



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Medicina

Los antimicrobianos: una historia inacabada

José Barberán López

Director del Departamento de Ciencias Médicas Clínicas.
Jefe del Servicio de Medicina Interna de los Hospitales HM
Universitarios Montepíncipe y Torrelodones.

Festividad de San Lucas
18 de Octubre de 2013



CEU | *Ediciones*

Los antimicrobianos: una historia inacabada

José Barberán López

Director del Departamento de Ciencias Médicas Clínicas.
Jefe del Servicio de Medicina Interna de los Hospitales HM
Universitarios Montepríncipe y Torreldones.

Festividad de San Lucas

18 de Octubre de 2013

**Facultad de Medicina
Universidad CEU San Pablo**

Los antimicrobianos: una historia inacabada

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2013, por José Barberán López

© 2013, por Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30

Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es

www.ceuediciones.es

Depósito legal: M-29392-2013

Historia y desarrollo de la terapia antiinfecciosa

La lucha contra las infecciones se ha realizado desde tiempo inmemorial en todas las civilizaciones. Chinos, griegos, romanos y otros pueblos ya aplicaban sustancias potencialmente activas contra estos procesos morbosos. Por datos históricos se puede afirmar que las enfermedades infecciosas y su tratamiento han sido siempre fenómenos inseparables de la vida del hombre.

El acercamiento a la infección en los primeros tiempos de la humanidad fue inicialmente espontáneo, es decir basado en el instinto. Aunque probablemente influyeran las conductas observadas en los animales como el lamer las heridas.

Más tarde se pasó al empirismo mediante comprobaciones ocasionales repetidas. Con el método de ensayo-error, el hombre fue encontrando plantas y sustancias minerales eficaces frente a la infección. Así los aborígenes australianos aplicaban hojas de té en el tratamiento de infecciones de heridas. Inicialmente todos los productos se aplicaban como estaban en la naturaleza, pero el descubrimiento del fuego y su aplicación permitió la elaboración de los primeros preparados farmacéuticos.

Cuando el hombre se hizo nómada y fue consciente del pasado y el futuro encontró en el castigo divino el origen de la infección y en la magia y la religión su tratamiento. Aparecen entonces procedimientos rituales en la cura de estos procesos. Las culturas arcaicas ya distinguían entre infecciones epidémicas de origen sobrenatural enviadas por los dioses como un castigo por los pecados del hombre y que debían ser curadas por la divinidad, e infecciones debidas a causas naturales que requerían remedios naturales.

Los griegos clásicos fueron los primeros en abordar la infección de forma racional partiendo de una interpretación fisiológica de la enfermedad. Según la teoría galénica la enfermedad infecciosa tenía su origen en un agente externo y su remedio estaba en expulsarlo con sangrías y purgaciones.

La Edad Media fue un tiempo de epidemias (peste, lepra, influenza, viruela, difteria, etc.) donde se aplicaban los conocimientos farmacológicos de los griegos clásicos y de los árabes. Pero, también es la época donde se empieza a pensar en la idea del contagio y transmisión de ciertas infecciones.

En el Renacimiento se lleva a cabo una revisión crítica y sistemática de las obras clásicas, dando lugar al empirismo racionalizado entre los siglos XVI y XVIII, que junto a la actitud racional griega ante la infección, constituyen los antecedentes más cercanos al verdadero conocimiento científico de la infección, que surge a partir de los descubrimientos de Pasteur y Koch.

En aquel tiempo se produjeron algunos hechos que han marcado el desarrollo científico de las enfermedades infecciosas y su tratamiento. Uno es la publicación del **Libro de la Peste** de Fracastoro, en el que se plantea la transmisión de la enfermedad a través de partículas invisibles que hay que combatir con antídotos y prevenir su paso de un huésped a otro.

Otro es la teoría de los *arcanos* de Paracelso, donde se establece la necesidad de una terapia dirigida a eliminar la causa específica de la infección.

