-1 a S-6, EL-1 a EL-3.*
- Escobar, F. *M-1, EM-1.*
- Escolar, G. *EM-7.*
- Espinosa, C. *M-11, EM-13.*
- Estapé, J. *M-1, M-13, EM-1, EM-15.*
- Estivill, X. *M-9, EM-10.*
- Estopà, R. *M-12, EM-14.*
- Estrany, R.M. *M-8.*
- Fabbro, D. *EL-5.*
- Fabra, A. *M-13.*
- Farré, M. *S-3.*
- Farré, A. *EM-15.*
- Farré, A.J. *M-7.*
- Faura, C.C. *M-14, EM-16.*
- Faus, I. *M-9.*
- Fayard, P. *S-4, EM-12.*
- Fehske, K.J. *EL-1.*
- Felices, F. *M-6.*
- Felip, V. *M-8, EM-9.*
- Feliu, J.E. *M-5, EM-7.*
- Feria, M. *M-14, EM-16.*
- Fernández, A.G. *M-14.*
- Fernández, G. *EM-1.*
- Fernández, M. *M-13.*
- Fernández, O. *M-8, EM-9.*
- Fernández Pinilla, C. *EM-11.*
- Fernández Yárritu, L. *M-6.*
- Ferragut, J.A. *M-13.*
- Figuerola, D. *M-1, EM-1.*
- Fiol, M. *M-2.*
- Fischer-Maliszewska, L. *EL-5.*
- Flórez, J. *M-7, M-14, EM-16, P-2.*
- Flos, R. *M-3.*
- Fontes, M. *M-9.*
- Fonts, J. *M-11.*
- Fox, A.P. *P-3.*
- Fox, R. *S-4, EM-12.*
- Foz, A. *M-2.*
- Francis, G.E. *S-6, EL-5.*
- Fresno, M. *M-9, EM-10.*
- Fresquet, A. *M-13.*
- Fresquet, J.L. *M-12, EM-14.*
- Frick, J. *EL-4.*
- Friend, S.H. *S-6, EL-5.*
- Gaite, L. *EM-7.*
- Galán, A. *M-1, EM-1.*
- Galeazzi, R.L. *S-3.*

- Galende, I. *M-10, EM-11.*  
 Galiana, J. *M-4.*  
 Gallart, M.J. *M-6.*  
 Gallart, M.T. *M-9, EM-10.*  
 Galloway, J.A. *S-5, EL-4.*  
 Gamallo, C. *EM-15.*  
 Ganser, A. *S-5, EL-4.*  
 Garau, X. *M-2, EM-2.*  
 - García, S. *M-6, EM-6.*  
 - García Alonso, F. *M-1, M-10 a M-12, EM-11, EM-13, S-3, S-5, EL-4.*  
 - García Calvo, I. *M-11.*  
 - García Conde, J. *EM-1.*  
 - García del Valle, M. *M-11.*  
 - García García, A. *M-7.*  
 - García Merino, A. *M-8, EM-9.*  
 - García Morillas, M. *M-3.*  
 - García Rafanell, J. *M-7.*  
 - García San Miguel, J. *M-2, EM-2.*  
 - García Sevilla, J.A. *M-3, M-4, M-7, EM-5, EM-8, P-1.*  
 - Garre, V. *M-9.*  
 Garrido, F. *M-13, EM-15.*  
 Garzón, J. *M-3, M-7, EM-8.*  
 Gascón, J. *M-4.*  
 Gastl, G. *EL-4.*  
 Gastó, C. *M-4, EM-5.*  
 Gaucí, L. *S-5, EL-4.*  
 Gearing, A.J.H. *S-5, EL-4.*  
 Gebauer, F. *EM-10.*  
 Geddes, A.M. *S-3, EL-3.*  
 Gelpí, E. *M-4, EM-5.*  
 Gibaldi, M. *C-3, PR-2.*  
 Gil, E. *M-10, EM-13.*  
 Giménez Hernández, J. *M-11.*  
 Giménez Roldán, J. *M-8.*  
 Gimeno, V. *EM-5.*  
 - Gimeno Alava, A. *M-8.*  
 Ginsberg, D. *EL-5.*  
 Giralt, M.T. *M-4, EM-5.*  
 Girvent, F. *M-5, EM-7.*  
 - Gómez, J. *M-2.*  
 Gómez, M. *EM-15.*  
 Gómez Lechón, J. *EL-2.*  
 Gómez Luque, A. *M-7, M-14.*  
 Gona, J.M. *EL-3.*  
 González, A.M. *M-7, EM-8.*  
 González, F.J. *M-5.*  
 González, S. *EM-10.*  
 González Darder, J.M. *M-14, EM-16.*  
 González de Suso, M.J. *S-2, M-10, EM-11.*  
 González de Rivera, J.L. *M-4.*  
 González Duarte, R. *M-3, M-9, EM-3, EM-10, S-6.*  
 González Hernández, J.L. *M-7, EM-8.*  
 Goñalons, E. *M-14.*  
 Graepel, P. *S-5, EL-4.*  
 Grahame-Smith, D.G. *S-3, EL-3.*  
 Gram, L.F. *S-3, EL-3.*  
 Granda, E. *M-6.*  
 Grande, F. *C-9, PR-5.*  
 Graullera, B. *EM-7.*  
 Grau, M.R. *M-13.*  
 Guasp, J. *EM-1.*  
 Gudiol, F. *M-2.*  
 Guerrero, A. *M-2, EM-2.*  
 Guerrero, R. *M-9.*  
 Gugler, R. *S-1, EL-1.*  
 Guimón, J. *M-4, EM-5.*  
 Guitart, J. *S-4, EM-12.*  
 Gurguí, M. *M-2, EM-2.*  
 Gurpegui, M. *M-4, EM-5.*  
 Gutiérrez, B. *M-14.*  
 Hansen, E. *EM-16.*  
 Hassan, H.T. *S-6, EL-5.*  
 Hernández, D. *M-8.*  
 Hernández, J. *S-3.*  
 Hernández Bronchud, M. *M-13, EM-15.*  
 Hernández Nieto, L. *S-2, EL-2.*  
 Hernández, A. *M-5, EM-7.*  
 Hess, R. *EL-4.*  
 Hoelzer, D. *EL-4.*  
 Holtzman, J.L. *S-1, EL-1.*  
 Honorato, J. *M-8, EM-9.*  
 Huang, E.J. *EL-5.*  
 Huber, C. *EL-4.*  
 Imai, Y. *EL-5.*  
 Izquierdo, G. *M-8, EM-9.*  
 Izquierdo, I. *C-17, PR-9.*  
 Izquierdo, M. *M-9, EM-10, C-14.*



