

Excmo. Sr. Presidente,

Excmos. Sres. Académicos,

Señoras y señores :

Es tradicional que la Academia inicie cada año sus tareas científicas con un discurso inaugural. El de este curso de 1973, por rane de turno, corresponde a la Sección de Físico-Química, a la que pertenezco : y es esta vinculación y la benevolencia de nuestro Director al encargarme del mismo, las únicas explicaciones que puedo ofrecer de mi presencia ante vosotros, consciente de mi inexperiencia de recién llegado, y esperando de vuestra bondad que sepáis disculpar lo mucho que de defectuoso ha de tener esta lectura inaugural.

The task of the politician is to tell the people what is going to happen and then to explain afterwards why it has not happened.

W. Churchill.

Una de las características de nuestra actual sociedad es su afán de planificación como base lógica de un desarrollo. Esta actitud, que lleva implícita por su propia naturaleza una fuerte dosis de predicción del futuro, se da también en la investigación científica y tecnológica, aunque con características diferenciales impuestas por sus cultivadores.

Predecir el porvenir de una ciencia constituye un ejercicio necesario y razonable, pero difícil para un investigador habituado a la disciplina científica y a la objetividad absoluta que impone el desarrollo cotidiano de su labor. Las conclusiones de su trabajo proceden de

observaciones con instrumentos de medida, y el empleo de la intuición, motor de nuevas hipótesis de trabajo y savia de descubrimientos revolucionarios, sólo es lícita en el marco de los registros experimentales. Estos espíritus disciplinados han aprendido a desconfiar de la imaginación y, para ellos, la ausencia de pruebas en apoyo de cualquier teoría que formulen es un pecado capital.

Suele ser difícil, para el profano, comprender tal situación. Cuando Robert Boyle muere en 1691, Huygens y Leibnitz no pueden ocultar en su alabanza al genial sabio cierta dosis de conmiseración por haber gastado, según ellos, una parte importante de su talento y tiempo «en probar con experiencias cosas de las que estaba seguro».

La humanidad ha exigido siempre que quienes la gobiernan tengan un programa. Uno de los fenómenos más curiosos de nuestra época es que el programa sea conocido. Y los hombres, que padecen enfermedades, sufren hambre, y temen la muerte, reclaman a la Ciencia que cumpla sus promesas. Resulta paradójico que los científicos, que rara vez formulan promesas, las mantengan como propias con su trabajo: De buena o mala gana, se encuentran envueltos en ellas.

Esta realidad ha modificado la imagen y mentalidad del investigador. El propio objeto de su misión lo ha transformado en un auténtico hombre de acción y al formular su plan de trabajo imagina necesidades e influencias futuras, tratando de justificar su coste. Pero su imaginación sigue siendo cauta. Puede aplicársele la frase de Pascal: «Sólo me busca el que ya me ha encontrado». Pues, ¿qué podría buscar el investigador que no haya imaginado ya como real, que no haya soñado en esta frontera de los ensueños y de los deseos donde se elabora la realidad futura?

* * *

Sirva este preámbulo de explicación —aunque no, quizás, de justificación— de la materia elegida para este discurso inaugural. Al rechazar, desde el primer momento, la consideración de uno de nuestros temas de investigación como base del mismo, por lo poco adecuados que habrían de resultar para un acto como el presente, la selección de cualquier otro, capaz de interesar a una audiencia no especializada, fue para mí motivo de gran preocupación. Pido a Dios haber acertado y que compartáis conmigo el delicioso encanto que tiene siempre la extrapolación hacia lo desconocido, sometida a las ataduras de la buena fe y de la objetividad.

Pensé, en un principio, centrar la exposición en aquellas áreas de la Química Médica necesarias de mayor desarrollo. Ello hubiera sido equivalente al enunciado de enfermedades que todavía no han sido vencidas. Todas son conocidas: pero su valoración, en cuanto

a urgencia relativa, hubiera exigido el contraste de puntos de vista muy dispares. Si consideramos la situación en su conjunto, por ejemplo, y no sólo la de la raza blanca, no ofrece ninguna duda el hecho de que su principal problema habrá de ser el derivado de una destrucción, con sus correspondientes secuelas. Dos soluciones se apuntan: La búsqueda de nuevas fuentes de proteínas y el empleo de agentes anticonceptivos. Y ambos con problemas de aceptación: Cuestiones de paladar, en un caso, y de carácter psicológico y religioso, de otro. A pesar de todo, y de un modo paradójico, se dedica actualmente una atención primordial a la búsqueda de nuevos fármacos capaces de controlar la obesidad o el apetito. Y todo hace pensar que esta tendencia se agudizará en el futuro.

