

LAS CIENCIAS DE LA SALUD Y LA QUÍMICA ANALÍTICA

Felix Grases

Instituto Universitario de investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)
Universidad de las Islas Baleares

El comienzo de mi carrera universitaria tuvo lugar de la mano de la Química Analítica, lo que me permitió acceder primero a la posición de Profesor Adjunto numerario (1983) y después a la de Catedrático de Universidad (1987). Probablemente debido a mi carácter inquieto, inconformista y poco convencional, inicié la búsqueda de un ámbito de investigación en que realmente pudiera efectuar una aportación que fuera útil a la sociedad. Por inclinación innata comencé esta búsqueda en el campo relacionado con la salud. Inicié los contactos con el Hospital de referencia de la Comunidad, donde tuve la suerte de encontrar clínicos interesados en la investigación (a pesar de carecer de Facultad de Medicina). Preparamos un proyecto de Investigación en Medicina Nuclear, que nos fue concedido por el Ministerio. Este Proyecto (de tres años) me facilitó conocer el mundo hospitalario, y durante su desarrollo conseguimos incluso marcar la ampicilina con tecnecio, lo que nos permitió identificar microinfecciones en animales de experimentación. Durante el desarrollo de este proyecto constaté lo que de hecho ya tenía claro y en lo que mis maestros insistían (Prof. Valcárcel): la Química Analítica debe resolver problemas. Aunque los problemas sean de una índole más amplia que los exclusivamente "analíticos". Ahora bien, no hay duda de que cualquier estudio en el ámbito de la salud, pasa por la aplicación de métodos analíticos y estos son una parte muy importante, aunque no exclusiva, de la investigación.

Durante el tercer año de desarrollo del Proyecto me di cuenta de las limitaciones para seguir trabajando en temas relacionados con elementos radioactivos, fundamentalmente por razones de seguridad. Durante este periodo tuve la oportunidad de entrar en contacto con un problema de salud muy frecuente en las Islas Baleares: la litiasis renal, mejor conocido como las piedras de riñón y su terrible consecuencia, el cólico nefrítico.

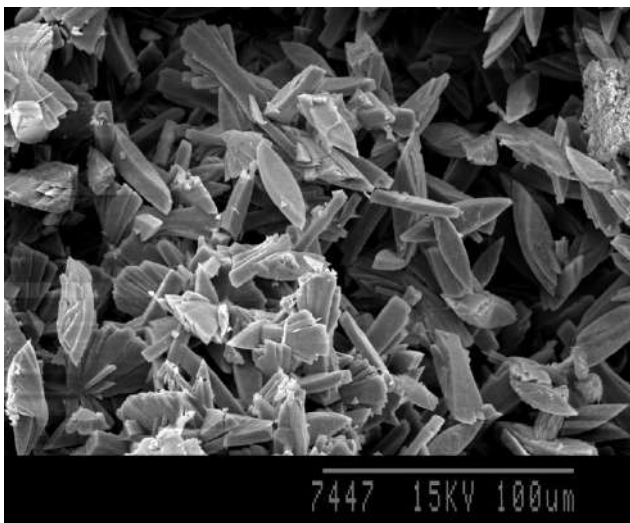
También tuve la suerte de encontrar interlocutores (urólogos) interesados en el tema. En esta época (1987) los conocimientos sobre la etiología de la enfermedad eran muy escasos, a pesar de que se decía que, sobre todo en regiones como Baleares, era una enfermedad de elevada prevalencia. Para conocer el alcance e importancia real de la patología buscamos fondos para desarrollar un estudio epidemiológico riguroso, y se determinó que la prevalencia de la litiasis en Baleares era del 14% de la población, lo que

alertó a nuestras autoridades sanitarias, porque en esta época la prevalencia a nivel del Estado Español se cifraba en el 5%. Después se ha visto que la prevalencia a nivel Nacional probablemente era del 10%, es decir más elevada en Baleares, pero sin tanta diferencia. Es preciso puntualizar que, en un estudio reciente en España, se ha visto que la prevalencia está aumentando y ya llega al 14%. Por otra parte, estudios internacionales demuestran que este aumento se da en todos los países, por lo que no hay duda de que se trata de una enfermedad de cuya prevalencia está incrementando de forma alarmante, y por tanto constituye un serio problema de salud.

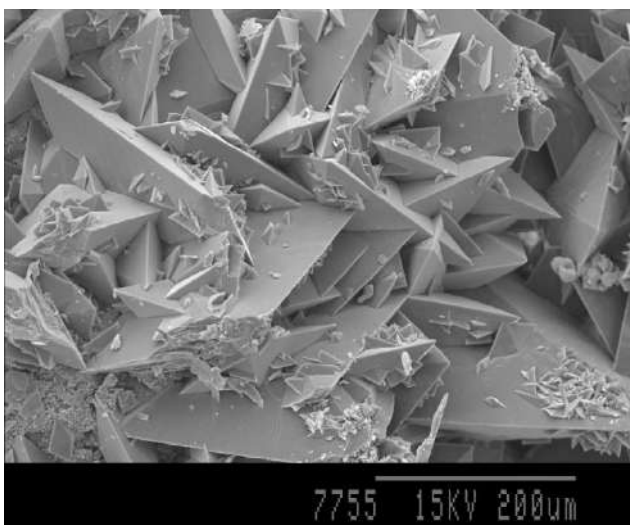
El mundo de la litiasis renal resultaba por tanto apasionante, ya que se trataba de una patología de alta prevalencia y de etiología muy poco conocida en esta época, con soluciones inespecíficas y en consecuencia poco efectivas. Además, debido a la elevada prevalencia en nuestro entorno, podíamos disponer de muchas muestras de cálculos renales y de orinas de los pacientes que los habían generado.