Por último, Leuwenhoek logra ver por primera vez las bacterias a través del microscopio. Un descubrimiento que marcó sin lugar a dudas la dirección a seguir en el tratamiento de las infecciones.

Pero aunque en la segunda mitad del siglo XVIII ya estaba muy asentada la relación entre microorganismos e infección, el verdadero establecimiento científico de este binomio se consigue en 1877 con los trabajos que Luis Pasteur realizó junto a Joubert en el bacilo del carbunco.

La teoría de Pasteur fue confirmada de manera más sistematizada por Robert Koch, quién además añade el concepto de la especificidad microbiana e infección causada. En 1890 establece los criterios que él consideraba necesarios para aceptar que un microorganismo es la causa una determinada enfermedad:

- El microorganismo debe estar presente en todos los individuos con la misma enfermedad.

- El microorganismo debe ser recuperado del individuo enfermo y poder ser aislado en medio de cultivo
- El microorganismo proveniente de este cultivo debe causar la misma enfermedad cuando se inocular a otro huésped (animal)
- El animal experimentalmente infectado debe contener el mismo microorganismo.

En 1889 Vuillemin acuña un concepto básico en la lucha contra la infección, la antibiosis: antagonismo microbiano, que describe la lucha entre seres vivos para sobrevivir.

Con el establecimiento de la relación microbio-infección se produce un cambio determinante en la antibioterapia. Se abandona la terapia empírica y empieza la búsqueda de sustancias específicas capaces de destruir los agentes causales de las infecciones sin perjudicar el organismo humano.

Quimioterápicos

Los quimioterápicos o sustancias de origen químico fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento específico de las enfermedades infecciosas.

El descubrimiento de los colorantes artificiales en el siglo XIX fue un hecho decisivo en la terapia antiinfecciosa. Inicialmente, sirvieron para teñir de forma selectiva algunas células de los tejidos, con lo que se podía ver su forma, tamaño y relaciones. Más tarde se aplicaron en el mundo de la microbiología, lo que permitió la diferenciación y clasificación de las bacterias en función de sus aptitudes tintoriales. Pero además, se observó que los microorganismos se teñían de manera diferente a las células de los tejidos y que los colorantes las afectaban también de forma distinta. Estas dos propiedades fueron una clave fundamental en el desarrollo de la quimioterapia.

Paul Erlich, en Alemania, fue el primero en aplicar los colorantes con fines terapéuticos en las infecciones. A partir de compuestos arsenicales obtuvo el atoxil, y de éste una gran cantidad de derivados. En 1910 uno de ellos, el número 606, al que denominó *salvarsan* (el arsénico que salva), se convirtió en el primer quimioterápico capaz de curar la sífilis.

Este compuesto constituyó lo que Erlich denominó “*la bala mágica*”, es decir:

- Actividad antimicrobiana a bajas concentraciones
- Ser fácilmente absorbido por el organismo
- Ser activo en presencia de tejidos o fluidos corporales
- Presentar bajo grado de toxicidad para el huésped
- Tener un alto índice terapéutico
- No permitir el desarrollo de resistencias

En 1914, el propio Erlich introdujo un nuevo derivado (914) de eficacia similar y menos tóxico que el *salvarsan*, al que denominó *neosalvarsan*.

Pero el colorante con más impacto en el tratamiento de las enfermedades infecciosas fue el rojo anaranjado o rojo prontosil, primera sulfamida. El prontosil fue desarrollado por Domagk y se mostró como un excelente antiestreptocócico. Fue puesto de largo en el mundo científico en 1935.

Del prontosil se obtuvieron en pocos años, por el apremio que suponía los heridos de la Segunda Guerra Mundial, una gran variedad de derivados (sulfamidas). Uno de ellos, la sulfadiazina, que se introdujo en 1941, salvó numerosas vidas en los contendientes de esta guerra e incluso le fue aplicada a Churchill en el tratamiento de una neumonía. En 1949 estaban comercializadas más de 50 sulfamidas, tanto en forma tópica como orales.