Por ello, he preferido centrar esta exploración del futuro de la Química Médica en algunos de los factores científicos, económicos y sociológicos que, de un modo u otro, han de influenciar su desarrollo.

* * *

La gran expansión en la investigación químico-médica durante las últimas cuatro décadas ha contribuido de una forma decisiva al progreso de la Medicina. El desarrollo de mejores procedimientos de ensayo biológico y de diagnosis han proporcionado observaciones sugestivas que podrán ser utilizadas en la selección estructural de nuevos agentes profilácticos y terapéuticos. La aparición en escena de la biología molecular, que supone la penetración de la Química en la Biología experimental, ha contribuido a la formulación de nuevas teorías. Durante este período, se ha esclarecido la estructura de muchos metabolitos, polipéptidos, enzimas, polinucleótidos y otros biopolímeros, lo cual ha permitido un estudio más racional de su modo de acción y funciones, y de su interacción con los fármacos. Se ha avanzado en el conocimiento de la base molecular de la vida con el descubrimiento de la estructura helicoidal del DNA genético, los conceptos de RNA transferente y mensajero, la síntesis de proteínas en los ribosomas, los conceptos de represión, depresión, isoenzimas, control alostérico de la actividad enzimática, estructura de la pared celular de bacterias y de las membranas celulares de mamíferos. Nuestra comprensión de cómo el DNA dirige la síntesis de todo tipo de proteínas, incluidas las innumerables enzimas que controlan la bioquímica de los organismos vivos, de cómo cada gene controla la síntesis de una enzima específica, de cómo la omisión o deterioro de un gene es referible a una bioquímica anormal, ha abierto nuevas avenidas a la investigación en Química Médica, hasta ahora no aprovechadas por carecer de una estrategia adecuada, más que por escasez de conocimientos.

Así se conoce perfectamente la etiología molecular de la anemia falciforme: El sexto aminoácido de la secuencia de la cadena β de su hemoglobina es valina en lugar de ácido glutámico que existe en la hemoglobina normal: ello provoca una distorsión de la estructura ternaria de las moléculas de hemoglobina que da lugar a un deterioro de la capacidad de las células rojas para el transporte de oxígeno. Esta situación se conoce desde 1955: pero, las posibilidades de encontrar fármacos capaces de remediar esta anomalía genética son muchísimo menores que las que ofrece, por ejemplo, el sector de las enfermedades cardiovasculares, de etiología todavía confusa.

La investigación bioquímica fundamental será un ingrediente importante de la Química Médica en un próximo futuro, sirviendo de base racional a la selección estructural de nuevos fármacos. Pero su búsqueda empírica no será abandonada, por dos razones: Necesidad de fármacos para enfermedades no vencidas con escasa base bioquímica de apoyo, de una parte y necesidad de mejorar los existentes, eliminando sus efectos secundarios, de otra. Esto último puede no ser siempre posible, pues el deseado ataque sobre una célula o tejido determinado puede no ser separable del que se ejerza sobre otras células con similares requisitos metabólicos. Por lo tanto, mientras este concepto no quede formulado más claramente, no podrá abandonarse el método de las modificaciones estructurales.

* * *

El porvenir que se ofrece a la Química Médica es grande y su ejecutoria hasta el momento actual, brillante. Sus aportaciones han revolucionado la terapéutica y nadie puede dudar de sus éxitos.

Permitidme ahora que considere estos años de máximo esplendor de la Química Médica desde un ángulo distinto, pues se observa en su sucesión un hecho paradójico que podría influenciar su futuro.