Para iniciar el proyecto, el primer paso consistió en contactar con Grupos, tanto científicos como clínicos, interesados en el estudio de la litiasis renal, para pulsar el estado real de las investigaciones que se realizaban. Estuvimos en Vancouver, Barcelona, etc. Una vez visto lo que se estudiaba por el mundo, desarrollamos nuestro propio Proyecto, que nos fue concedido por el Ministerio. Afortunadamente ya disponíamos de microscopía electrónica de barrido acoplada a microanálisis por RX, por lo que comenzamos a estudiar cálculos renales y orinas de pacientes. El asombro que nos produjo la observación de los primeros cálculos mediante microscopía electrónica fue mayúsculo. ¿Cómo podían generarse estas complejas estructuras en el interior del cuerpo humano? En esta época entramos en contacto con un Grupo inglés que trabajaba en temas de cristalización industrial (Prof. Mullin) y logramos convencer a un científico checo (Prof. O. Söhnel) para que hiciera una serie de estancias en nuestro Laboratorio. Con él conseguimos desarrollar en el laboratorio un sistema que reproducía las condiciones renales en las que se generaban los cálculos. Ello nos permitió evaluar aquellas condiciones tanto más favorables (promotoras) como desfavorables (inhibidoras) para su formación. Obviamente estos estudios se complementaban con la observación microscópica de los cálculos y de la composición de la orina en la que

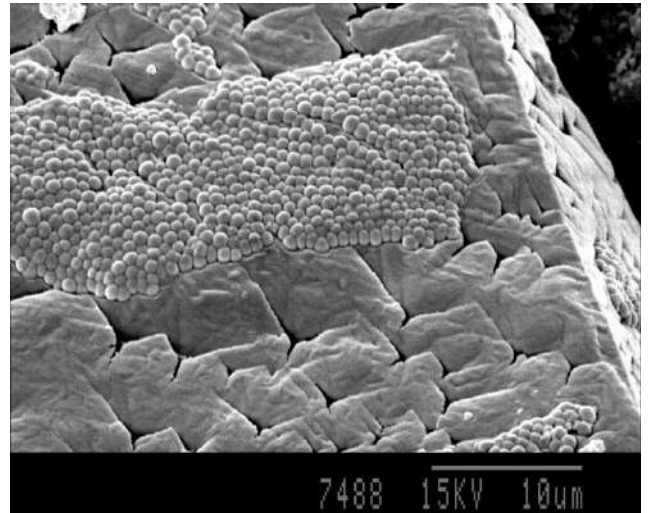
se formaban. Precisamente, el estudio de la macroestructura, microestructura y composición de más de 2000 cálculos renales, junto con la composición de las orinas correspondientes, nos permitió establecer una nueva clasificación de estos, en la que se correlaciona cada tipo de cálculo con los factores etiológicos que lo han generado. Esto significa que del estudio del cálculo se pueden deducir muchas de las causas que han inducido su formación, y que por tanto deben corregirse para evitar la formación de uno nuevo. Esta metodología, conocida como estudio morfocomposicional del cálculo renal, ya se aplica en la práctica clínica habitual en nuestra Comunidad, así como en otros centros.



Cálculo de oxalato cálcico monohidrato, cuyo inicio ha sido inducido por materia orgánica.



Cálculo de oxalato cálcico dihidrato. Puede observarse como los cristales ya formados promueven la génesis de otros nuevos sobre sus caras.



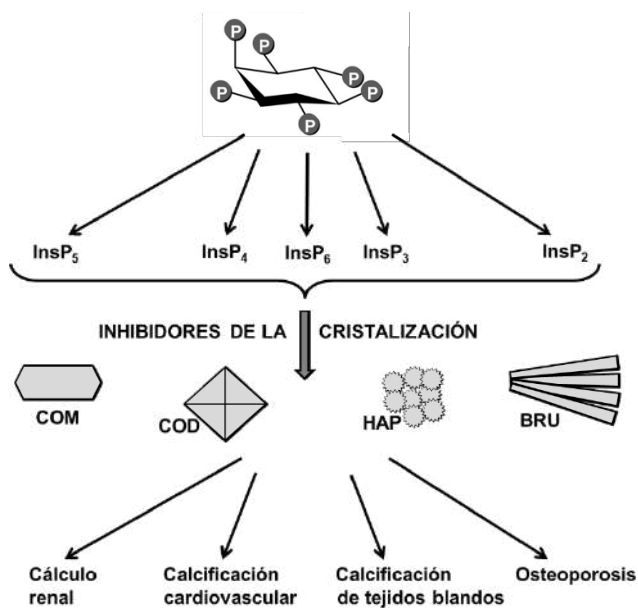
Gran cristal de fosfato amónico magnésico de un cálculo renal infeccioso sobre el que se han formado esferulitos de hidroxiapatita.