Antibióticos

Los antibióticos definidos por Waksman como sustancias producidas por microorganismos capaces destruir a otros o de inhibir su crecimiento, fueron introducidos posteriormente en la terapia antiinfecciosa. La penicilina fue el primer antibiótico de una larga serie que se han ido desarrollando a lo largo del siglo XX y lo que va de éste.

La penicilina fue un descubrimiento accidental afortunado (*serendipity*) hecho por Fleming. En 1928 observó como las colonias de estafilococos de un cultivo eran inhibidas por el hongo *Penicillium notatum* que había contaminado la placa. De esta forma establece el concepto de antagonismo bacteriano y denomina **penicilina** a la sustancia del hongo que inhibe a los estafilococos. Este hecho lo publica en 1929 en la revista *British Journal of Experimental Pathology*.

Sin embargo, Fleming nunca consiguió aislar esta sustancia. Los encargados de hacerlo fueron Chain y Florey por primera vez en Oxford en 1940 (penicilina F) y más tarde en Estados Unidos en 1942 (Penicilina G o bencilpenicilina), donde su producción se desarrolló de forma industrial a gran escala. A finales de dicho año ya estaban disponibles para usarse más de 120 millones de unidades de penicilina y se empezaron a realizar los primeros ensayos clínicos en la Universidad de Yale y en la Clínica Mayo. La producción aumentó muy rápidamente y en 1943 empezó la comercialización en Estados Unidos. A principios de 1944 ya era posible tratar con penicilina a todos heridos del ejército aliado durante la Segunda Guerra Mundial.

El descubrimiento de la penicilina ha sido considerado a nivel popular el mayor invento del siglo XX. Además, supuso un punto de inflexión en la metodología científica y un nuevo modelo en la búsqueda de otros antibióticos de origen natural.

La llegada a España de la penicilina fue de forma irregular y a cuenta gotas, y como ocurrió en Gran Bretaña los primeros casos tratados fracasaron por falta de dosis. Sin embargo, el eminente Dr. Don Carlos Jiménez Díaz fue curado con ella de una neumonía neumocócica contraída en Santander en agosto de 1944, tras haber sido tratado sin éxito con sulfamidas. La penicilina fue conseguida de estraperlo por sus discípulos en el bar Chicote de la Gran Vía madrileña. Después, la Dirección General de Sanidad por medio de una comisión se encargó de la distribución equitativa de la penicilina a través de las farmacias. El descubrimiento de la penicilina fue puesto de relieve en España en varios artículos publicados en Medicina Clínica y Revista Clínica Española.

Pronto se evidenciaron las primeras limitaciones de la penicilina como su inhibición por penicilinasas producidas por algunos microorganismos como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, su inactivación en medio ácido y su corta vida media.

En 1954 se obtuvo la primera penicilina oral, la penicilina V, añadiendo ácido fenoxiacético al cultivo. Pero la identificación de la estructura básica de la penicilina (ácido 6-aminopenicilámico) a finales de los años cincuenta fue un elemento favorecedor en el desarrollo de la penicilina (Tabla 1). Esto permitió que surgieran otras penicilinas orales similares a la penicilina V y las penicilinas isoxazólicas estables a la penicilinasas de los estafilococos como la metilicina y cloxacilina.

Más tarde, a partir de la década de los años 60, empezaron a aparecer las penicilinas semisintéticas (ampicilina, amoxicilina y piperacilina) que ampliaron el espectro antibacteriano de la penicilina G y mejoraron su perfil farmacocinético. Entre ellas destacan la amoxicilina que ha sido el antibiótico más utilizado en la historia de la Medicina.