La fabulosa década de los cincuenta y la triunfalista de los sesenta han precedido a la discutida y agitada de los setenta. En las dos primeras, la ciencia y la tecnología fueron los reyes indiscutidos de nuestra vida moderna, el núcleo de la seguridad nacional, de nuestro crecimiento económico, de nuestra salud y de nuestro bienestar general. En la de los setenta, a pesar de sus continuos éxitos, la humanidad se pregunta: ¿Está la Ciencia destruyendo el mundo? ¿Está confundiéndose el progreso científico con los objetivos de la humanidad? o ¿hay peligro en el crecimiento de la Tecnología?

Si hubiéramos de buscar las raíces de esta paradoja las hallaríamos, en mi opinión, en la increíble velocidad de crecimiento de la Ciencia

y de la Tecnología durante los pasados treinta años. Este periodo ha sido el de la «explosión de la Ciencia», pero yo prefiero llamarlo «fase II de la revolución científica». Hasta los años cuarenta, en que terminaría la «fase I», hay un largo periodo de evolución y consolidación que transcurre a lo largo de siglos de un modo lento, tranquilo y digerible. Hay, ciertamente, algunas dislocaciones en este periodo —aparición de la industria o el ferrocarril— pero el conjunto de tales innovaciones resultó manejable y de fácil planificación.

Por el contrario, la velocidad de crecimiento durante la «Fase II» es exponencial: El «Chemical Abstract» pasa de 50.000 artículos reseñados en 1940 a más de 200.000 en 1965; los presupuestos pasan de millones a billones; la velocidad de los viajes es, por lo menos, 50 veces mayor; la capacidad de manejo de datos se ha multiplicado, al menos, por el factor de un millón.

Desafortunadamente, los dirigentes de las empresas, lo mismo que los de la ciencia y la tecnología, se han visto enrolados en el crecimiento; de forma que, preocupados por lograr innovaciones cada vez más competitivas, han descuidado una planificación eficaz a largo plazo. No han considerado o, a veces, han ignorado, las consecuencias del crecimiento exponencial o los posibles efectos secundarios de muchos desarrollos tecnológicos.

Se toma ahora conciencia de tal situación. Con razón se ha dicho que los Estados Unidos pueden resistir los programas Apolo, pero quedarían arruinados si tratasen de desarrollar todas las consecuencias prácticas de la tecnología y ciencia aplicadas. Y éste, y parecidos síntomas, marcan lo que pudiera ser el comienzo de la «Fase III» de la revolución científica: Una etapa de consolidación y contemplación de lo conseguido, con un examen de la situación alcanzada que debería ser comparada críticamente con la deseable. No cabe duda que estamos iniciando la «Fase III», pero el hábito de esta nueva parte de la curva de crecimiento no es todavía muy claro.

¿Cuál es la situación de la industria farmacéutica?

Si la consideramos a nivel mundial, no cabe duda que es responsable, al menos, del 80 u 85 por 100 de la investigación y desarrollo dentro del campo de la Química Médica, debido a su flexibilidad de actuación. Buscando el mayor rendimiento, puede planificar sus propias líneas de exploración y dedicar a ellas, según convenga, investigadores que no están limitados por las barreras tradicionales de las disciplinas científicas; su carácter comercial le permite, con frecuencia, ver oportunidades que, de otra forma, pasarían inadvertidas; por su capacidad económica puede abordar proyectos considerablemente costosos y llevarlos hasta su término; su tecnología es tan adaptable, que puede ajustarse a prioridades del momento; y, además, puede aumentar la capacidad de actuación en ciertos temas o reducir la de otros sin necesidad de remodelar su base financiera. En

resumen: Puede moverse libremente en un mundo de rápido cambio y hacerlo, además, sobre una base competitiva.

Pero, como las otras industrias, la farmacéutica no ha escapado a este proceso de explosión científica que venimos comentando y, al igual que aquéllas está siendo sometida a fuertes críticas, que pueden condicionar su futuro: pues, no son los acontecimientos mismos los que influyen en la humanidad, sino la actitud de ésta ante los acontecimientos.