- Jalínek, K. *EL-5*.  
 Jaye, M. *EL-4*.  
 Jean-Mairet, Y. *EM-10*.  
 Jensen, J.C. *EL-1*. *S-1*  
 Jiménez Torres, N.V. *M-11, EM-13*.  
 Juárez, A. *M-9*.  
 Juul, P. *S-2, S-5, EL-4*.  
 Katlama, C. *C-19, PR-10*.  
 Kelly, J.G. *EL-1*. *S-1*  
 Kenward, M. *S-4, EM-12*.  
 Kierulf, P. *EL-1*. *S-1*  
 Kobusch, B. *S-2, EL-2*.  
 Koch, C. *EL-5*.  
 Koeffler, H.P. *S-6, EL-5*.  
 Koike, Y. *EL-1*. *S-1*  
 Krause, J. *EL-4*.  
 Kremer, L. *EM-10*.  
 Kurie, J.M. *EL-5*.  
 Kurland, R.J. *EL-3*.  
 Kurz, H. *S-1, EL-1*.  
 Laborde, A. *M-6*.  
 Lacal, J.C. *M-13, EM-15*.  
 Lahuerta, J. *M-10, EM-11, S-3*.  
 Lalka, D. *S-3, EL-3*.  
 → Lalucat, J. *M-3*.  
 Lamas, X. *M-11*.  
 (→) Lambie, J. *S-1*. → ??  
 Landa, N. *M-5*.  
 Langa, F. *M-13, EM-15*.  
 Larochelle, P. *S-3, EL-3*.  
 Lasagna, L. *C-1, PR-1, S-3, EL-3*.  
 → Laurence, D.R. *EM-4*.  
 Lauwerys, R. *S-2*.  
 Lecha, M. *M-2, EM-2*.  
 Lemaire, M. *S-1, EL-1*.  
 Lemberger, L. *S-3, EL-3*.  
 Lenormand, P. *EL-5*.  
 León, J. *M-13, EM-15, S-6*.  
 Lerma, E. *EM-15*.  
 Letarte, L. *EL-2*.  
 Levi, F. *EL-3*.  
 Levy, G. *S-1, EL-1*.  
 Levy, M. *S-5, EL-4*.  
 Lex, A. *S-3*.  
 Lijnen, H.R. *S-5, EL-4*.  
 Liñares, J. *M-2, EM-2*.  
 - Lobo, F. *M-11*.  
 Lodish, H.F. *S-6, EL-5*.  
 López Barneo, J.L. *C-18*.  
 - López Ibor, J.J. *EM-5*.  
 - López Timoneda, F. *M-1, EM-1*.  
 - López Turiso, J.A. *EM-10*.  
 - López Vega, J.M. *M-5*.  
 Lorente, L. *M-11*.  
 Lorenzo, P. *M-4*.  
 - Lucena, M.I. *M-10*.  
 Luna de la, S. *EM-10*.  
 - Lunde, P.K.M. *S-1, EL-1*.  
 - Luque, M. *M-10, EM-11*.  
 - Luria, X. *M-10*.  
 - Llenas, J. *M-3, EM-3*.  
 - Llopis, R. *M-9, EM-10*.  
 - Lluch, S. *C-4*.  
 - Lluís, F. *M-13, EM-15*.  
 Madariaga, L. *EM-2*.  
 Manova, K. *EL-5*.  
 Manresa, A. *M-9*.  
 Mansuy, D. *S-2, EL-2*.  
 Manzoni, C. *EL-4*.  
 Marco, J. *M-14, EM-16*.  
 Maree, J.S. *EL-4*.  
 Marhun, D. *S-5, EL-4*.  
 Marín, J. *M-10, EM-11*.  
 Marín, P. *EL-2*.  
 Marks, P.A. *EL-5*.  
 Marleau, S. *EL-3*.  
 Marruecos, L. *M-6*.  
 Marsá Vila, L. *EL-2*.  
 Martín, M.I. *M-14*.  
 Martín, M.L. *M-14*.  
 Martín, R. *M-2*.  
 Martín Bourgon, C. *EM-2*.  
 Martín Mateo, M.L. *M-7, EM-8*.  
 Martín Oar, J.E. *EM-10*.  
 - Martínez, C. *M-5*.  
 - Martínez, C. *EM-10*.  
 - Martínez, E. *M-4, EM-5*.  
 - Martínez Carretero, J.M. *M-1, EM-1*.

- Martínez Chuecos, J. *M-6, EM-6.*
- Martínez de Osaba, M.J. *M-4, EM-5.*
- Martínez del Olmo, M.T. *M-11, EM-13.*
- Martínez Lanao, J. *M-7, EM-8.*
- Masana, J. *M-4.*
- Massagué, J. *S-6, EL-5.*
- Massó, O. *M-13, EM-15.*
- Matías Guiu, J. *M-8, EM-9.*
- Maxwell, C. *S-3, EL-3.*
- Mayor Zaragoza, F. *S-4, EM-12.*
- Mazo, A. *M-13, EM-15.*
- McQuay, H.J. *S-3, EL-3.*
- Meana, J.J. *M-4, EM-5.*
- Mearin, F. *M-10, EM-11.*
- Mediavilla, A. *M-2, M-10, EM-11.*
- Medina, J.H. *PR-9.*
- Meloche, S. *EL-5.*
- Melloni, E. *S-6.*
- Méndez, E. *M-9.*
- Meyer, B.H. *EL-4.*
- Meyer, B.R. *S-5, EL-4.*
- Michael, B.D. *S-2, EL-2.*
- Michael, D. *EL-5.*
- Miralles, F.S. *M-14.*
- Miranda, F.J. *EM-7.*
- Mirelis, B. *M-2.*
- Miró, J.M. *M-2.*
- Miró Jornet, J. *M-8.*
- Miró Vila, J. *M-8.*
- Mitjans, F. *EM-15.*
- Moldéus, P. *S-2, EL-2.*
- Molero, E. *EM-13.*
- Moll, T. *EL-5.*
- Monedero, A. *M-1.*
- Monteis, J. *M-6.*
- Montero, J.M. *M-1, EM-1.*
- Moolenaar, W.H. *S-6, EL-5.*
- Moral, L. *EM-5.*
- Moral del, C. *EM-10.*
- Morales, S. *EM-10.*
- Morales Olivas, F.J. *M-3, M-7, EM-8.*
- Morcillo, E. *M-7.*
- Moreno, A. *M-1, M-6, M-11, EM-13, S-5.*
- Morlans, M. *M-12.*
- Morral, N. *EM-10.*
- Morselli, P.L. *S-3, EL-3.*
- Mous, J. *S-5, EL-4.*
- Moya, F. *M-8.*
- Mulder, G.J. *S-2, EL-2.*
- Müller, W.E. *S-1, EL-1.*
- Munárriz, M. *M-8, EM-9.*
- Munné, P. *M-6, EM-6.*
- Munro, I. *C-5, PR-3.*
- Muñoz, M. *EM-1.*
- Muñoz, M. *M-13.*
- Murillo, F.J. *M-9, EM-10.*
- Musulén, E. *EM-15.*
- Nadal, J. *M-6.*
- Naranjo, C.A. *C-15, PR-8, S-1, S-3, EL-1, EL-3.*
- Nasmyth, K. *S-6, EL-5.*
- Navarrete, P. *EM-7.*
- Navarro, P. *EM-15.*
- Navarro, X. *M-8.*
- Nelkin, D. *S-4, EM-12.*
- Nichols Guadagno, S. *EL-5.*
- Nicholson, A.N. *S-3, EL-3.*
- Nicolás, G. *M-3.*
- Nieto, J. *M-11, EM-13.*
- Nimmo, W.S. *S-3, EL-3.*
- Nogué, S. *M-6, EM-6.*
- Noguera, R. *M-4.*
- Nolla, J. *M-6.*
- Nunes, V. *EM-10.*
- Obach, R. *M-7, EM-8.*
- Obrador, A. *M-13, EM-15.*
- Ocaña, M. *EM-16.*
- Odar-Cederlöf, I. *S-1, EL-1.*
- O'Driscoll, K. *EL-5.*
- Ohnhaus, E.E. *S-2, EL-2.*
- Olivella, J. *M-8, EM-9.*
- O'Malley, K. *S-1, EL-1.*
- Ordinas, A. *M-5, EM-7.*
- Ordovás, J.P. *EM-13.*
- Orduña, R. *EM-1.*
- Oren, M. *S-6, EL-5.*
- Oriola, J. *EM-5.*
- Orme, M. *S-3, EL-3.*
- Oró, J. *S-4, EM-12.*
- Ortín, J. *M-9, EM-10.*

- Pablo de, J. *M-14, EM-16.*
- Pacheco, M.V. *M-11, EM-13.*
- Padró, D. *M-4, EM-5.*
- Pagès, G. *EL-5.*
- Pahisa, A. *M-2.*
- Palop, R. *M-6, M-10.*
- Pascoe, P.A. *EL-3.*
- Patiño, C. *EM-10.*
- Pazos, A. *M-4, M-7, EM-5, EM-8.*
- Pedromingo, A. *M-11, EM-13.*
- Peinado, J.M. *M-7.*
- Pelkonen, O. *S-2.*
- Penchas, S. *EL-4.*
- Perlman, R.L. *P-3.*
- Permanyer, G. *M-2, M-12.*
- Perucca, E. *C-10, S-1, S-3, EL-3.*
- Pérez, J.P. *M-11.*
- Pérez, M. *EM-1.*
- Pérez Campos, A. *M-10.*
- Pérez Mateo, M. *M-5, EM-7.*
- Pérez Oliva, M. *M-12, EM-12, EM-14, S-4.*
- Pfannkuch, F. *EL-4.*
- Pijoan, J.I. *M-11.*
- Pike, E. *S-1, EL-1.*
- Piña, C. *M-3.*
- Piqueras, J. *M-6, EM-6.*
- Pisani, F. *EL-3.*
- Piulats, J. *M-9, EM-10, EM-15. M-13*
- Plaa, G.L. *S-2, EL-2.*
- Planas, E. *M-14.*
- Planas-Bohne, F. *S-2, EL-2.*
- Poch, E. *M-5.*
- Ponti de, F. *EM-11.*
- Porta, M. *M-10, M-13, EM-11.*
- Pouysségur, J. *S-6, EL-5.*
- Prats, G. *M-2.*
- Prescott, L.F. *S-2, S-3, EL-2, EL-3.*
- Puig, M.M. *M-14, EM-16.*
- Quanguan, J. *EL-2.*
- Quintanilla, M. *EM-15.*
- Ragimov, N. *EL-5.*
- Ramón y Cajal, S. *M-13.*
- Redmond, N.I. *S-2.*
- Reidenberg, M.M. *S-1, S-2, S-5, EL-1, EL-2, EL-4.*
- Reinberg, A. *S-3, EL-3.*
- Reitz, R.H. *EL-2.*
- Repetto, M. *M-6.*
- Revuelta, J.M. *M-5, EM-7.*
- Reyes, G. *EM-15.*
- Riant, P. *EL-1. S-1*
- Rico, M. *S-1.*
- Rifkind, R.A. *S-6, EL-5.*
- Rioseco, P. *EM-5.*
- Rivera, F. *EM-5.*
- Rivera, M.P. *M-13, EM-15.*
- Rivera, R. *S-5.*
- Roberts, D. *M-3.*
- Robles, L.I. *EM-16.*
- Roca, J. *M-12, EM-14.*
- Roca, J. *M-3, M-7.*
- Roca Tutusaus, A. *EM-6.*
- Rodamilans, M. *M-6.*
- Rodríguez Frade, J.M. *EM-10.*
- Rodríguez López, C.M. *M-10.*
- Rodríguez Sasiain, J.M. *M-11.*
- Roe, F.J.C. *S-2, EL-2.*
- Ronneberger, H. *S-5, EL-4.*
- Ros, S. *EM-1.*
- Rosell, E. *EM-15.*
- Roser, R. *M-9.*
- Rovira Fornis, J. *M-12, EM-14.*
- Rovira Sallés, J. *M-12.*
- Roy, C. *M-2.*
- Rozman, C. *EL-2.*
- Röthig, H.J. *S-5, EL-4.*
- Rubio, E. *M-7, EM-8.*
- Rubio, N. *M-8.*
- Rubio, V. *M-9, EM-10.*
- Ruiz, F. *M-14.*
- Ruiz Cabello, F. *M-13.*
- Ruiz Elvira, M. *S-4, EM-12.*
- Sacristán, J.A. *EM-11.*
- Sagalés, T. *M-4, EM-5.*
- Sagués, F. *M-11, EM-13.*
- Sainz, A. *M-8.*
- Saiz, J. *M-4, EM-5.*
- Salamero, M. *EM-5.*
- Salgado, A. *S-4, EM-12.*
- Salido, G. *M-3.*