Tabla 1. Penicilinas

Penicilinas	Molécula
Naturales	Penicilina G
	Penicilina V
Isoxazólicas	Meticilina
	Cloxacilina
Aminopenicilinas	Ampicilina
	Amoxicilina
Carboxi-ureidopenicilinas	Ticarcilina
	Piperacilina

Posteriormente, para resolver el problema de las resistencias secundarias a betalactamasas, se añadieron inhibidores de estas enzimas a las penicilinas:

- Ampicilina-sulbactam
- Amoxicilina-ácido clavulánico
- Piperacilina-tazobactam

La historia de las cefalosporinas no es menos apasionante que la de la penicilina. El microbiólogo Giuseppe Brotzu que era director del instituto de higiene de Cagliari, atraído por los descubrimientos realizados por Chain y Florey en Oxford, empezó a trabajar en un hongo que el aislaba de forma rutinaria en los controles de las aguas residuales de su ciudad. En 1945 lo identificó como *Cephalosporium acremonium* y además observó que inhibía el crecimiento de las colonias del bacilo tifoideo y otras bacterias más. Estos hechos fueron publicados en 1948 en el boletín *Lavori dell'istituto D'igiene di Cagliari* con el nombre de “**Ricerche su di un nuovo antibiotico**”.

El hongo fue remitido a Florey en Oxford, donde inicialmente se aislaron dos sustancias activas, las cefalosporinas P y N, y más tarde en 1953 la cefalosporina C (verdadera cefalosporina) que mostraba actividad sobre bacterias grampositivas y gramnegativas.

Como ocurrió con la penicilina, el descubrimiento de su estructura molecular, el ácido 7-aminocefalosporánico abrió la puerta al desarrollo de esta familia de betalactámicos (Tabla 2). La primera cefalosporina introducida fue cefaloridina (1964) y un poco más tarde cefalotina, ambas parenterales. En 1969 vio la luz la cefalexina, primera cefalosporina oral.

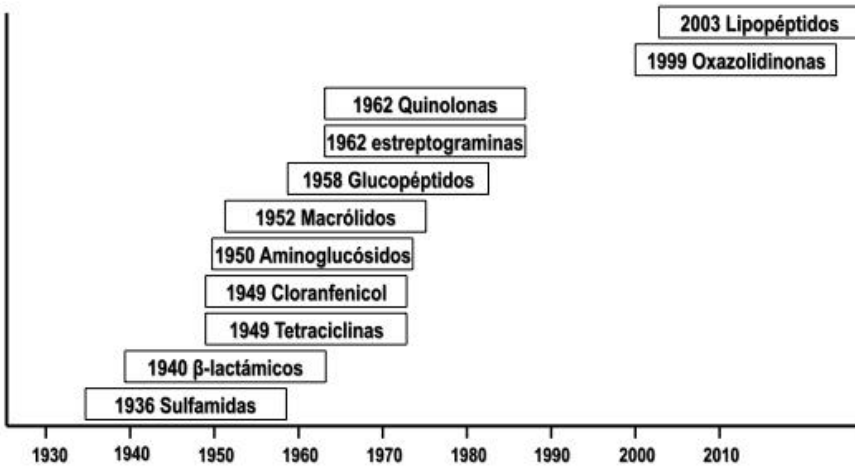
En la actualidad existe un gran número de moléculas de este tipo que se diferencian fundamentalmente en su espectro antibacteriano y farmacocinética, y que se agrupan en generaciones, de las que se distinguen hasta cuatro. Una nueva cefalosporina, ceftarolina, es el último antibiótico comercializado.

Tabla 2. Cefalosporinas

1ª generación	2ª generación	3ª generación	4ª generación
Cefaloridina	Cefaclor	Cefotaxima	Cefepima
Cefalotina	Cefprozil	Ceftriaxona	
Cefazolina	Cefuroxima	Ceftazidima	
Cefalexina		Cefixima Cefditoren Ceftibuteno	

Historias parecidas aunque no tan emblemáticas han sucedido con la aparición y desarrollo del resto de betalactámicos (aztreonam y carbapenems) y otras familias de antimicrobianos (Figura 1).

