Excelentísimo Sr. Director

Excelentísimos Sres. Académicos

Señoras, Señores:

El día 11 de Enero de 1949, es decir hace veinticinco años, me cupo el honor de leer desde esta tribuna el discurso de apertura del curso académico 1948-49 de esta Real Academia. El tema escogido fue «Medicamentos Antituberculosos» de gran interés en aquel momento. Hoy me presento también ante ustedes y me preocupa el pensar que acaso el tema elegido, que título «La Revolución Farmacéutica 1874-1974», no resulte suficientemente interesante, aunque creo que hacer una recapitulación de la vida farmacéutica durante los últimos cien años, se presta a consideraciones que juzgo de cierto interés.

Lo que me atrevo a pedir es que no se establezca la costumbre de que el mismo académico ocupe esta tribuna cada veinticinco años, pues tengo serios temores de que no podría hacerlo en Enero de 1999. En esta ocasión entristece mi ánimo el pensar en los muchos e ilustres compañeros, que en el transcurso de estos últimos cinco lustros, nos dejaron para siempre; a ellos les dedico un sentido y piadoso recuerdo.

Estos últimos cien años de la Farmacia los conozco bien. Yo comencé a estudiar la carrera en 1917 y en 1882 lo hizo mi padre, quien me ha relatado como se ejercía la profesión en aquella época. ¿Cómo era la farmacia hace cien años y cuáles eran los problemas que preocupaban entonces a los farmacéuticos?

* * *

En la oficina de farmacia, el lugar destinado a recibir al público, ya no mostraba colgados del techo el unicornio, ni el cocodrilo o el pez espada; presentaba muchas anaquelerías en las que se alineaban gran número de botes de cerámica en los que podían leerse los nombres, generalmente escritos en latín abreviado, de los materiales que contenían. Las cajas registradoras que comenzaron a dar a la farmacia un aspecto más mercantil hicieron su aparición hacia 1910. En los escaparates de la fachada eran frecuentes grandes recipientes esféricos de cristal conteniendo líquidos de vivos colores, generalmente rojos, verdes, amarillos o azules. Pero lo más importante en una farmacia era la rebotica, verdadero laboratorio de preparación de medicamentos, no sólo de fórmulas magistrales y preparaciones oficinales sino también de productos químicos.

El libro de texto que estudió mi padre, en la asignatura que entonces se llamaba «Práctica de Operaciones Farmacéuticas» y que en mi época se denominaba «Farmacia Práctica» y hoy «Farmacia Galénica» era el escrito por el famoso Profesor Sádaba, del que se conserva un busto en esta Academia. Esta

obra publicada en 1876, que yo conservo en mi biblioteca, consta de dos tomos; el primero se ocupa de los medicamentos químicos de composición conocida. Sorprende ver la obtención del oxígeno, del azufre sublimado y precipitado, del cloro, del carbón de huesos y de leña y de muy diversas sales. En cambio del yodo dice que su extracción no es propia de la farmacia, pero sí su purificación. Es de advertir que la mayor parte de estos cuerpos figuraban en la Farmacopea de 1866.

En el segundo tomo se describe la obtención de muchos compuestos orgánicos, entre ellos diversos alcaloides, también de los llamados medicamentos de composición no definida, como productos inmediatos orgánicos, así como de las preparaciones medicinales (aguas, emulsiones, pociones, vinos, vinagres, mieles, jarabes, aceites, linimentos, etc.) y finalmente las formas farmacéuticas (papillas, píldoras, grageas, cápsulas, telas, papeles, emplastos, cataplasmas, supositorios y trociscos).

Sádaba describía minuciosamente todas las operaciones, indicando varios métodos de preparación, señalando los fenómenos que se producían, las condiciones de la operación y la crítica así como los métodos analíticos. Pues bien, todas estas operaciones se llevaban a cabo en la reboticas, verdaderos laboratorios en los que trabajaban muchos ayudantes, que en Madrid y en otras ciudades donde existían Facultades de Farmacia, eran estudiantes que hacían su carrera como internos en una farmacia en la que generalmente convivían con el farmacéutico.

Entre los farmacéuticos había sabios científicos naturalistas, especialmente botánicos y muy buenos químicos. Las farmacias eran centros intelectuales en que se reunían en los pueblos y aun en las grandes poblaciones como Madrid, las personas más cultas. En estas reuniones, en la farmacia de Don José Hortega, se originó en 1734, la que es hoy Real Academia de Medicina. En el extranjero los farmacéuticos contribuyen de un modo notable a la ciencia química y en una farmacia de Alemania se originó una de las más importantes fábricas de productos químicos puros del mundo.