## FILIACIONS

A continuació s'enumeren alfabèticament i per països les persones convidades a les diverses activitats i s'especifica de manera simplificada<sup>a</sup> la seva adscripció en el moment en què participaren en les activitats de la Fundació Dr. Antoni Esteve. En alguns casos s'han produït canvis entre una participació i una altra, per la qual cosa s'especifiquen les dues filiacions. De les 719 persones que apareixien en el llistat anterior, 498 es repeteixen en aquesta enumeració. Els 221 autors restants no apareixen degut a que constaren en diverses publicacions derivades dels actes de la Fundació on firmaven com a coautors, sense tenir-ne la filiació.

### Alemanya

Ganser, A. Dept. Hematology. Johann Wolfgang Goethe-Univ. Frankfurt.

Gugler, R. Medizinische Klinik. Univ. Bonn.

Kobusch, B. Klinikum Christian-Albrechts Univ. Dept. Internal Med. Kiel.

Kurz, H. Inst. Pharmacology Toxicology. L.M. Univ. Munich. Dept. Pharmacokinetics. München.

Marhun, D. Bayer AG Pharma Forschungszentrum. Wuppertal.

Müller, W.E. Zentralinstitut für Seelische Gesundheit. Mannheim.

Ohnhaus, E.E. Klinikum Christian-Albrechts Univ. Dept Internal Med. Kiel.

Planas-Bohne, F. Inst. Genetik Toxikologie Spaltstoffen Kernforschingszentrum Karlsruhe GmbH. Karlsruhe.

Ronneberger, H. Research Laboratories Behringwerke AG Marburg/Lahn.

---

<sup>a</sup>Les abreviatures més emprades foren: *Ctr.* Centre, *Dept.* Departament, *Fac.* Facultat, *Hosp.* Hospital, *Inst.* Institut, *Med.* Medicina, *Serv.* Servei, *Un.* Unitat i *Univ.* Universitat.

Röthig, H.J. Dept. Clinical Pharmacology. Hoechst AG. Frankfurt.

Tanswell, P. Dept. Pharmacokinetics. Karl Thomae GmbH. Biberach an der Riss.

Weihrauch, T.R. Bayer AG. Pharma Forschungszentrum Fachbereich Medizin Wuppertal.

Welbers, I. Boehringer Ingelheim Zentrale GmbH. Ingelheim am Rhein.

Werner, R.G. Biotechnical Production. Karl Thomae GmbH. Biberach an der Riss.

Wieland, T. Max Planck Inst. Medical Research. Heidelberg.

## **Austria**

Aulitzky, W. Dept. Urology. Landeskrankenanstalten Salzburg. Salzburg.

Nasmyth, K. Research Inst. Molecular Pathology. Wien.

## **Bèlgica**

Lauwerys, R. Univ. Catholique Louvain. Fac. Med. Un. Toxicologie Industrielle Med. Travail. Brussels.

Lijnen, H.R. Center for Thrombosis Vascular Research Katholieke Universiteit Leuven. Leuven.

## **Brasil**

Izquierdo, I. Ctr. Memoria, Dept. Bioquímica, Inst. Biociencias. Univ. Federal Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

## **Canada**

Brodeur, J. Dept. Med. Travail Hygiène Milieu. Univ. Montreal. Montreal.

Busto, U.E. Pharmacy Discipline. Addiction Research Foundation. Toronto.

Larochelle, P. Institut Recherches Cliniques Montreal. Montreal.

Naranjo, C.A. Dept. Pharmacology, Medicine. Univ. Toronto. Addiction Research Foundation  
Clinical Inst. Toronto, Ontario.

Plaa, G.L. Dept. Pharmacology. Fac. Med. Univ. Montreal. Montreal.

Sellers, E.M. Addiction Research Foundation Univ. Toronto. Toronto, Ontario.

Souich du, P. Dept. Pharmacology. Fac. Med. Univ. Montreal. Montreal.

## **Dinamarca**

Gram, L.F. Dept. Pharmacology. Odense Univ. Odense.

Juul, P. Royal Danish School Pharmacy. Dept. Pharmacology. Copenhagen.

## **Egipte**

Hassan, H.T. Haematological Oncology Unit. Univ. Alexandria Medical Research Inst.  
Alexandria.

## **Espanya**

Abad, J.P. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM. Madrid.

Abajo de, F.J. Dir. Gral Farmacia P. Sanitarios. Ministerio Sanidad Consumo. Madrid.

Acevedo, P. Serv. Prestación Farmacéutica. Dirección General Serv. Vasco. Osakidetza,  
Vitoria.

Aguila del, C. Dept. Parasitología. Fac. Farmacia. Univ. Complutense, Madrid.

Aguilar, J.L. Serv. Anestesiología, Reanimación Clínica Dolor. Hosp. Germans Trias i Pujol.  
Badalona.

Aguilera, L. Sección Anestesiología. Hosp. Galdakao. Galdakao, Vizcaya.

Alamillos, F. Serv. Cirugía Oral Maxilofacial. Hosp. Princesa. Madrid.

Alborch, E. Ctr. Investigación. Hosp. La Fe. Valencia.

- Aliaga, L. Serv. Anestesiología, Reanimación Clínica Dolor. Hosp. Sta. Creu i St. Pau. Barcelona.
- Alonso, M. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Universitario San Carlos. Madrid.
- Alvarez, E. Serv. Psiquiatría. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Andrés de, J. Dept. Anestesia. Hosp. General Universitario. Valencia.
- Andreu, D. Serv. Oftalmología. Hosp. Príncipes España. Hospitalet Llobregat. Barcelona.
- Antó, J.M. Dept. Epidemiología i Salut Pública. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.
- Araño, M. Ossío, 23. Barcelona.
- Arbizu, T. Serv. Neurología. Hosp. Prínceps d'Espanya. Hospitalet Llobregat.
- Arboix, M. Dept. Farmacologia Psiquiatría. Fac. Vet. Univ. Autònoma Barcelona.
- Areso, P. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. País Vasco. Leioa.
- Ariza, J. Un. Enfermedades Infecciosas. Ciudad Sanitaria Príncipes España. Hospitalet Llobregat. Barcelona.
- Armijo, J.A. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Medicina. Univ. Cantabria. Hosp. Nacional Marqués Valdecilla.
- Artalejo, C.R. Dept. Pharmacological Physiological Sciences. Chicago, USA. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Med. Univ. Autónoma Madrid.
- Artigas, F. Inst. Química Biorgánica. CSIC. Barcelona.
- Atrian, S. Dept. Genética. Fac. Biología. Univ. Barcelona.
- Ausina, V. Serv. Microbiología. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Avendaño, C. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Nacional "Marqués Valdecilla". Santander.
- Ayesta, F.J. Dept. Fisiología Farmacología. Div. Farmacología, Un. Farmacología Preclínica. Fac. Med. Univ. Cantabria. Santander.
- Ayuso, J.L. Fac. Medicina. Dept. Psiquiatría. Univ. Complutense.
- Badia, A. Dept. Farmacologia Psiquiatría. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.