Al recordar la apoteosis de las últimas décadas, resulta sorprendente que la industria farmacéutica pueda ser el centro de tanta crítica y controversia. ¿Es que se han olvidado por completo aquellos logros gloriosos de un reciente pasado, tales como el aislamiento, la cristalización en forma pura, la síntesis o la producción en gran escala de vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides, etcétera, o los avances en el tratamiento de la neumonía, la meningitis, la tuberculosis, la diabetes, la hipertensión, las enfermedades mentales, etc.? ¿Se han olvidado, en fin, avances que han obligado a una revisión drástica de las estadísticas en las compañías de seguros de vida?

El desarrollo de la industria farmacéutica ha ido acompañado de un gradual despertar del sentido social de la población. Las comunidades han llegado a considerar la salud como un derecho que debería ser salvaguardado por el Estado, y ello ha llevado, en gran número de países, a diversos esquemas de seguridad social, que se han traducido en poderosas instituciones. En otras palabras, los Gobiernos se han transformado en los principales clientes de la industria farmacéutica, cuyo aparato de venta ha estado siempre montado sobre la base de clientes individuales.

Se comprende así que el precio de los medicamentos haya llegado a ser, en todo el mundo, una cuestión política, que se debate muchas veces con más emoción que conocimiento de causa.

No deseo entrar en esta polémica que salpica con multitud de problemas las relaciones entre los Gobiernos y la Industria farmacéutica. Pero, si quisiera mencionar, en esta extrapolación hacia el futuro de la Química Médica, alguna de las consecuencias que se apuntan. Y, ante todo, quiero reiterar que este análisis se refiere a la verdadera industria farmacéutica que realiza, patrocina o aprovecha la investigación y pone a punto sus resultados, con inversiones que son muchas veces superiores al 15 por 100 de su cifra de negocios y nunca inferiores a un cinco por ciento, dedicadas exclusivamente a innovación.

Uno de los principales pilares de la industria farmacéutica es la producción. Para un observador externo es difícil imaginar cuanto tiempo, trabajo y dinero es preciso invertir en el descubrimiento, desarrollo y fabricación de un nuevo fármaco. Sólo uno, de en-

tre cuatro mil preparados, suele resultar útil, y su proceso de fabricación comprende invariablemente diferentes y delicadas etapas. Si a ello unimos el tiempo requerido para su estudio clínico y comercialización, que reducen considerablemente el período de protección legal del descubrimiento, ¿quién puede reprochar la obtención de unos beneficios, que sólo se consiguen en caso de éxito?

No cabe duda de que las industrias farmacéuticas prósperas obtienen beneficios importantes, ni tampoco de que la rentabilidad del sector es, en conjunto, superior a la media. Pero, si están basadas en la investigación, es justo que cubran los riesgos inherentes a la innovación mediante un mayor margen de beneficios; cosa que no debería permitirse a aquéllas que no investigan, limitándose a comprar, empaquetar y vender. En parecidos términos se ha expresado la Comisión Sainsbury, constituida en el Reino Unido para investigar las relaciones entre la Industria Farmacéutica y el National Health Service; en su informe final, al considerar el aspecto de los beneficios, superiores al valor medio de otras industrias, los califican de justificados, pues «ningún industrial correría un riesgo particularmente elevado en la búsqueda de un nuevo fármaco —muchas veces esperado con ansiedad por la clase médica— sin ninguna perspectiva de beneficios excepcionales, aunque sí con grandes probabilidades de fracaso, tras haber hecho una considerable inversión». Y se añade que un dividendo inferior no atraería a una industria cuyo capital puede ser invertido en sectores con menor riesgo.

El control de precios y de especialidades por parte de la Administración, es, sin embargo, deseable para evitar gastos superfluos o, lo que es más grave, duplicidades innecesarias; su objeto es claro en todos los países, pero tal control ha de hacerse sin olvidar que una buena parte de la investigación químico-médica, motor de un ulterior desarrollo, está financiada en el mundo occidental por la venta de medicamentos. No es el precio de venta, sino la investigación de nuevos productos, el factor decisivo en una disciplina de mercados.

* * *

Lamentaría que mis palabras se interpretaran en el sentido de atribuir a la investigación la responsabilidad en el precio de los medicamentos, ya que un análisis realista lleva a conclusiones distintas.