Hace un siglo la farmacia estaba regentada y era propiedad de un farmacéutico. A los médicos, a los drogueros y a los frailes de los conventos les estaba ya prohibida la preparación de medicamentos. La farmacia se regía por las ordenanzas de 1860. Los grandes problemas con que se tenía que enfrentar el farmacéutico eran el intrusismo y los remedios secretos.

El intrusismo era muy difícil de combatir a pesar de que la ley amparaba al farmacéutico. Para defender su derecho tenía que recurrir a procedimientos largos y onerosos no exentos de dificultades. Como es natural, siempre terminaba triunfante en sus pleitos, pues eran muchas las disposiciones legales en las que se le reconocían sus prerrogativas, pero en las práctica el intrusismo siguió floreciendo en España hasta bien entrado el siglo XX, sobre todo en la venta de remedios secretos y específicos fuera de las oficinas de farmacia.

Este mismo problema existía en otros países aunque en algunos no constituía un intrusismo, pues era perfectamente legal la venta de remedios por médicos, drogueros y aún tiendas de comestibles. Cosa que por otra parte, aún persiste en algunas naciones extranjeras para cierto tipo de productos.

El otro problema de gran gravedad, era el de los remedios secretos, a pesar de que también estaban prohibidos por disposiciones de 1845, 46 y 47. Los llamados remedios secretos datan de la época romana. Florecieron en la edad media y en la moderna (siglos XVII y XVIII) y continuaron durante todo el XIX y

principios del XX. Tal vez el más famoso de España fue la «Puchera de Riaza», preparado por un farmacéutico de este pueblo en la provincia de Segovia en cuyo prospecto se indicaba su eficacia en la fiebres tercianas y cuartanas de las que el enfermo recobraría su salud (Dios mediante) como la experiencia lo tiene acreditado en todos cuantos han usado de él. Fue tanta su celebridad, que incluso llegó a figurar en la Farmacopea Española de 1865 con el nombre de electuario de quina ferruginoso, vulgo Riaza, e incluso algo modificado en la de 1905.

A principios de siglo actual, aunque era obligatoria la declaración de la composición de los medicamentos envasados, aún continuaban algunos charlatanes vendiendo unos paquetes que como los del «The Imperial» decían que eran útiles para el tratamiento de las enfermedades crónicas, reumáticas, calvicie y enfermedades del riñón. Refiriéndose a estos remedios dice nuestro malogrado compañero Enrique Durán: «Eran presentados muchas veces en amplio landó tirado por mulas y proclamados estridentemente por merchantes de chistera, sombrilla y sonoras campanillas pregonándolos con falso acento francés y celebrando sus excelencias mágico terapéuticas». En las revistas de 1874 podían leerse anuncios como los del «Jarabe Fenicado del Doctor Declat» en los que se decía: «El sabio Dr. Declat inventor de este jarabe ha descubierto el secreto de curar el cólera, la fiebre amarilla, las fiebres perniciosas, la tifoidea, la coqueluche, etc. Es de suponer que un sabio de esta categoría hubiera recibido el premio Nobel si se hubiere establecido treinta años antes por el famoso filántropo sueco.

Las ordenanzas de Farmacia del 18 de Abril de 1860 volvían a recordar la ley de sanidad de 1855 que prohibía «la venta de todo remedio secreto, especial, específico o preservativo de composiciones ignorada sea cual fuera su denominación». El R. D. de Abril de 1869 disponía que se entendía como remedio secreto, aquel cuya composición no fuese posible descubrir o cuya fórmula no hubiera sido publicada. En el mismo año la revista «La Farmacia Moderna» criticaba este decreto diciendo que pasarían siglos «para que el químico analítico pueda determinar las substancias que concurren en un remedio».

La denominación de «específico» aparece por primera vez de un modo oficial en 1892, en una ley tributaria que los gravaba con un timbre de 10 céntimos. En el año siguiente, el Colegio de Farmacéuticos de Madrid solicitó del Real Consejo de Sanidad un dictamen en el que se definiesen los específicos, y éste lo hizo de tal suerte que en realidad los específicos no dejaban de ser otra cosa que medicamentos secretos. La Administración no consideró satisfactorio este informe y promulgó un R. D. el 12 de Junio de 1893 en la que se consideraba como específico a todo «medicamento nacional o extranjero designado con el nombre de sus componentes y el del autor que lo ideó o confeccionó, no inscrito en la Farmacopea Oficial, o que, aun estándolo, se expenda por unidades de envase (frasco, botella, caja, paquete, etc.) que lo contiene, con etiqueta impresa o prospecto, consignando aquellos particulares, usos o dosis» y años después (1918) por R. O. se disponía que las fórmulas magistrales no serían consideradas como específicas cuando se expendieran exclusivamente en la farmacia del autor sin darles publicidad notoria ni carácter mercantil.