- 
- Badia, X. Soikos, Ctr. Estudis en Economia Salut Política Social, S.L. Barcelona.
- Baeyens, J.M. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Medicina. Granada.
- Bagunyà, J. Institut Gutmann. Barcelona.
- Baguñá, J. Dept. Genética. Fac. Biología. Univ. Barcelona.
- Baiget, M. Serv. Hematología/Enf. Genéticas. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Bajén, P.M. Maestro Nicolau, 16. Barcelona.
- Bakke, O.M. Laboratorios Almirall, S.A. Barcelona.
- Balsells, M. Serv. Endocrinología Nutrición. Hosp. Sta. Creu Sant Pau. Barcelona.
- Baños, J.E. Dept. Farmacología Psiquiatría. Univ. Autònoma Barcelona.
- Barrio, J.L. Un. Enfermedades Infecciosas. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Bartlett, A. Dept. Investigación Clínica. Laboratorios Esteve, S.A. Barcelona.
- Barturen, F. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.
- Basi, N. Ctr. Investigación Desarrollo Aplicado. Sta. Perpètua Moguda. Barcelona.
- Bautista, C. Fac. Biología. Univ. Complutense. Madrid.
- Bayés, R. Dept. Psicología Educació. Un. Psicología Bàsica. Univ. Autònoma Barcelona.
- Bellver, C. Dept. Farmacología. Laboratorios Morrith, S.A. Madrid.
- Beneit, J.V. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. Complutense. Madrid.
- Berga, P. Dept. Farmacología. Laboratorios Almirall, S.A. Barcelona.
- Bigorra, J. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Clínic Provincial Barcelona; Dept. Investigación y Desarrollo, Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona.
- Blanco, M. Dept. Genética Microbiología. Instituto Investigaciones Citológicas. Fundación Valenciana Invest. Biomédicas. Valencia.
- Bloxham, D. Dept. Investigación. Laboratorios Almirall, Barcelona.



- Bonaventura, I. Hosp. Virgen de la Cinta. Tortosa. Tarragona.
- Bonfill, T. Serv. Coordinació Oncològica. Hosp. Clínic. Barcelona.
- Boronat, A. Un. Bioquímica. Fac. Farmacia. Univ. Barcelona.
- Bosch, F. Dept. Farmacologia Psiquiatria. Univ. Autònoma Barcelona.
- Breyse, Y. CAP Sant Elies. Institut Català Salut. Barcelona.
- Broggi, M. Serv. Cirurgia. Hosp. Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
- Buisan, L. Serv. Anestesiologia. Hosp. Cruz Roja. Hospitalet Llobregat.
- Burgos, I. Colegio Oficial Médicos. Avila.
- Burguera, J. Serv. Neurología. Hosp. La Fe. Valencia.
- Buzón, L. Serv. Enfermedades Infecciosas. Ctr. Ramón Cajal. Madrid.
- Caballero, P.J. Urgencias Medicina Interna. Hosp. 1º Octubre. Madrid.
- Cabré, O. Dept. Genética/Microbiología. Fac. Biología. Univ. Autònoma Barcelona.
- Calvo, R. Dept. Farmacología. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.
- Calzada de la, M.D. Serv. Neurofisiología Clínica. Hosp. General Vall d'Hebron. Barcelona.
- Camí, J. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.
- Campillo, M. Dept. Bioestadística i Epidemiologia. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.
- Campo, E. Dept. Anatomía Patológica. Hosp. Clínic i Provincial Barcelona.
- Campos, A. Sección Inmunohematología. Fac. Medicina. Univ. Alicante. San Vicente Raspeig, Alicante.
- Camprubí, P. Colegio Oficial Biólogos. Barcelona.
- Camps, M.V. Dept. Ética. Facultat Filosofia. Univ. Autònoma Barcelona.
- Cano, A. Instituto Investigaciones Biomédicas. Consejo Superior Investigaciones Científicas. Madrid.
- Cañellas, M. Serv. Anestesiología, Reanimación Clínica Dolor. Hosp. Sabadell. Consorci Hosp. Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.

Capellá, G. Laboratori d'Investigació Gastrointestinal. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Univ. Autònoma Barcelona.

Carbó L, Hosp. Seguridad Social. Virgen Monte Toro. Menorca.

Carcas, A. Laboratorios SKF. Madrid.

Carlos, R. Dept. Anestesiología. Hosp. Clínico San Cecilio. Univ. Granada.

Carné, X. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Vall d'Hebron. Barcelona.

Carrasco, J.L. Dept. Psiquiatría. Ctr. Ramón y Cajal. Madrid.

Cartón, J.A. Dept. Medicina Interna. Hosp. Ntra. Sra. Covadonga. Oviedo.

Casal, J. Ctr. Nacional Microbiología Inmunología Sanitarias. Majadahonda. Madrid.

Casanueva, B. Laboratorio Inmunología. Hosp. Nacional Marqués Valdecilla. Santander.

Casas, M. Serv. Psiquiatría y Sección Psicofarmacología. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.

Castellarnau, C. Serv. Hematología. Hosp. Sta. Creu St. Pau. Barcelona.

Castell, J.V. Ctr. Investigación. Hosp. La Fe. Valencia.

Castro, J. UVI Coronarias. Hosp. Universitario San Cecilio. Granada.

Castro de, P. Dept. Neurología. Clínica Universitaria. Pamplona.

Cava, M. Ctr. Seguridad e Higiene. Polígono Industrial El Segre Parc. Lleida.

Cepeda, R. Ctr. Nacional Farmacología. Majadahonda.

Cerdá, E. Dept. Genética. Fac. Biología. Univ. Sevilla.

Cervantes, A. Serv. Hematología Oncología Médica. Hosp. Clínic Universitari. Valencia.

Cervera, C. Serv. Neurología. Hosp. General Vall d'Hebron. Barcelona.

Cerveró, F. Dept. Fisiología. Fac. Med. Univ. Alcalá Henares. Madrid.

Cisterna, R. Fac. Med. Univ. País Vasco. Leioa. Vizcaya.

Clemente, C. Urgencias Medicina Intensiva. Hosp. Alvarez Castro. Girona.

- Closas, J. Serv. Medicina Interna. Hosp. Viladecans, Barcelona.
- Clos, V. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.
- Clotet, B. Hosp. Día (VIH). Hosp. Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
- Cobos, A. Un. Bioestadística. Fac. Medicina. Univ. Barcelona.
- Colomer, D. Serv. Hematologia Biològica. Escola d'Hematologia Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.
- Corbella, J. Un. Enseñanza Investigación Med. Legal Toxicol. Dept. Salud Pública. Fac. Medicina. Univ. Barcelona.
- Correa, I. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM, Madrid.
- Cortés, J.L. Un. Cuidados Intensivos. Clin. Puerta Hierro. Madrid.
- Cosín, J. Ctr. Investigación. Hosp. La Fe. Valencia.
- Costa, J. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
- Costa Molinari, J. Serv. Psiquiatria. Hosp. del Mar. Barcelona.
- Cueto, A. Dept. Microbiología Higiene. Fac. Med. Granada.
- Daniels, M. Serv. Coordinació Oncològica. Hosp. Clínic. Barcelona.
- Delgado, M.D. Dept. Biología Molecular. Fac. Medicina, Univ. Cantabria. Santander.
- Desola, J. CRIS Unidad Terapéutica Hiperbárica. Dep. Urgencias, UCI. Hosp. Cruz Roja. Barcelona.
- Díaz, E. Dept. Investigación Clínica. Laboratorios Upjohn, S.A. Madrid.
- Díaz, F. Serv. Med. Interna. Residencia Sanitaria Seguridad Social. Mérida. Badajoz.
- Díaz Rubio, E. Serv. Oncología Med. Hosp. Clínico San Carlos, Fac. Med. Madrid.
- Doménech, J. Un. Funcional Farmacia Galénica. Fac. Farmacia. Univ. Barcelona.
- Dómine, M. Serv. Oncología. Clínica Ntra. Sra. Concepción. Madrid.
- Domingo, J.L. Fac. Med. Reus. Univ. Barcelona. Laboratorios Toxicología Bioquímica. Reus, Tarragona.