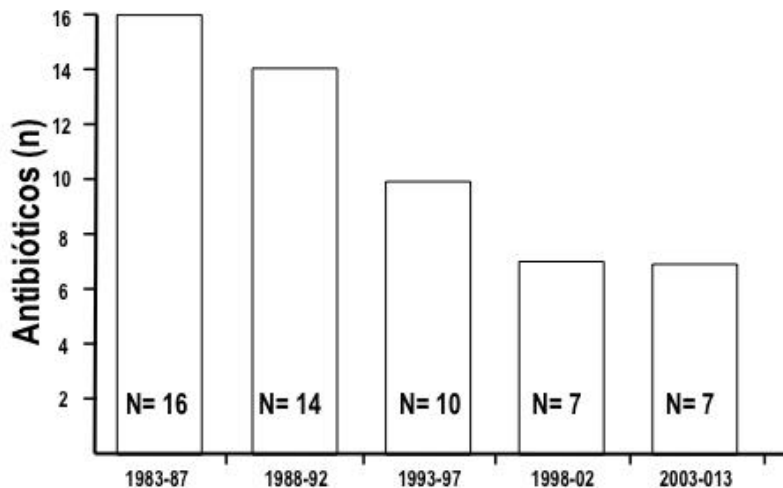
Figura 1. Desarrollo evolutivo de los antimicrobianos



Situación actual de los antimicrobianos

El estado actual de la terapia antiinfecciosa no es la mejor, sobre todo a partir del año 2000. La época dorada de los antibióticos, donde la aparición de nuevas moléculas era lo habitual, ha dado paso a otra de sequía en la que es raro el desarrollo de antimicrobianos. La consecuencia es el escaso número de nuevos antibióticos aprobados por la FDA en los últimos años (Figura 2).

Figura 2. Nuevos antibióticos aprobados por la FDA



Las razones que explican esta situación son varias entre las que destacan el incremento de requerimientos regulatorios, la expiración rápida de patentes, la reducción de la duración de los tratamientos y la reserva de los nuevos antibióticos. A ello hay que añadir el largo tiempo de desarrollo de una molécula que ronda los 10 años y el coste elevado (500-800 millones de €). En definitiva se trata de un problema de baja rentabilidad para la industria farmacéutica que prefiere invertir en otros campos como el SIDA.

La realidad es que en los años que llevamos del siglo XXI no han surgido nuevas familias de antibióticos, sino análogos estructurales de los previos caracterizados por pequeñas variaciones en actividad intrínseca, espectro antibacteriano y farmacocinética (Tabla 3).

Tabla 3. Antibióticos desarrollados en la última década

Antibiótico	Clase	Aportación
Quinuprisitina / dalfopristina	Estreptogramina	S-RM, E-RV
Telitromicina	Ketólido	SP-RP y M
Linezolid	Oxazolidinona	S-RM, E-RV
Ertapenem	Carbapenem	BGN-BLEE
Cefditoren	Cefalosporina	SP- RP y M, HIRP
Daptomicina	Lipopéptido	S-RM
Tigeciclina	Gliciliclina	S-RM BGN-MR
Doripenem	Carbapenem	BGN-MR

S-RM: estafilococos resistentes a meticilina; E-RV: enterococo resistente a vancomicina; SP-RP y M: neumococo resistente a penicilina y macrólidos; BGN-BLEE: bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido; HIRP: *Haemophilus influenzae* resistentes a penicilina; BGN-MR: bacilos gramnegativos multiresistentes.

A esta escasez de antibióticos hay que añadir el incremento de las resistencias bacterianas.

Las resistencias bacterianas han condicionado desde siempre el uso de los antimicrobianos. Se producen por mutaciones espontáneas o por transferencia de genes de resistencia. En todas las poblaciones bacterianas existen de manera natural y su número se incrementa conforme mayor es el inóculo.