No era fácil desterrar el remedio secreto, porque tenía el prestigio de lo desconocido y la confianza ancestral del vulgo por lo misterioso y milagroso. Como dice Ortega, los mitos actuaron en la historia a modo de hormonas psíquicas; por eso cuando se descubría la composición de alguno de estos maravillosos remedios, perdían toda su eficacia y dejaban de venderse al desaparecer la confianza de los ilusos e incautos. Citemos el caso de un producto de gran popularidad para combatir el alcoholismo, del que se averiguó que estaba com-

puesto de 98 ó 99 por ciento de bicarbonato sódico y el resto de polvos vegetales inactivos; o las famosas píldoras Halloway que se descubrió que estaban constituidas por acíbar, ruibarbo, pimienta, azafrán y sal.

Lo cierto es que poco a poco los remedios secretos, o los específicos iban mermando la actividad profesional del farmacéutico. Ya en 1877 decía Siboni, refiriéndose a los que nos venían de Francia que había que luchar contra ellos, por ser secretos y vendidos en nuestro país al que consideraban dócil sucursal de todos sus caprichos y depravaciones. Para combatirlos, recomendaban hacerles la competencia con otros preparados en España.

En 1895, Fernández Izquierdo, distinguido y batallador farmacéutico, clasificaba a los farmacéuticos en tres grupos en relación con su postura respecto a los remedios secretos: 1.° Los viejos o dogmáticos, que rehusaban su dispensación por considerarla deshonrosa, 2.° Los nuevos o científicos que no sólo los aceptaban sino que hasta los inventaban y 3.° Los de buena edad que no eran partidarios de los específicos, pero que estimaban que era necesario tenerlos por que los pedía el público y para que el farmacéutico no se muriese de hambre.

Se comprendía pues, la necesidad de fabricar específicos en España, en donde casi todos los que se consumían se importaban del extranjero.

En 1899 los farmacéuticos de Tolosa propugnaban la publicación de un formulario con recetas similares a las de los productos importados.

En Francia los farmacéuticos se encontraban en una situación muy semejante aunque en su mayor parte los específicos fueran de fabricación nacional.

El profesor Bouchardat decía en su formulario que pretendía contribuir a extirpar la lepra de los remedios secretos, que deshonran y arruinan el arte de curar y que permite al médico, prescindir del farmacéutico y de los principales arcanos médicos.

Los fabricantes franceses comenzaron a publicar la composición de sus remedios, dando lugar al nacimiento de la especialidad farmacéutica, pero esto, en realidad no constituyó ninguna ventaja para el farmacéutico, pues muchas de ellas estaban fabricadas por personas sin título alguno y vendidas fuera de las farmacias. Las especialidades —decían en Francia— arruinan al farmacéutico. Solamente en París, durante los años 1907-1908 quebraron sesenta farmacias. Por otra parte, la especialidad farmacéutica favorecía la automedicación. Se calcula que tres especialidades lanzadas al mercado en aquel tiempo para la cura de la tuberculosis, el cáncer y la sífilis, privaron a los médicos galos, de veinte mil visitas diarias. Ante esta situación, el número de estudiantes de Farmacia llegó a disminiur en un sesenta por ciento.

La disyuntiva para el farmacéutico era, o ejercer libremente su profesión y arruinarse o seguir la corriente general y montar la fabricación de especialidades farmacéuticas. Fue René Cerbelaud, farmacéutico y gran analista quien publicó en 1905 un «Formulario de Especialidades Farmacéuticas» en el que daba las fórmulas cuantitativas y modo de prepararlas, tanto de las que declaraban su composición como de las que lo hacían de un modo equívoco o la ocultaban. Esta obra le valió a su autor varios procesos judiciales, pero todos se resolvieron a su favor. Yo conservo la edición de 1920 que consta de 1.600 páginas y es de gran interés práctico.

En España, la prensa farmacéutica, decía que el industrialismo desprestigiaba

a los médicos y anulaba a los farmacéuticos que se transformaban en simples vendedores. Ya hace más de medio siglo que el profesor Grasset escribía: «la abundancia y profusión de especialidades farmacéuticas es el verdadero termómetro que sirve para medir la ignorancia de los médicos en el acto de prescribir».