- Domínguez Gil, A. Dept. Farmacia Galénica. Fac. Farmacia. Salamanca.
- Dorado, M.S. Sección Urgencia Med. Interna. Hosp. 1º Octubre. Madrid.
- Drobnic, L. Dept. Med. Interna. Hosp. del Mar. Barcelona.
- Durán, X. La Vanguardia, Barcelona.
- Echeverría, A. Min. Sanidad Consumo. DGFPS. Madrid.
- Elguero, J. Inst. Química Médica. CSIC, Madrid.
- Enjuanes, L. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM, Madrid.
- Erill, S. Fundació Dr. Antonio Esteve. Barcelona.
- Escobar, F. Serv. Endocrinología. Hosp. Clínico San Cecilio. Granada.
- Espinosa, C. Dept. Investigación Desarrollo. Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona.
- Estapé, J. Serv. Coordinació Oncològica. Hosp. Clínic i Provincial. Barcelona.
- Estivill, X. Serv. Hematología/Enf. Genéticas. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Estopà, R. Serv. Neumología. Hosp. Príncipes España. Hospitalet Llobregat, Barcelona.
- Estrany, R.M. Asociación Española Esclerosis Múltiple. Barcelona.
- Fabra, A. Dept. Cáncer Metástasis. Hosp. Durán Reynals. Hospitalet Llobregat, Barcelona.
- Farré, A.J. Dept. Farmacología. Laboratorios Esteve, S.A. Barcelona.
- Faura, C. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Med. Univ. Alicante.
- Felices, F. Hosp. General Murcia.
- Felip, V. Sev. Neurología. Hosp. Cruz Roja. Barcelona.
- Feliu, J.E. Serv. Endocrinología Exp. Clínica Puerta Hierro. Madrid.
- Feria, M. Dept. Farmacología Medicina Física. Fac. Med. Univ. La Laguna. Tenerife.
- Fernández, A.G. Dept. Farmacología. Laboratorios Almirall S.A. Barcelona.
- Fernández, M. Dept. Bioquímica. Fac. Medicina. Univ. Autónoma Madrid.

Fernández, O. Serv. Neurología. Hosp. Regional. Málaga.

Fernández Yarritu, L. Serv. Med. Intensiva. Hosp. Galdakao, Vizcaya.

Ferragut, J.A. Dept. Neuroquímica. Univ. Alicante.

Figuerola, D. Serv. Endocrinología. Hosp. Clínic. Barcelona.

Fiol, M. Serv. Cuidados Intensivos. Ciudad Sanitaria Seguridad Social. Palma Mallorca.

Flórez, J. Dept. Fisiol. Farmacol. Div. Farmacología, Un. Farmacología Preclínica. Fac. Med. Univ. Cantabria. Santander.

Flos, R. Sec. Biología. Fac. Ciències. Univ. Autònoma Barcelona.

Fontes, M. Dept. Genética Microbiología. Fac. Biología. Murcia.

Fonts, J. Dept. Investigación Clínica. Laboratorios Dr. Esteve S.A. Barcelona.

Foz, A. Dept. Microbiología. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.

Fresno, M. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM, Madrid.

Fresquet, A. Dept. Investigación Clínica. Laboratorios Esteve. Barcelona.

Fresquet, J.L. Inst. Estudios Documentales Históricos sobre Ciencia. C.S.I.C. Univ. Valencia.

Galán, A. Cátedra Patología Médica. Hosp. Clínico Universitario. Valencia.

Galende, I. Dir. Gral. Farmacia P. Sanitarios. Ministerio Sanidad y Consumo. Madrid.

Galiana, J. Fac. Medicina. Dept. Farmacología. Univ. Cádiz.

Gallart, M.J. Serv. Farmacia. Hosp. Juan XXIII. Tarragona.

Gallart, M.T. Serv. Inmunología. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.

Garau, X. Serv. Med. Interna. Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona.

García, S. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hosp. Infantil La Paz. Madrid.

García Alonso, F. Ctr. Nacional Farmacobiología. Majadahonda. Dir. Gral. Farmacia P. Sanitarios. Ministerio Sanidad Consumo. Madrid.

- García Calvo, I. Laboratorios Astra, S.A. Esplugas Llobregat. Barcelona.
- García del Valle, M. Ctr. Salud Boadilla Monte. Boadilla Monte. Madrid.
- García García, A. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Univ. Autónoma Madrid.
- García Merino, A. Serv. Neurología. Clínica Puerta Hierro. Madrid.
- García Morillas, M. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Clínico San Cecilio. Granada.
- García Rafanell, J. Dept. Farmacología. J. Uriach Cia., S.A. Barcelona.
- García San Miguel, J. Serv. Enfermedades Infecciosas. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- García Sevilla, J.A. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Med. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.
- Garre, V. Dept. Genética Microbiología. Fac. Biología. Murcia.
- Garrido, F. Dept. Análisis Clínicos e Inmunología. Hosp. Virgen las Nieves. Univ. Granada.
- Garzón, J. Inst. Cajal. Madrid.
- Gascón, J. Serv. Psiquiatría. Mútua Terrassa.
- Gastó, C. Dept. Psiquiatría Psicología Médica. Fac. Med. Barcelona.
- Gelpí, E. Dept. Neuroquímica. CSIC. Barcelona.
- Gil, E. Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona.
- Giménez Hernández, J. Subdirección General Estudios. Ministerio Sanidad Consumo. Madrid.
- Giménez Roldán, J. Serv. Neurología. Hosp. Gregorio Marañón. Madrid.
- Gimeno Alava, A. Serv. Neurología. Hosp. Ramón y Cajal. Madrid.
- Giralt, M.T. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.
- Girvent, F. Clínica Santa Fe. Hosp. Sabadell. Sabadell, Barcelona.
- Gómez, J. Dept. Med. Interna Infecciosa. Ciudad Sanitaria Virgen Arrixaca. El Palmar. Murcia.

Gómez Luque, A. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. Málaga.

González, A.M. Dept. Fisiología Farmacología. Fac. Med. Santander.

González, F.J. Dept. Pediatría. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.

González Darder, J.M. Sección Neurocirugía. Hosp. General Castelló. Castellón.

González de Rivera, J.L. Dept. Psiquiatría. Fac. Medicina. Santa Cruz Tenerife.

González de Suso, M.J. Dept. Científico. Bristol-Myers Squibb. Madrid. Serv. Evaluación Medicamentos. DGFP. Ministerio Sanidad Consumo. Madrid.

González Duarte, R. Dept. Genética Microbiología. Fac. Biología. Barcelona.

González Hernández, J.L. Dept. Química Física. Fac. Ciencias Químicas. Salamanca.

Goñalons, E. Un. Fisiología. Dept. Biología Celular Fisiología. Fac. Veterinaria. Univ. Autónoma Barcelona.

Granda, E. Min. Sanidad Consumo. Sub. Gen. Ordenación Asistencia Farmacéutica. Madrid.

Grande, F. Dept. Bioquímica. Fac. Ciencias. Univ. Zaragoza.

Grau, M.R. Ctr. Investigación Desarrollo. Consejo Superior Investigaciones Científicas. Barcelona.

Gudiol, F. Un. Enfermedades Infecciosas. Ciudad Sanitaria Príncipes España. Hospitalet Llobregat. Barcelona.

Guerrero, A. Dept. Microbiología. Ctr. Especial Ramón y Cajal. Madrid.

Guerrero, R. Dept. Microbiología. Fac. Biología. Univ. Barcelona.

Guimón, J. Dept. Psiquiatría. Fac. Medicina. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.

Guitart, J. Conselleria Cultura. Generalitat Catalunya. Barcelona.

Gurguí, M. Un. Enfermedades Infecciosas. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.

Gurpegui, M. Dept. Psiquiatría. Clínica Universitaria. Univ. Navarra. Pamplona.

Gutiérrez, B. Dept. Farmacología. Laboratorios Dr. Esteve. Barcelona.

- Hernández, D. Asociación Española Esclerosis Múltiple. Barcelona.
- Hernández, J. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Med. Univ. Murcia. Espinardo. Murcia.
- Hernández Bronchud, M. Serv. Hematología. Hosp. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
- Hernández Nieto, L. Dept. Internal Med. Hosp. General Clínico. La Laguna. Tenerife.
- Hernández, A. Serv. Neumología. Ctr. Ramón y Cajal. Madrid.
- Honorato, J. Serv. Farmacología Clínica. Clínica Universitaria Navarra. Pamplona.
- Izquierdo, G. Serv. Neurología. Hosp. Universitario. Sevilla.
- Izquierdo, M. Dept. Biología Molecular. Fac. Ciencias. Univ. Autónoma Madrid.
- Jiménez Torres, N.V. Serv. Farmacia. Hosp. Dr. Peset. Valencia.
- Juárez, A. Dept. Microbiología. Fac. Biología. Univ. Barcelona.
- Laborde, A. Serv. Urgencias. Hosp. Clínic Provincial. Barcelona.
- Lacal, J.C. Instituto Investigaciones Biomédicas. Consejo Superior Investigaciones Científicas. Madrid.
- Lahuerta, J. Pfizer Central Research. Madrid.
- Lalucat, J. Cat. Microbiología. Fac. Biología. Univ. Baleares.
- Lamas, X Dept. Farmacología Toxicología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.
- Landa, N. Hosp. Cruces. Baracaldo, Vizcaya.
- Langa, F. Dept. Bioquímica, Div. III. Fac. Química. Univ. Barcelona.
- Laucat, J. Cátedra Microbiología. Fac. Biología. Univ. Baleares. Palma Mallorca.
- Lecha, M. Serv. Dermatología. Hosp. Clínic Provincial. Barcelona.
- León, J. Dept. Biología Molecular. Fac. Medicina. Univ. Cantabria. Santander.
- Liñares, J. Laboratorio Microbiología. Ciudad Sanitaria Príncipes España. Hospitalet Llobregat. Barcelona.