Bajo la acción de los antibióticos se eliminan las bacterias sensibles, pero pueden sobrevivir y seleccionarse las resistentes. La presión antibiótica ejercida sobre las bacterias en el tratamiento de las infecciones es el principal mecanismo por el que las resistencias se han disparado en los últimos años.

En nuestro país las resistencias más frecuentes y preocupantes se centran sobre todo en los estafilococos, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia a la meticilina es del 30% en *S. aureus* y del 70-80% en los estafilococos coagulasa-negativa. Afortunadamente, no plantean problemas de tratamiento por la llegada de nuevos antibióticos como linezolid, daptomicina y ceftarolina, además de la clásica vancomicina.

En las enterobacterias, particularmente *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, hay un problema emergente por el aumento progresivo de la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que requiere el uso casi exclusivo de carbapenems. La presión con estos fármacos puede acabar con su actividad en un futuro próximo, sin que por el momento haya alternativa.

La situación es más grave en *P. aeruginosa* donde la tasa de resistencia a fluoroquinolonas supera el 30-40% y es cada vez mayor a los betalactámicos. Por lo que en la actualidad se recurre a fármacos tóxicos y poco utilizados hace años como la colistina.

Las resistencias, en principio localizadas en el hospital, se han extendido a la comunidad como resultado del trasiego de enfermos que ingresan y son dados de alta, trasladando las bacterias resistentes al exterior.

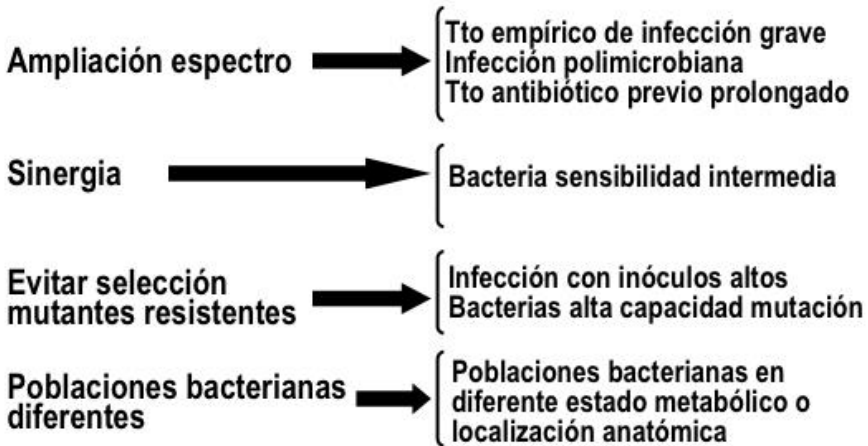
Soluciones a los problemas

Los dos condicionantes actuales de la terapia antiinfecciosa (escasez de nuevas moléculas y aumento de resistencias) han llevado a una optimización de los antibióticos disponibles.

Las estrategias para superar estos problemas son varias e interrelacionadas entre sí. Una de las más conocidas es la asociación de antimicrobianos (Figura 3) con los objetivos de:

- Ampliar el espectro
- Buscar sinergia
- Evitar la selección de mutantes resistentes
- Actuar en poblaciones bacterianas diferentes como son las que viven en biopelículas

Figura 3. Asociación de antimicrobianos



Otra estrategia consiste en evitar la selección de mutantes resistentes. Para ello no es suficiente con alcanzar una concentración del antimicrobiano en el foco infeccioso por encima de la CMI (concentración mínima inhibitoria), sino que es necesario superar la concentración que previene la mutación (CPM), que sería la CMI de las bacterias mutantes resistentes.