A pesar de todos los comentarios, la realidad es que las farmacias, estaban llenas de específicos e incluso muchas se anunciaban como «centros de específicos». Es lo cierto que el farmacéutico, igual que antiguamente admitía que por su complejidad, la triaca magna no se elaborase en su rebotica y la adquiría en el Colegio de Farmacéuticos, también comprendía que los sueros y las vacunas que hicieron su aparición a fines del siglo XIX gracias a los trabajos de Pasteur en Francia y Koch en Alemania, fueran producidos en institutos microbiológicos especiales y expendidos en sus farmacias.

La misma consideración era aplicable a los medicamentos sintéticos que representaban contribuciones originales a la terapéutica. Hasta 1914 fue Alemania la nación que en este campo estuvo a la cabeza de los demás países. Ello se debió a que con gran previsión del futuro, los gobiernos alemanes dedicaron gran parte del dinero que recibieron como indemnización tras la victoria de Sedan en la guerra franco-prusiana, a fomentar el estudio de la química y su proyección industrial. Así se introdujo en 1881 el azul de metileno para el tratamiento del paludismo, la antipirina en 1883, la acetanilida en 1886 y un año más tarde la fenaticina, que permitió aprovechar las enormes cantidades de paranitrofenol que se acumulaban como un subproducto inútil en sus fábricas de colorantes, en 1888 hizo su aparicilión el sulfonal como hipnótico y en 1895 la urotropina como antiséptico urinario.

En el campo de los anestésicos locales, en 1884 se descubrió la acción de la cocaína y en 1900 la benzocaína (sintetizada diez años antes) y luego la procaína, la estovaína y años después la dibucaína (1932) y la lidocaína (1947).

En 1898 se introdujo la fenolftaleína y terminando el siglo, en 1899, la aspirina pensando que al acetilar el ácido salicílico sería mejor tolerado por el estómago (las propiedades analgésicas del ácido salícilico se conocían desde 1876).

Como agentes diuréticos ya se utilizó la cafeína en 1888 que luego se sintetizó en 1900 y dos años más tarde se empleó la teofilina y en 1919 los diuréticos orgánicomercuriales muy superiores al cloruro mercurioso que se empleaba desde 1885. Todos ellos dejaron paso, en 1950, a los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En 1903 se introduce el veronal, potente hipnótico que sirvió de base para la preparación de múltiples derivados de la malonilurea y en 1936 a los tiobarbitúricos que se emplearon ya en la anestesia general.

El atoxil y las iodo-8 hidroxiquinolinas fueron descubiertos en 1904, en el mismo año que se sintetizó la adrenalina, pero el medicamento que mayor impacto causó en todo el mundo fue el Salvarsan en 1909, y el neosalvarsan en 1912, fue la bala mágica de Ehrlich fundador de la quimioterapia. Comisiones científicas de todo el mundo se trasladaron a Frankfort para conocer al sabio alemán y observar sus trabajos. Yo visité en 1928 la habitación que como manumento funerario se construyó en el antiguo laboratorio de aquel premio Nobel.

Los farmacéuticos seguían con interés todo este progreso científico que iba poco a poco aumentando el arsenal terapéutico. Las vitaminas, término empleado en singular en 1912 por Casimiro Funk, de la que nos hablaban como una curiosidad científica cuando yo estudié la carrera de Farmacia, se vio que no era el único factor indispensable en la dieta. En 1927-28 se aisló el ácido ascórbico que se sintétizó en 1933 y en los años 1921 al 1931 se obtuvo las vitaminas D por irradiación del colesterol y del ergosterol. En 1936 se aisló y se llegó a la síntesis del tocoferol y al año siguiente a la de la vitamina A, y después el ácido pantoténico, la piridoxina, la vitamina K, ácido fólico y en 1949 se determinó la estructura de la vitamina B_{12}.

Junto a estos medicamentos, verdaderos hallazgos terapéuticos que el farmacéutico admitía como una necesidad bien justificada, se seguían preparando cada vez mayor número de específicos que no eran otra cosa que simples fórmulas magistrales tomadas frecuentemente de formularios y farmacopeas y cuyo origen a veces se remontaba a la época de Galeno, pero que se vendían gracias a una eficaz propaganda. En España los específicos continúan con esta denominación hasta 1919 (es decir, tuvieron con este nombre una vida de 27 años). En aquel año una nueva reglamentación de Sanidad define ya la especialidad farmacéutica como «todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor y denominación convencional, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta en la farmacia de aquel y fuera de ella» y añade «los preparados de composición total o parcialmente desconocido, o aquellos en que solamente se indica «a base de» se consideran remedios secretos y su venta queda prohibida. Se estableció el registro sanitario y el análisis de los medcamentos se encomendó al Instituto Nacional de Higiene, de Alfonso XIII, hasta 1925 en que se fundó el Instituto Técnico de Comprobación, que luego se llamaría Centro Nacional de Farmacobiología.