Los estudios de cristalización, tanto en orina humana como en orina artificial, evidenciaron la importancia de la presencia de nucleantes heterogéneos en la formación de los distintos tipos de cálculos de oxalato cálcico. Así los cristales de ácido úrico, que se forman para valores de pH urinario inferiores a 5.5, o la hidroxiapatita que se genera a pH urinario superior a 6.2, son algunos de estos nucleantes. Estos hechos demuestran la importancia de la medida precisa del pH de la orina, con fines diagnósticos de la litiasis, no siendo adecuada la utilización de tiras reactivas para esta función. De hecho, en colaboración con el CSIC, hemos desarrollado un dispositivo, de manejo muy sencillo, para que el paciente pueda valorar el pH urinario en su hogar, con la precisión adecuada.



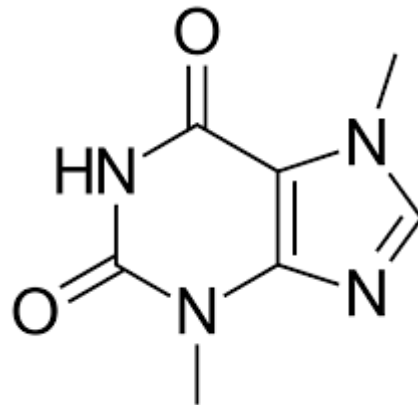
Dispositivo para la medida del pH de la orina

La importancia de los llamados inhibidores de la cristalización en la litiasis ha quedado reflejada en muchos estudios. Precisamente en la búsqueda de inhibidores de la litiasis renal cálcica (oxalatos y fosfatos), demostramos que el fitato (mio-inositol hexafosfato, InsP₆) presentaba una capacidad inhibidora muy acentuada. Así, comenzamos a plantear estudios *in vitro*, en animales de experimentación, y en humanos, donde se evidenciaba esta capacidad, y no solo a nivel renal, sino también tisular, por ejemplo, evitando la calcificación cardiovascular. Estos estudios permitieron el desarrollo de diferentes patentes, que han sido transferidas a empresas biofarmacéuticas. Curiosamente uno de los aspectos más complejos que nos hemos encontrado en estos estudios, hace referencia al análisis del fitato en fluidos biológicos, ya que, además de sus pobres características espectrales, hemos observado que el InsP₆ se transforma en InsP₅, InsP₄, InsP₃ e InsP₂, y todos ellos actúan como inhibidores de la cristalización.



Otro aspecto que puede parecer sorprendente es que hemos visto que el fitato protege frente a la osteoporosis (destrucción del hueso). Ahora bien, los bisfosfonatos, que son compuestos sintéticos análogos, utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, también presentan este doble comportamiento, que con los conocimientos actuales podemos explicar con claridad. Así, estos inhibidores de las sales cálcicas se unen a las estructuras de hidroxiapatita, e igual que impiden su formación, también evitan su redisolución, además también actúan a nivel celular, evitando la replicación de los osteoclastos.

También recientemente hemos demostrado que la teobromina, componente del chocolate, es un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, el primero conocido, con aplicación clínica, hasta este momento. Igual que en el caso del fitato, se han efectuado estudios *in vitro* e *in vivo*, desarrollándose las correspondientes patentes, que ya han sido transferidas a empresas del sector.



Estructura molecular de la teobromina

Como conclusiones de lo que se ha presentado conviene resaltar una serie de aspectos. Así, en primer lugar, hay que señalar que, en el abordaje de la investigación en Ciencias de la Salud, el trabajo conjunto entre el científico y el clínico es fundamental. El científico debe conocer de primera mano el problema que debe estudiar, y únicamente el clínico le puede proporcionar toda la información y material necesario. Por otra parte, esta conjunción permitirá evaluar si los estudios van dirigidos en la dirección adecuada, que no es otra que la de aportar información y soluciones importantes para el diagnóstico y/o tratamiento de una determinada patología. En segundo lugar, no hay duda de que el avance en cualquier ámbito de las Ciencias de la Salud implica identificar y cuantificar, y esto no es más que la esencia de la Química Analítica, ahora bien, en mi opinión, discutible obviamente, para progresar adecuadamente en el conocimiento de la patología, no nos podemos quedar anclados exclusivamente en los aspectos y resultados analíticos, ya que esto nos impedirá la justa valoración de los mismos. Es necesario implicarse en el conocimiento global del problema estudiado, para identificar adecuadamente los avances derivados de la actividad analítica. Finalmente, y en tercer lugar, es preciso tener muy claro que la investigación en Ciencias de la Salud, tiene como objetivo fundamental la mejora del paciente, ya sea a través del diagnóstico o del tratamiento, por tanto la investigación realizada por el científico, a veces calificada como investigación básica, debe enfocarse en este sentido, y únicamente cuando alcance este fin tendrá sentido.