Lobo, F. Univ. Carlos III. Madrid.

López Barneo, J. Dept. Fisiología Biofísica, Fac. Med. Univ. Sevilla.

López Timoneda, F. Serv. Anestesia. Hosp. Clínico San Carlos. Fac. Med. Madrid.

López Vega, J.M. Serv. Oncología Médica. Hosp. Clínico San Carlos. Madrid.

Lorente, L. Serv. Farmacia. Hosp. Germans Trias i Pujol. Badalona.

Lorenzo, P. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Univ. Complutense Madrid.

Lucena, M.I. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Málaga.

Luque, M. Un. Hipertensión. Hosp. Universitario San Carlos. Madrid.

Luria, X. División Médica. Laboratorios Almirall, S.A. Barcelona.

Llenas, J. Laboratorio Almirall. Barcelona.

Llopis, R. Dept. Biología Molecular. Instituto Llorente - Fides. Madrid.

Lluch, S. Dept. Fisiología. Univ. Valencia. Valencia.

Lluís, F. Laboratorio Investigación Gastrointestinal. Hosp. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Manresa, A. Laboratorio Microbiología. Fac. Farmacia. Barcelona.

Marco, J. Serv. Anestesiología, Reanimación Clínica Dolor. Hosp. Nen Jesús. Sabadell, Barcelona.

Marín, J. Serv. Neumología. Hosp. Clínico Universitario. Valencia.

Marruecos, L. Un. Cuidados Intensivos. Hosp. Sta. Creu Sant Pau. Barcelona.

Martín, M.I. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Med. Univ. Complutense. Madrid.

Martín, M.L. Sev. Anestesiología Reanimación. Hosp. Materno-Infantil Badajoz. Fac. Med. Univ. Extremadura. Badajoz.

Martín, R. Dpt. Microbiología. Ciudad Sanitaria Príncipes España. Hospitalet Llobregat. Barcelona.

Martín Mateo, M.L. Dept. Bioestadística. Fac. Med. Univ. Autónoma Barcelona.

- Martínez, C. Serv. Alergología. Ctr. Ramón y Cajal. Madrid.
- Martínez, E. Instituto Química Bio-orgánica. CSIC. Barcelona.
- Martínez Carretero, J.M. Inst. Estudis Salut. Dept. Sanitat Seguretat Social. Barcelona.
- Martínez Chuecos, J. Serv. Med. Intensiva. Res. Ntra. Sra. Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.
- Martínez del Olmo, M.T. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Universitario San Carlos. Madrid.
- Martínez Lanao, J. Dept. Farmacia Tecnol. Farmaceut. Fac. Farmacia. Salamanca.
- Martínez Osaba, M.J. Laboratorio Hormonal. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Masana, J. Dept. Psiquiatría. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Massó, O. Laboratorio Bioinvestigación. Merck Igoda, S.A. Barcelona.
- Matías Guiu, J. Serv. Med. Interna. Hosp. Virgen Lirios. Alcoi, Alicante.
- Mazo, A. Dept. Bioquímica Fisiología. Fac. Química. Univ. Barcelona.
- Meana, J.J. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Medicina. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.
- Mearin, F. Serv. Aparato Digestivo. Hosp. General Vall d'Hebron. Barcelona.
- Mediavilla, A. Serv. Farmacología Clínica. Ctr. Nacional Marqués Valdecilla. Santander.
- Méndez, E. Serv. Endocrinología. Hosp. Ramón y Cajal. Madrid.
- Miralles, F.S. Dept. Anestesiología. Hosp. Comarcal Vega Baja. Orihuela, Alicante.
- Mirelis, B. Serv. Microbiología. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Miró, J.M. Un. Enfermedades Infecciosas. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Miró Jornet, J. Serv. Medicina Interna. Hosp. Marqués Valdecilla. Santander.
- Miró Vila, J. Laboratoris Esteve, S.A. Barcelona.
- Monedero, A. Min. Sanidad Consumo. DGFPS. Madrid.

- Monteis, J. Un. Coronaria. Hosp. Creu Roja. Hospitalet Llobregat. Barcelona.
- Montero, J.M. Dept. Medicina Interna. Serv. Oncología Médica. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.
- Morales Olivas, F.J. Dept. Farmacología. Fac. Med. Valencia.
- Morcillo, E. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Valencia. Vicerrectorado Investigación. Alcalá Henares.
- Moreno, A. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Clínico San Carlos. Fac. Med. Madrid.
- Morlans, M. Serv. Nefrología. Hosp. General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- Moya, F. Dept. Morfología. Fac. Medicina. Univ. Alicante San Vicente Raspeig, Alicante.
- Munárriz, M. Un. Psiquiatría. Hosp. Virgen Lirios. Alcoi, Alicante.
- Munné, P. Un. Toxicología. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Muñoz, M. Serv. Coordinación Oncología. Hosp. Clínic i Provincial Barcelona.
- Murillo, F.J. Dept. Genética Microbiología. Fac. Biología. Murcia.
- Nadal, J. Serv. Pediatría. Hosp. Sta. Creu Sant Pau. Barcelona.
- Navarro, X. Dep. Fisiología. Fac. Med. Un. Autònoma Barcelona.
- Nicolás, G. Fac. Biología. Dept. Fisiología Vegetal. Salamanca.
- Nieto, J. Dept. Marketing. Laboratorios Esteve, S.A. Barcelona.
- Noguera, R. Jaime I, 60 5<sup>è</sup>. Girona.
- Nogué, S. G.I.T.A.B. Vigilancia Intensiva. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Nolla, J. Un. Cuidados Intensivos. Hosp. del Mar. Barcelona.
- Obach, R. Div. Ciencias Salud. Dept. Farmacia. Univ. Barcelona.
- Obrador, A. Serv. Aparato Digestivo. Hosp. Son Dureta. Palma Mallorca.
- Olivella, J. Serv. Neurología. Hosp. Cruz Roja. Barcelona.
- Ordinas, A. Serv. Hemoterapia. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.

- 
- Ortín, J. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM, Madrid.
- Pablo de, J. Area Medicina Psicosomática Conductual. Hosp. Clínic i Provincial. Barcelona.
- Pacheco, M.V. Serv. Sugerencias Reclamaciones. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Padró, D. Serv. Psiquiatria. Hosp. Civil Basurto. Bilbao, Vizcaya.
- Pahisa, A. Dept. Med. Interna. Ciudad Sanitaria Seguridad Social. Barcelona.
- Palop, R. Ctr. Nacional Farmacología. Majadahonda. Madrid.
- Pazos, A. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Medicina. Santander.
- Pedromingo, A. Un. Estadística Dept. Médico. Glaxo, S.A. Madrid.
- Peinado, J.M. Dept. Fisiología. Fac. Medicina. Granada.
- Pérez, J.P. Div. Farmacéutica Dept. Medicina. Ciba Geigy, S.A. Barcelona.
- Pérez Campos, A. Div. Médica. Laboratorios Almirall S.A. Barcelona.
- Pérez Mateo, M. Hosp. Insalud. Serv. Gastroenterología. Elche.
- Pérez Oliva, M. El País. Barcelona.
- Permanyer, G. Serv. Cardiología. Hosp. Gral. Univ. Vall d'Hebron. Barcelona.
- Pijoan, J.I. Serv. Documentación Clínica. Hosp. Cruces. Baracaldo, Vizcaya.
- Piña, C. Hoechst Ibérica S.A. Barcelona.
- Piqueras, J. Serv. Hematología. Hosp. General Vall d'Hebrón. Univ. Autònoma Barcelona.
- Piulats, J. Laboratorio Bioinvestigación. Merck Química, S.A. Barcelona.
- Planas, E. U. Farmacología. Fac. Odontología. Hospitalet Llobregat, Barcelona.
- Poch, E. Serv. Nefrología. Hosp. Clínic Provincial. Barcelona.
- Porta, M. Instituto Municipal Investigación Médica. Barcelona.
- Prats, G. Serv. Microbiología. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Puig, M.M. Serv. Anestesiología, Reanimación Terapia Dolor. Hosp. del Mar. Barcelona.