Las industrias farmacéuticas europeas, que son las que más pueden interesarnos en tal sentido, a diferencia de las estadounidenses, no revelan la estructura de sus costes. Sólo existe una excepción, la de Italia, obligada por el Estado a una declaración expresa y a un nivel constante de beneficios, cualquiera que sea su tamaño. Pero,

la ausencia en aquel país de patentes que protejan la invención farmacéutica, desde 1939, autoriza a descartarlo de cualquier análisis. Afortunadamente, y gracias al mencionado informe Sainsbury, disponemos de datos fidedignos referentes a las 50 principales industrias de Gran Bretaña. Se reproducen en la Tabla siguiente y, como puede verse en ella, la proporción con que la investigación y desarrollo gravan el coste de los productos farmacéuticos en aquel país —9,7 por 100— es muy inferior a las partidas de producción —40,5 por 100— o de distribución y publicidad —17,0 por 100—.

Es cierto que estas cifras, que se refieren al año 1965 en que se realizó la encuesta, necesitan de algún retoque para adaptarlas al momento actual; pero ello no modificaría sustancialmente su significación.

TABLA

Estructura de coste de los productos farmacéuticos prescritos por el National Health Service ()*

	<u>%</u>
Fabricación y transformación.....	40,5
Distribución y publicidad.....	17,0
Derechos de propiedad industrial, patentes y marcas.....	2,2
Gastos generales.....	9,9
Investigación y desarrollo.....	9,7
Beneficios.....	20,7
	<u>100,0</u>

(*) Valores medios relativos a las cincuenta principales industrias de Gran Bretaña, en 1965, según el informe de Lord Sainsbury, «Report of the Committee of Enquiry into the Relationship of the Pharmaceutical Industry with the National Health Service» (H. M. Stationary Office, 1965-67). La Tabla ha sido tomada de la publicación de la OCDE presentada a la III Conferencia Ministerial sobre la Ciencia de los países miembros de 1968.

Sólo la investigación es capaz de disminuir el precio de los medicamentos, descubriendo nuevos y mejores métodos de preparación o materias primas más adecuadas.

* * *

Habréis de perdonarme que, como investigador que soy, me haya extendido tanto al considerar este aspecto, pero lo juzgo decisivo

para el futuro dinámico de la Química Médica y condicionante de situaciones que ya se apuntan.

Algunas de ellas derivan del costo creciente de la investigación. Como ha escrito recientemente nuestro compañero Prof. Lora-Tamayo, no se alcanza a primera vista, la posibilidad de una agrupación en una industria tan competitiva. Sin embargo, a nivel de grandes firmas, se observa cierta tendencia hacia la concentración y cooperación, indicativa de la vitalidad de una industria basada en la investigación, capaz de romper moldes clásicos en un intento de evitar obstáculos a su avance. Las firmas alemanas Bayer y Schering, por ejemplo, desarrollaron juntas una nueva sulfamida —«Durenat»— y un nuevo antidiabético— «Redul». En colaboración con el Departamento de investigación de Roche, la Schering sintetizó la hormona de insectos «Ecdyson»: y CIBA y Hoechst iniciaron una cooperación en el campo del metabolismo de lípidos. En la memoria de todos, por último, está la reciente fusión CIBA-Geigy. Sin embargo, tal tendencia no parece importante.

Hay otro fenómeno que merece comentarse, pues unido al del costo creciente de la investigación, puede conducir a situaciones graves: El número de especies químicas, realmente originales, introducidas en el mercado de medicamentos decrece muy rápidamente, sobre todo en los Estados Unidos. Ello se atribuye, en este país a las medidas restrictivas impuestas por la «Food and Drug Administration» desde la época del Acta Kefauver y Harris; pero, un examen más minucioso de las estadísticas lleva a la conclusión de que el fenómeno se había iniciado antes. Para David M. Kiefer («Chem. & Eng. News» agosto 1964), la explicación está en que «ya se ha hecho el trabajo más fácil en el campo farmacéutico». O, en otras palabras, en que va agotándose el almacén de conocimientos básicos. Es posible que así sea; hasta ahora, los mayores éxitos conseguidos —vitaminas, hormonas, antibióticos, corticosteroides, diuréticos, tranquilizantes, etc.—, se basaron en un pequeño número de conceptos terapéuticos, que actualmente están casi exhaustos. De ahí, la importancia creciente que ha de darse a la investigación básica en el campo médico-biológico, única capaz de provocar nuevas aperturas.