Si la concentración del antibiótico:

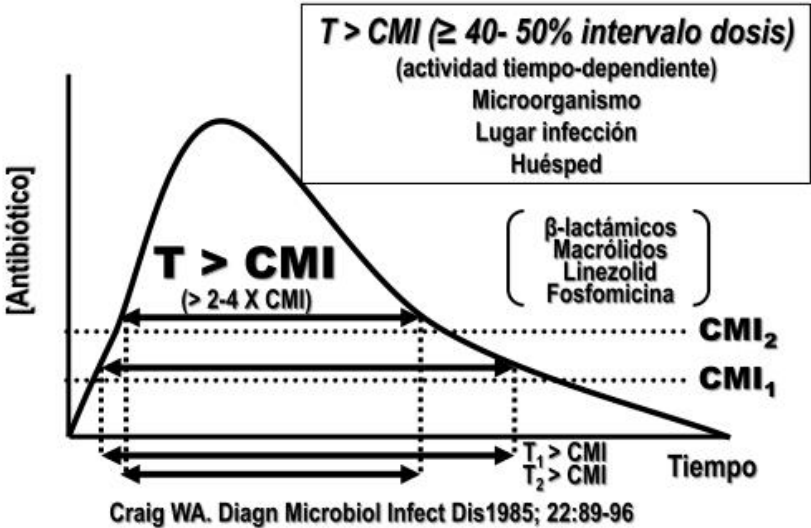
- No supera la CMI de las bacterias causantes de la infección, éstas no se eliminarán y tampoco habrá curación.
- Se encuentra por encima de la CMI y debajo de la CPM, se erradicarán las bacterias sensibles, se seleccionarán las resistentes, habrá curación de la infección, pero es posible una recidiva.
- Está por encima de la CPM, se eliminarán todas las bacterias y se alcanzará la curación sin recidiva.

Para optimizar el uso de los antibióticos también es fundamental conocer si su acción depende del tiempo de exposición ante la bacteria, de la concentración o de ambos. De la fusión de la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos se han obtenido unos parámetros (PK/PD) que predicen la eficacia y

prevención de resistencias de los antimicrobianos en función de que depende su actividad.

Los betalactámicos son antibióticos tiempo dependientes y el parámetro que los define es $T > CMI$ (Figura 4). A partir de que la concentración del mismo supere a la CMI durante al menos el 50% del tiempo entre dos intervalos de dosis consecutivos, se puede decir que el éxito es posible y la probabilidad aumenta conforme este porcentaje también lo hace. La situación ideal es la infusión continua, pero por sus inconvenientes se recurre más a la infusión prolongada durante varias horas.

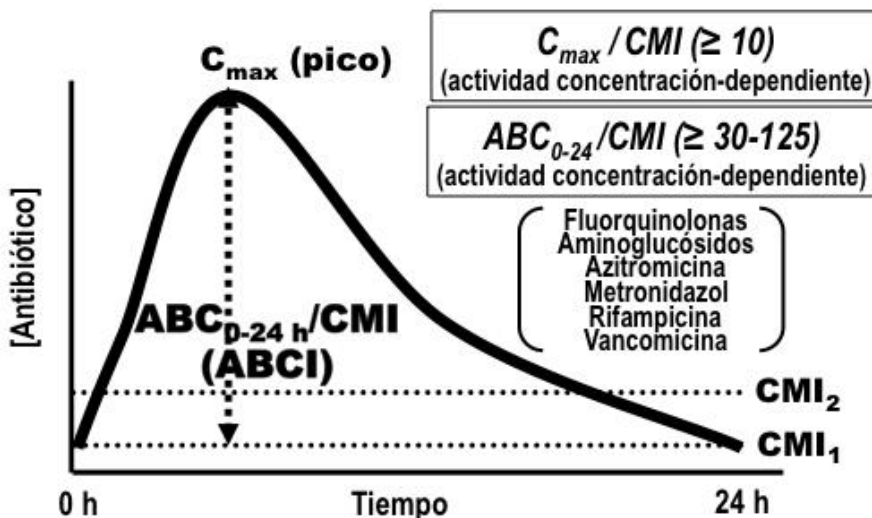
Figura 4. Antibióticos tiempo dependientes



En el lado opuesto se hallan los aminoglucósidos que son concentración dependientes (Cmax/CMI). Siempre que la concentración supere en 10 veces a la CMI es posible la curación de la infección. Este nuevo concepto ha modificado la forma de administrar los aminoglucósidos a dosis única diaria buscando una Cmax muy alta.