Las enseñanzas en nuestra Facultad de Farmacia habían evolucionado muy poco. Señalaré tan solo un ejemplo, en la edición de 1922 del Tratado de Farmacia Práctica del profesor de la asignatura Doctor Esteve se dedican nada menos que cuatro páginas al cocimiento de cuerno de ciervo con miga de pan y en cambio no se mencionan los trabajos de Banting y Best sobre la insulina que por su trascendencia marcan un hito en la hormonoterapia que habría de sustituir a la opoterapia.

Si bien es cierto que los medicamentos secretos habían desaparecido, no por eso los farmacéuticos pudieron vivir tranquilos dedicados al trabajo en su ofcina de Farmacia, pues el reglamento del 9 de Febrero de 1924 disponía en su artículo 13 que la venta de especialidades farmacéuticas mediante prescripción facultativa correspondía exclusivamente a los farmacéuticos en sus oficinas de farmacia, en tanto que las que no requerían receta médica podían ser expendidos no sólo en las farmacias sino también en las droguerías y centros de especialidades. Recuerdo la lucha que la sufrida clase farmacéutica hubo de sostener contra aquella disposición. Los Colegios provinciales de farmacéuticos carecían entonces de la personalidad que hoy tienen. La Unión Farmacéutica Nacional de la que era presidente el Profesor Piñerna y vicepresidente mi padre, celebró múltiples asambleas nacionales y trabajó denonadamente hasta conseguir por fin la derogación del famoso artículo 13, en 1931.

Los laboratorios españoles de los años 20 elaboraban especialidades farmacéuticas de tan buena calidad como las extranjeras. En 1924 existían 6.600 especialidades farmacéuticas nacionales frente a 3.100 importadas del extranjero o fabricadas bajo licencia de otros países. Desde luego era muy difícil conseguir vender en nuestro país las especialidades nacionales en competencia con las extranjeras debido al papanatismo de muchos españoles. Algunos farmacéuticos na-

cionales adoptaban nombres más o menos extranjeros por considerar que ello favorecía la adopción de sus productos. Recuerdo el caso del farmacéutico Juan Trasserra Conill quien transformó su segundo apellido para aplicarlo a su Biogeno Khonil que propagaba en grandes anuncios que ocupaban toda la medianería de las casas lindantes con solares, que en los años 10 abundaban mucho en Madrid.

Favorecía en gran manera la creación de especialidades farmacéuticas la existencia de los laboratorios anejos a la farmacia y de los llamados colectivos en los que cualquier farmacéutico podía elaborar o decir, que elaboraba sus especialidades farmacéuticas. Actualmente en la página que el diario ABC titula «Hace medio siglo» se reproducen a veces anuncios de especialidades farmacéuticas de hace cincuenta años cuya lectura nos hace sonreir y sonrojar.

Junto a aquellas especialidades de los años 20 también aparecen otras de gran interés como los analépticos respiratorios (Coramina y Cardiazol) y la insulina que posibilitó la vida de tantos diabéticos, el primer antipalúdico sintético plasmoquina o pamaquina, la propadrina o fenilpropanolamina, etc.

La hostilidad de los farmacéuticos a las especialidades continúa en todos los países y muy particularmente en España, pero es en los años 30 cuando se produce lo que en el mundo entero se conoce con el nombre de revolución farmacéutica. Así llamada por comparación con la revolución industrial de los siglos XVIII y XIX. Aparte de algunos anestésicos generales como el ciclopropano y el eter divinílico, de la neostigmina como inhibidor de la colinesterasa, de los simpaticolíticos derivados del benzodioxano, del esquizonticida quinacrina, de los germicidas a base de amonios cuaternarios, de la neostigmina para el tratamiento de la miastenia gravis, de los tiobarbitúricos usados en la anestesia general, del antiespasmódico adifenina, de nuevos antiepilépticos derivados de la hidantoína, y de potentes antidolorosos como la meperidina. En esta década, toman carta de naturaleza las vitaminas, las hormonas sexuales y sus análogos sintéticos: estilbestrol y hexestrol y se inician los antihistamínicos, pero es sobre todo el descubrimiento del prontosil sintetizado por Mietzsch y Klarer y ensayado por Domagk, el hallazgo de mayor trascendencia. Sus brillantes estudios que le valieron la concesión del premio Nobel en 1939 puede decirse que transformaron la farmacia y la medicina al hacer posible la quimioterapia de las enfermedades producidas por infecciones bacterianas.