Es dudoso que los laboratorios de investigación de la industria farmacéutica se sientan inclinados al desarrollo de esta labor pionera, de resultados inciertos y coste elevado, pero se apunta como solución una colaboración cada vez más estrecha con centros de investigación estatales y universidades.

Estos obstáculos al desarrollo futuro de la industria farmacéutica pueden agudizar algunas tendencias que ya se observan. Voy a referirme a dos únicamente: La diversificación y el estatismo.

La diversificación ha sido, desde hace muchos años, un factor im-

portante en la filosofía de muchas empresas, que han integrado en sus programas, junto a productos de aplicación terapéutica, otras líneas de productos químicos, con un empleo conjunto de equipos y servicios. Buenos ejemplos de ello son Sandoz y Ciba. Este modo de hacer está siendo adoptado ahora por muchas firmas que creen ver en otros sectores mayor apertura y, al menos por ahora, menores restricciones gubernamentales. Se contempla así, como prometedor sector de diversificación, al vasto campo de la alimentación, con inclusión de fertilizantes y otros productos agrícolas, piensos, especialidades veterinarias y productos dietéticos. Otras firmas, a su vez, ven buenas oportunidades en productos para el hogar, cosmética o perfumería.

Otra tendencia es la del estatismo que, sin duda alguna, es espectral. Uno de los presidentes de «Merck, Sharp & Dohme», Mr. Connor, dijo hace varios años que «existen productos que pueden contribuir al éxito de una compañía mucho más decisivamente al cabo del tiempo que en el momento de su aparición». Se refería a la Aspirina Báyer, pero con el paso de los años, esta opinión ha ganado en cuanto a generalidad. A mi juicio, son varias las razones que obligan a conceder, en las empresas, una importancia creciente a los «compuestos antiguos», entendiéndolos por tales, no solamente los ensayados y empleados en los primeros treinta años de este siglo —que constituyen, como sabéis, la base de la mayoría de las farmacopeas—, sino también, y de modo especial, aquellos cuyas patentes acaban de caducar, tales como antibióticos de amplio espectro o los corticosteroides.

Es una situación que deberían tener muy en cuenta los países con industria farmacéutica incipiente, pero que puede ser nefasta para el futuro dinámico de la Ciencia si se acepta como conducta general.

Afortunadamente, el hombre es el único ser de la Creación que, además de estar, necesita saber por qué, para qué y dónde está, y el modo de mejorar su estancia. Por caminos penosos y frecuentemente laberínticos ha ido en pos del misterio de la vida, profundizando cada vez más y poniendo al descubierto sus maravillas. Por ello creo que el investigador, si dispone de un clima favorable, seguirá sintiendo la atracción que ofrece la búsqueda continua y se mantendrá firme en sus objetivos y convicciones.

Son todavía muchos los problemas no resueltos; hay demasiadas áreas con soluciones imperfectas. Todas exigen la atención del investigador. En algunas, la esperanza de grandes avances parece cierta: Es el caso de las enfermedades infecciosas —viriasis, enfermedades parasíticas o provocadas por bacterias resistentes—. En otras, sólo se observa una aproximación asintótica: la arteriosclerosis, las enfermedades genéticas, la esquizofrenia o el cáncer son ejemplos de problemas que esperan solución.

Estamos viviendo un periodo científico de cambio tan rápido que resulta difícil juzgar el alcance real de los descubrimientos que se producen. Existen áreas de trabajo —inmunología, estructura y función de biopolímeros, diferenciación celular, etc.—, en las que se han conseguido grandes avances, todavía no aprovechados por la Química Médica. Es éste, quizás, el momento de la reflexión, que podría provocar ciertos cambios en el modo de hacer. Pero la necesidad de continuar parece clara en tanto subsista la enfermedad.