Ramón y Cajal, S. Dept. Anatomía Patológica. Clínica Puerta Hierro. Madrid.

Repetto, M. Instituto Nacional Toxicología. Sevilla.

Revuelta, J.M. Un. Cirugía Experimental. Hosp. Marqués Valdecilla. Santander.

Rivera, M.P. Ctr. Investigación Desarrollo. Consejo Superior Investigaciones Científicas. Barcelona.

Rivera, R. Hospital Div. Laboratorios Pensa. Barcelona.

Roberts, D. Laboratorio Almirall. Barcelona.

Roca, J. Lab. Vita, S.A. Sant Joan Despí. Barcelona.

Roca, J. Un. Cures Paliatives. Hosp. Santa Creu. Vic, Barcelona.

Rodamilans, M. Laboratorio Toxicología. Hosp. Clínic Provincial. Barcelona.

Rodríguez López, C.M. Dept. Farmacología Terapéutica. Fac. Medicina. Granada.

Rodríguez-Sasiain, J.M. Serv. Farmacia. Hosp. Galdácano. Baracaldo, Vizcaya.

Roser, R. Dept. Investigación. Laboratorios Esteve, S.A. Barcelona.

Rovira Forns, J. Soikos, Ctr. Estudis en Economia Salut i Política Social, S.L. Barcelona.

Rovira Sallés, J. Facultat Filosofia. Univ. Autònoma Barcelona.

Roy, C. Dept. Microbiología. Fac. Med. Univ. Autónoma Barcelona.

Rubio, E. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Valencia.

Rubio, N. Instituto Cajal CSIC. Madrid.

Rubio, V. Ctr. Nacional Biotecnología. Madrid.

Ruiz, F. Dept. Fisiología Farmacología. Div. Farmacología. Fac. Medicina. Univ. Cantabria. Santander.

Ruiz Cabello, F. Dept. Análisis Clínicos e Inmunología. Hosp. Virgen de las Nieves. Univ. Granada.

Ruiz Elvira, M. El País, Madrid.

- 
- Sagalés, T. Serv. Electroencefalografía Neurofisiología. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona.
- Sagués, F. Dept. Médico. Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona.
- Sainz, A. Asociación Esclerosis Múltiple. Madrid.
- Saiz, J. Serv. Psiquiatría. Ctr. Ramón y Cajal. Madrid.
- Salgado, A. La Vanguardia, Barcelona.
- Salido, G. Dept. Fisiología Animal. Fac. Veterinaria. Cáceres.
- Salvá, J. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. Barcelona.
- Sallés, J. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.
- Sánchez, J. Dept. Investigación Clínica Laboratorios Esteve, S.A. Barcelona.
- Sánchez Blázquez, P. Instituto Cajal. Madrid.
- Sánchez García, A. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Córdoba.
- Sanmartí, A. Hosp. Germans Trias Pujol. Badalona.
- Santos, D. Dept. Farmacia Tecnología Farmacéutica. Fac. Farmacia. Salamanca.
- Sanz, E. Serv. Cardiología. Hosp. Vall d'Hebron. Barcelona.
- Sanz, E.J. Dept Farm. Medicina Física. Fac. Medicina. Santa Cruz Tenerife.
- Sarabia, J. Sec. Hospitaliz. Domicilio. Hosp. Provincial. Madrid.
- Sarró, B. Subdiv. Psiquiatría. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.
- Segovia, J. Serv. Cardiología. Clínica Puerta Hierro. Madrid.
- Segura, A. Programa Formació i Recerca en Salut Pública. Institut d'Estudis Salut. Barcelona.
- Segura, J. Dept. Farmacología y Toxicología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.
- Segura, L. Ctr. Antitòxico. Instituto Nacional Toxicología. Madrid.

Semir de, V. La Vanguardia, Barcelona.

Senra-Valera, A. Cátedra Patología General. Policlínico. Fac. Med. Cádiz.

Serrano, C. Serv. Enf. Aparato Digestivo. Clínica Puerta Hierro. Madrid.

Serrano, M.I. Dept. Farmacología. Fac. Medicina. Sevilla.

Serrano Castro, M.A. Dir. Gral. Farmacia P. Sanitarios. Ministerio Sanidad y Consumo. Madrid.

Simón, M. Juli Garreta, 1. Girona.

Sinués, B. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Clínico. Zaragoza.

Solchaga, R. Un. Infermería Quirúrgica. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.

Tolosa, E. Serv. Neurología. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.

Tornos, P. Serv. Cardiología. Ciudad Sanitaria Seguridad Social. Barcelona.

Torrent, J. Dep. Farmacología y Psiquiatría. Fac. Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona. DGFPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Tristán, C. Dir. Gral. Farmacia P. Sanitarios. Ministerio Sanidad y Consumo. Madrid.

Udina, C. Serv. Psiquiatría. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.

Ugarte, P. Serv. Cuidados Intensivos. Hosp. Valdecilla. Santander.

Ugena, B. Hosp. del Mar. Barcelona.

Valderas, J.M. Investigación Ciencia, Prensa Científica. Barcelona.

Valderrábano, F. Serv. Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

Valdés, M. Dept. Psiquiatría. Hosp. Clínic. Barcelona.

Valiente, R. Dept. Investigación Clínica Faes. Bilbao.

Vallejo, J. Dept. Psiquiatría. Hosp. Clínico Provincial. Barcelona.

Vallvé, C. Dept. Médico. Hoechst Ibérica S.A, Barcelona. Institut Catalá Farmacología CS Vall d'Hebron, Barcelona.

- Vargas, E. Serv. Farmacología Clínica. Hosp. Universitario San Carlos. Madrid.
- Vázquez Mata, G. Serv. Cuidados Intensivos. Ciudad Sanitaria Virgen Nieves. Granada.
- Verger, G. Un. Malalties Infeccioses. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.
- Vicens, J. Dept. Soc. Metod. Ciencias Sociales. Fac. Ciencias Económicas, Subun. Empresariales. Barcelona.
- Vicente Fernández, J. Serv. Oncología. Clínica Ntra. Sra. Concepción. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Vicente García, V. Un. Hematología Hemoterapia. Ctr. Regional Hemodonación. Murcia.
- Vidal, F. Serv. Anestesiología, Reanimación Tratamiento Dolor. Hosp. Germans Trias i Pujol. Badalona.
- Vila, E. Dept. Farmacologia Psiquiatria. Fac. Med. Univ. Autònoma Barcelona.
- Vilageliu, L. Dept. Genética. Fac. Biología. Barcelona.
- Vilardell, E. Serv. Endocrinologia. Hosp. Clínic. Barcelona.
- Vilardell, F. Serv. Digestivo. Hosp. Santa Creu Sant Pau. Barcelona.
- Vilardell, M. Serv. Medicina Interna. Hosp. General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- Vilches, J. Dept. Anatomía Patológica. Fac. Medicina. Cádiz.
- Villasante, A. Ctr. Biología Molecular. Fac. Ciencias. CSIC-UAM, Madrid.
- Vives, J. Dept. Microbiología. Fac. Biología. Barcelona.
- Zubieta, J.K. Dept. Farmacología. Fac. Med. Univ. País Vasco. Leioa, Vizcaya.

## **Estats Units**

- Benezra, R. Cell Biology Genetics Program. Memorial Sloan-Kettering. Cancer Center. New York.
- Besmer, P. Molecular Biology Program. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York.



Brater, D.C. Clinical Pharmacology Section. Wishard Memorial Hospital Indiana Univ. School Med. Indianapolis.

Carr, E.A. Dept. Pharmacology Therapeutics. Univ. Buffalo. State Univ. School Med. Biomedical Sciences. School Dental Med. Buffalo.

Cuatrecasas, P. Glaxo Research Laboratories. Glaxo Inc. North Carolina.

Dionne, C. Dept. Pharmacology. New York Univ. Medical Center. New York.

Dmitrovsky, E. Laboratory Molecular Med. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York.

Drayer, D. Div. Clinical Pharmacology. Cornell Univ. Medical College. New York.

Friend, S.H. The MGH Cancer Center. Massachusetts General Hospital Harvard Medical School. Charlestown.

Galloway, J.A. Lilly Research Laboratories. Lilly Corporate Center. Indianapolis.

Gibaldi, M. Univ. Washington, School Pharmacy. Seattle, Washington.

Holtzman, J.L. Veterans Administration Medical Center. Minneapolis, Minnesota.