Todos estos descubrimientos iniciaron cambios notables en la práctica de la medicina. Cuando ya terminé esta carrera, hace 42 años el médico se encontraba inerme frente a este tipo de infecciones. Era penoso ver los gráficos en agujas de la fiebre en una puérpera que probablemente habría de morir víctima de la infección y lo mismo sucedía con otras muchas bacteriosis. El advenimiento posterior de los antibióticos, en número creciente permite la lucha contra microorganismos resistentes; los nuevos medicamentos antituberculosos, han hecho innecesarios, gran número de sanatorios dedicados al tratamiento de la peste blanca, el desarrollo de los fármacos psicotropos que transforman en enfermos ambulatorios muchos de los que antes tenían que estar forzosamente recluidos y tantos otros fármacos, han cambiado radicalmente el panorama de la medicina y de la cirugía.

En la farmacia se ha producido una verdadera revolución. Hoy es prácticamente imposible elaborar en la rebotica la mayor parte de las especialidades farmacéuticas no solamente por los requisitos que actualmente se exigen por las autoridades sanitarias de todos los países, para el registro sino por las condiciones en que hay que producirlas y los ensayos y análisis de toda índole a que hay que someterlas. El prestigio de la especialidad farmacéutica es extraor-

dinario y alcanza a todos los farmacéuticos que de un modo o de otro pueden enorgullecerse de sus repercusiones sanitarias y sociales.

Como se crean actualmente las especialidades farmacéuticas

1.—Una especialidad farmacéutica original, está hoy basada en la investigación científica. Probablemente pocos temas científicos han merecido tanta atención en nuestro país, como éste de la investigación.

Desde Cajal con sus reglas y consejos que desarrolló con maestría insuperada, en el discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias hasta el más indocumentado, todo el mundo en España, se ha considerado en condiciones de abordar este tema.

El Profesor Mayor Zaragoza, desarrolló en Santander, el año que acaba de terminar, una magistral y muy documentada conferencia sobre investigación y desarrollo. Cita como en el III Plan de Desarrollo se dice que en la pasada década se ha iniciado un proceso de industrialización en que ha aumentado la producción gracias a la aportación de capital y tecnología del extranjero, pero sin tecnología propia que le den autonomía. Los países más poderosos son los que tienen mayor acervo científico, creando una nueva forma de colonialismo. Por otra parte, el hombre desconfía de la ciencia, que cada vez le deshumaniza más con la construcción de inmensas ciudades, en donde le ahoga la contaminación, al mismo tiempo que deteriora la naturaleza. Es necesario una nueva tecnología más elevada en favor del hombre y no la de algunos países que pretenden dirigir la humanidad entera. Nuestro destino depende del desarrollo científico, lo que implica una gran responsabilidad para los hombres de ciencia.

Las naciones más desarrolladas deben tener en cuenta la situación de cada país, ayudando a los que están en vías de desarrollo, organizando cuanto antes las estructuras básicas y el personal especializado, fomentando el intercambio de conocimientos técnicos para resolver los problemas importantes. Los países en desarrollo solo dedican a la investigación el 0,2 % del producto nacional bruto. Diversos organismos oficiales comprometidos en esta tarea han hablado y escrito mucho, pero han hecho muy poco. En España hay de 8 a 10 investigadores por 100.000 habitantes, 12 a 15 veces menos que en los países de alto nivel. Venezuela y Cuba nos aventajan. En las grandes empresas sucede lo mismo. Solo el 0,6 % del volumen de ventas se dedica en España a la investigación frente a 1,9 % en Francia, que en la industria farmacéutica llega a valores superiores al 8 %. Incluso las cantidades programadas en los planes de desarrollo para investigación y formación de investigadores, a veces no han llegado a este destino. La realidad es que el progreso científico no es paralelo sino muy inferior al aumento de renta «per cápita» o del número de automóviles o teléfonos. El objetivo primordial, continúa diciendo Mayor Zaragoza, debe ser la formación de técnicos capaces de asimilar primero las nuevas tecnologías extranjeras y luego desarrollar las propias. De otro modo se produce una malversación y un colonialismo. Hay que comenzar por reestructurar la enseñanza secundaria (1) al igual que la científica y tecnológica. Pero entiéndase bien que no

---

(1) Convendría fomentar las prácticas de física y química en la segunda enseñanza. El premio Nobel, Severo Ochoa, frecuentemente recuerda como influyó en él, su profesor de química del Instituto de Málaga.