En el punto medio, concentración y tiempo dependientes (ABC/CMI), se encuentra la vancomicina y las fluoroquinolonas (Figura 5).

Figura 5. Antibióticos tiempo y concentración dependientes



Craig WA. Clin Infect Dis 1998; 26:1-12.19

Los puntos de corte de cada uno de estos parámetros PK/PD pueden variar tanto en relación con el antibiótico como con el microorganismo causal.

A pesar de todas estas estrategias, en ocasiones no es posible tratar adecuadamente las infecciones por vía sistémica y hay que buscar otras alternativas como los antibióticos tópicos en úlceras e inhalados en las respiratorias. Con este procedimiento se pueden alcanzar concentraciones en el foco infeccioso muy por encima de la CMI que de otra forma no se consiguen.

En conclusión, podemos afirmar que los antibióticos han prestado y siguen prestando un enorme servicio a la humanidad, reduciendo significativamente la mortalidad de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en los últimos años han perdido efectividad por el aumento de las resistencias bacterianas, sin que haya nuevos agentes sustitutivos. La situación ha llegado a ser límite en algunos microorganismos como *P. aeruginosa*.

La solución pasa por un uso cada vez más racional de estos agentes, pero sería fundamental que la industria farmacéutica volviera la mirada a los antibióticos, para lo que la colaboración de administración es fundamental, como ya se ha señalado en algunas publicaciones.

Bibliografía

García Rodríguez J.A., González Nuñez J., Prieto Prieto J. *Una historia verdaderamente fascinante*. Ars XXI SA; 2004.

Barberán López J., González Nuñez J., Orero González A., Prieto Prieto J. *La otra historia de los antimicrobianos*. Ars XXI; 2006.

González Nuñez J. *La historia oculta de la humanidad*. Ars XXI; 2006.

Safdar N., Handelsman J. and Maki D.N. *Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2004; 4: 519–27.

Drusano G.L., *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials*. Clin Infect Dis 2007; 45:S89–95.

Almirante B., Campos J., Cantón R., *et al*. *Prudent use of antimicrobials: have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28:485-6.

Mouton J.W., Ambrosed P.G., Canton R., *et al*. *Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective*. Drug Resistance Updates 2011; 14:107–117

Títulos académicos

- Título de **Licenciado en Medicina y Cirugía** por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. 21 de septiembre de 1983.
- **Grado de Licenciatura** por la Facultad de Medicina de Granada. Título de la Tesina: Inervación laríngea terminal macroscópica. 19 de octubre de 1988.
- **Doctor en Medicina y Cirugía** por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. 2 de julio de 1999.
- Título de **Médico Especialista en Medicina Interna** por el Ministerio de Educación y Ciencia. (Resolución 442/14231/94, BOD nº 251, 28-12-94).

Puestos docentes

- **Colaborador** del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid desde 1990 a 1995.
- **Profesor asociado** de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid desde el curso 1995-96 al 2002-03
- **Profesor asociado** de la Universidad CEU San Pablo de Madrid desde el curso 2005-06
- **Profesor colaborador doctor** de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo. Urbanización Montepríncipe. Boadilla del Monte (Madrid)
- **Director del Departamento de Ciencias Clínicas Médicas** de la Universidad CEU San Pablo. Urbanización Montepríncipe. Boadilla del Monte (Madrid)

Puesto de trabajo

- **Jefe del Servicio de Medicina Interna** de los Hospitales universitarios Montepríncipe y Torrelozón

Actividad investigadora

- Autor de más de 100 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales
- Autor de más de 100 publicaciones en revistas nacionales e internacionales y capítulos de libros

Facultad de Medicina
Universidad CEU San Pablo
Campus de Montepríncipe
Boadilla del Monte - 28668 Madrid
Teléfono: 91 372 47 00
www.ceu.es/usp