Koeffler, H.P. Dept. Med. UCLA School Med. Cedars-Sinai Medical Center. Los Angeles.

Lalka, D. Dept. Pharmaceutics. Univ. Buffalo State Univ. New York. School Pharmacy. Faculty Sciences. Buffalo.

Lasagna, L. Tufts Univ. Sackler School Graduate Medical Sciences. Boston.

Lemberger, L. Lilly Research Laboratories. Lilly Laboratory for Clinical Research. William N. Wishard Memorial Hospital. Indianapolis.

Levy, G. Dept. Pharmaceutics. School Pharmacy. State Univ. New York Buffalo. Amherst, New York.

Lodish, H.F. Whitehead Inst. Biomedical Research Massachusetts Inst. Technology. Cambridge.

Massagué, J. Howard Hughes Medical Inst. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York.

Meyer, B.R. Div. Clinical Pharmacology. North Shore Univ. Hospital. Cornell Univ. Medical College. Manhasset.

Nelkin, D. Dept. Sociology. New York Univ.

Oró, J. Dept. Biochemical Sciences. Univ. Huston. Texas.

Reidenberg, M.M. Div. Clinical Pharmacology. Cornell Univ. Medical College. New York.

Rifkind, R.A. Sloan-Kettering Inst. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York.

Temple, R.J. Office Drug Research Review. Center for Drugs Biologics. Food Drug Administration. Rockville.

Wardell, W.M. Dept. Med. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield.

Watanabe, P.G. Down Chemical U.S.A. Mammalian Environmental Toxicology Research Laboratory. Midland, Michigan.

Weber, G. Dept. Biochemistry. School Chemical Sciences. Univ. Illinois. Urbana, Illinois.

Weinstein, I.B. College Physicians & Surgeons Columbia Univ. Comprehensive Cancer Center. New York.

Wilkinson, G.R. Dept. Pharmacology. Vanderbilt Univ. Nashville, Tennessee.

Yaffe, S.J. Center Research for Mothers and Children. National Inst. Child Health Human Development. National Inst. Health. Bethesda, Maryland.

## **Finlàndia**

Pelkonen, O. Dept. Pharmacology. Univ. Oulu.

## **França**

Bonne, C. Laboratoire Physiologie Cellulaire. Univ. Montpellier.

Faus, I. Dept. Bioteconología. Grupo Uriach. Sant Fost Capsentelles; Institut Chimie Biologique. Fac. Med. Strasbourg.

Fayard, P. Labcis, Univ. Poitiers.

Katlama, C. Dept. Infectious Diseases Tropical Med. Hosp. Pitié-Salpêtrière, Paris.

Mansuy, D. Univ. René Descartes. Laboratoire Chimie Biochimie. Pharmacologiques Toxicologiques. Paris.

Mayor Zaragoza, F. UNESCO. Paris.

Morselli, P.L. Département Recherche Clinique L.E.R.S. Synthélabo Paris.

Pouysségur, J. Ctr. Biochimie - CNRS. Univ. Nice - Sophia Antipolis. Faculté des Sciences. Nice.

Redmond, N.I. Toxicology Dept. Searle Research Development. Valbonne.

Reinberg, A. Fondation Adolphe Rotschild. Chronobiologie et Chronopharmacology. C.N.R.S. Paris.

Simon, P. Sanofi Recherche Ctr. Paris.

Thé De, H. Hôpital Saint-Louis. Retrovirus et Retrotransposons des Vertébrés CNRS. Paris.

Vainio, H.U. International Agency Research Cancer. W.H.O. Lyon.

Vigy, M. Le Figaro. Paris.

## **Irlanda**

O'Malley, K. Dept. Clinical Pharmacology. Royal College Surgeons Ireland. Dublin.

## **Israël**

Levy, M. Dept. Med. Clinical Pharmacology Unit Hadassah Univ. Hospital. Jerusalem.

Oren, M. Dept. Chemical Immunology. The Weizmann Inst. Science. Rehovoth.

## **Itàlia**

Bianucci, P. La Stampa. Tutto Scienze. Torino.

Crescenzi, M. Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo Università di Roma "La Sapienza". Roma.

Melloni, E. Istituto Policattedra di Chimica Biologica Università degli Studi di Genova.

Perucca, E. Università di Pavia. Dipartimento di Med. Interna e Terapia Medica. Sezione di Farmacologia e Tossicologia. Pavia.

Sparatore, B. Istituto Policattedra di Chimica Biologica Università degli Studi di Genova. Genova.

Vericat, J.A. Dept. Genética y Toxicología Celular. Research Toxicology Centre, S.p.A. Pomezia (Roma).

## **Noruega**

Bredesen, J.E. Div. Clinical Pharmacology Toxicology. Central Laboratory, Ullevaal Hospital. Univ. Oslo.

Lunde, P.K.M. Dept. Pharmacotherapeutics. Univ. Oslo.

Pike, E. Div. Pharmacotherapeutics. Norwegian Medicines Control Authority. Oslo.

## **Países Baixos**

Lex, A. Elsevier Science Publishers, B.V. Biomedical Division. Amsterdam.

Moolenaar, W.H. Div. Cellular Biochemistry. The Netherlands Cancer Inst. Amsterdam.

Mulder, G.J. Center Bio-Pharmaceutical Sciences. Univ. Leiden, Sylvius Laboratories. Leiden.

## **Regne Unit**

Darby, G. Molecular Sciences Dept. The Wellcome Foundation Ltd. The Wellcome Research Laboratories. Beckenham, Kent.

Davies, D.S. Univ. London. Royal Postgraduate Medical School Hammersmith Hospital. London.

Downward, J. Signal Transduction Laboratory Imperial Cancer Research Fund. London.

Fox, R The Lancet. London.

Francis, G.E. Dept. Molecular Cell Pathology. Royal Free Hospital School Med. London.

Gearing, A.J.H. British Bio-technology Limited. Oxford.

Geddes, A.M. Dept. Med. East Birmingham Hospital Bordesley Green East. Birmingham.

Grahame-Smith, D.G. MRC Clinical Pharmacology Unit. Univ. Dept. Clinical Pharmacology. Radcliffe Infirmary. Oxford.

Kenward, M. New Scientist. London.

Laurence, D.R. Dep. Clinical Pharmacology. Univ. College School of Medicine. London.

Maxwell, C. Clinical Research Services Ltd. London.

McQuay, H.J. Oxford Regional Pain Relief Unit Pain Relief Research Unit. Abingdon Hospital. Abingdon.

Michael, B.D. Cancer Research Campaign, Gray Laboratory. Mount Vernon Hospital. Northwood.

Munro, I. The Lancet, editor. London.

Nicholson, A.N. R.A.F. Inst. Aviation Med. Farnborough.

Nimmo, W.S. Dept. Anaesthesia. Univ. Sheffield Medical School. Sheffield.

Orme, M. The Univ. Liverpool. Dept. Clinical Pharmacology. Liverpool.

Prescott, L.F. Univ. Edinburgh. Univ. Dept. Clinical Pharmacology. The Royal Infirmary. Edinburgh.

Roe, F.J.C. Wimbledon Common, London.

Shaw, I.C. Dep. Clinical Pharmacology. Univ. College School of Medicine. London.

## **Suècia**

Ehrnebo, M. Dept. Pharmaceutical Medical Consulting. Galenus AB. Uppsala.

Moldeus, P. Dept. Toxicology. Karolinska Inst. Stockholm.

Odar-Cederlöf, I. Dept. Clinical Pharmacology. Huddinge Univ. Hosp, Internal Med. Karolinska Hosp. Stockholm.

Sjöholm, I. Div. Pharmacy, Dept. Drugs. Swedish National Board Health Welfare. Uppsala.

Sjöqvist, F. Dept. Clinical Pharmacology. Karolinska Inst. Huddinge.

**Suïssa**

Bickel, M.H. Dept. Pharmacology. Univ. Berne. Berna.

Galeazzi, R.L. Midizinische Klinik A Kantonsspital St. Gallen.

Gauci, L. Dept. Clinical Research. F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Basel.

Graepel, P. Pharmaceuticals Toxicology Ciba-Geigy Limited. Basel.

Lemaire, M. Pharmaceutical Div. Sandoz Ltd. Basel.

Mous, J. Central Research Units. F. Hoffmann La Roche, Ltd. Basel.

Schmid, B.P. Zyma S.A. Toxicology Dept. Nyon.

Steinmetz, M. Central Research Units F. Hoffmann La Roche, Ltd. Basel.

Stjernswärd, J. Cancer Un. WHO. Geneva.

Weck de, A.L. Inst. Clinical Immunology. Bern.

Zbinden, G. Inst. Toxicology. Federal Inst. Technology Univ. Zürich. Schwerzenbach.