El interés de las masas, por la ciencia y sus hombres, se estimula en los museos que muestran la evolución científica, y permiten a los visitantes manejar ciertos aparatos de física y química.

es sólo la investigación técnica la que hay que fomentar sino también la básica, pero una investigación de calidad internacional. En realidad como dice Bernal «no se trata de saber cuanto puede un país permitirse gastar en la ciencia, sino cuanto puede un país permitirse en no gastar en ella».

En la sesión de clausura del Patronato Juan de la Cierva celebrada a fines de Noviembre, el secretario Dr. Carpena dijo (según referencias de la prensa), frente a 3.798 investigadores del Consejo de investigaciones científicas, el Centre National de Recherches en Francia cuenta con 17.000 y la Academia Polaca con 13.000.

Refiriéndose a la reunión del mes de Abril del mismo Consejo, el corresponsal de la revista inglesa Nature en Madrid, decía que España gastaba en 1972 el 0,4 por ciento del producto nacional bruto, igual que Islandia, mientras que el Japón gastaba el 1,4 por ciento, Inglaterra el 2,4 por ciento y los Estados Unidos el 3 por ciento en el mismo año, el gasto R+D fue de 525.000 millones de dólares, algo así como 31 billones de pesetas. Para la industria, la ayuda era de 8.100 millones de dólares, es decir, casi 500.000 millones de pesetas y la industria por su parte contribuye a investigación y desarrollo con 12.200 millones de dólares.

En España, dijo el Presidente del Instituto Juan de la Cierva; a los centros oficiales de investigación les corresponde apoyar, informar, documentar y formar personal, pero no puede descansar sobre ellos solos, el progreso tecnológico del país.

Es necesario crear un ambiente científico, antidogmático, abierto al diálogo. En muchas ocasiones esta falta de ambiente y también de medios fue el motivo de la emigración de cerebros. Este ambiente no debe ser solamente universitario o de los centros oficiales, sino que debe ser de ámbito nacional. No basta con dedicar más dinero a la investigación, es menester que la sociedad incluya en su sistema de papeles sociales, el del científico.

LA INVESTIGACION FARMACEUTICA

Todas estas consideraciones son aplicables a la industria privada. La industria farmacéutica española ha sentido siempre esta preocupación. Como antecedente podemos citar la Asamblea de la Industria Farmacéutica organizada por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos que tuve el honor de presidir en Madrid el año 1956 en la que una ponencia estuvo dedicada a «medios y modos de Fomentar la investigación Científica en la Industria Farmacéutica». Posteriormente en todas las Convenciones de nuestra industria farmacéutica promovidas por Farmaindustria y patrocinadas por el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, se ha vuelto a tratar de este tema, pero sin duda la más importante de todas estas asambleas fueron las «Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos» cuya eficaz comisión organizadora estuvo presidida por el Dr. Juan Manuel Reol Tejada, Subdirector General de Farmacia.

Precisamente la primera ponencia fue dedicada a la investigación farmacéutica y estuvo a cargo de un hombre de ciencia como el Profesor Federico Mayor Zaragoza, y un eminente exponente de la Industria Farmacéutica, el Dr. José Esteve Soler y sus colaboradores.

Sus conclusiones fueron entre otras, las siguientes:

A) La investigación es imprescindible para la supervivencia del laboratorio farmacéutico. Los logros ya obtenidos, son estímulo y garantía para recorrer este camino.

B) La Dirección General de Sanidad debería colaborar cada vez más con las corrientes y los organismos que fomentan aquella.

C) Por su parte, dicho centro directivo habría de llevar adelante una serie de estímulos y de apoyos, de todo tipo, eficaces respecto a la investigación farmacéutica.

D) Los laboratorios farmacéuticos en su propio interés, así como en el general sanitario, deberán, alcanzada una cifra de negocios superior a los 300 millones, dedicar como mínimo un 4 % de ésta, a la investigación.

El número de estos laboratorios es actualmente de 12 nacionales con una venta conjunta de 7.686 millones y 23 extranjeros con 10.626 millones de venta. Si dedicarse el 4 % a la investigación correspondería los laboratorios nacionales 307 millones y a los extranjeros 429. Tras consignar estos datos en una comunicación de F. Mayor Domingo a la ponencia sobre investigación, a que tenemos hecho referencia, se dice:

«Aunque tenemos la seguridad de que la industria farmacéutica, investiga en España, bastante más de lo que se cree, nos parece inexcusable exigir formalmente al mencionado grupo de laboratorios que se sitúen en el nivel de mínima investigación que les corresponde. La importancia de su participación en el mercado español justifica plenamente esta exigencia, de que se esfuercen en la difícil tarea investigadora, sin olvidar, no obstante, que la inversión ha de efectuarse con criterios de selectividad y de rigor, dejándose totalmente de las motivaciones políticas o propagandísticas. En definitiva con riesgo y con imaginación, pero también con sentido común.

En España se hace investigación, el Ministerio de Industria, en una publicación reciente, ha reconocido que en proporción, la industria farmacéutica es la que más investiga. Es cierto que hasta ahora no se han obtenido resultados espectaculares, pero estamos convencidos que estos se lograrán en un próximo futuro, si se persiste en el camino emprendido».

La situación es muy diferente en el extranjero. Tomando como buenas las cifras publicadas en FORTUNE (Mayo y Junio de 1972) y calculando el cambio del dólar a 60 pesetas, resulta que en los Estados Unidos hay 10 laboratorios cuyas, ventas van de 2.630 a 8.600 millones de pesetas y fuera de América 13 laboratorios que cifran sus ventas de 1.975 a 210.000 millones de pesetas y concretamente en 1971 en Los Estados Unidos el presupuesto de investigación y desarrollo de la Industria Farmacéutica fue superior a 680 millones de dólares es decir, unos 41.000 millones de pesetas superior en más de un 13 por ciento a la venta total de todos los laboratorios españoles. En Francia en 1970 unos 5.500 millones.

Como en todas las empresas que se inician, el comienzo es lo más difícil, pero si se consigue realmente, un gran producto, el salto del laboratorio es grande y rápido. Lo podrá vender en todo el mundo al principio concediendo licencias de exportación y más tarde estableciendo factorías en diversos países. Esto representa un porvenir halagüeño, pero hay que contar con el riesgo de no llegar a conseguir el producto soñado, por lo que al principio y mientras nuestros laboratorios no alcancen grandes volúmenes de ventas deben iniciar modestamente la investigación conducente a elaborar métodos originales de fabricación

de productos ya conocidos. Sin descartar la investigación de fármacos originales que cada vez resulta más difícil y más costosa.

En sus comienzos las investigaciones en los laboratorios españoles tendrían que limitarse a la ciencia aplicada reservando los problemas básicos a los laboratorios oficiales de las Universidades y del Consejo Superior de Investigaciones científicas.

Los gastos por investigador aumenta de año en año, en 1966 en Francia 195.000 francos en 1970, 270.000, y por cada investigador son necesarios 1,4 técnicos 1,06 obreros. Actualmente en Alemania cada puesto de un científico investigador cuesta al laboratorio de 400 a 500.000 marcos y de 150.000 a 200.000 su mantenimiento.

En un informe de la OCDE se dice: El porvenir a largo plazo de la industria farmacéutica depende básicamente del grado y del éxito de su investigación y desarrollo y de como sus productos de investigación pueden repercutir en el mercado. Aun las compañías más pequeñas que no hacen investigación pueden ser rentables, pero cada día tienen menores y más difíciles perspectivas de crecimiento. Ningún laboratorio podrá sobrevivir si no dispone de un equipo de trabajo con método.

El Dr. J. Servier pronunció una conferencia a los diplomados de Farmacodinamia y Ensayo Biológico de Medicamentos, en la Facultad de Farmacia de París, traducida al español por Farmaindustria, en la que dijo: Hay muchos países que se quejan del «colonialismo económico» y uno de ellos es Francia. Pero pienso que el colonialismo económico surge en la mayoría de los casos por culpa del país colonizado, que no ha tenido el dinamismo necesario para defenderse y para innovar; hay que tener conciencia del escaso éxito que tiene Francia en sus exportaciones en general y en los cánones por cesión de patentes. No corregir esta situación crearía un desequilibrio que hará quejarnos amargamente dentro de veinte años. Se llega, en un primer estadio a ser deficitario en el plano de las licencias, en un segundo estadio al déficit de la balanza comercial y en el tercero las firmas del país se dejan comprar por las extranjeras que disponen de una mejor gestión. Pero es necesario que en una industria como la farmacéutica tengamos el valor de seguirla manteniéndola en manos del país. Es una necesidad cierta y se ve cada vez más claramente como aquellos países que han dejado su investigación y su industria pasa a manos extranjeras, se quejan cada vez más.

La investigación es rentable. En los Estados Unidos las estadísticas demuestran que un dólar invertido en investigación produce al cabo de seis años 22 ó 23 dólares. Es aleccionador el caso de Suiza, bastante pobre en materias primas, en donde la industria farmacéutica gracias a su magnífica investigación científica y a una gestión brillante, ha proporcionado al país beneficios incontables.

Es cierto que generalmente se cuentan los éxitos espectaculares. Entre éstos es corriente citar el caso de la oxitetraciclina. En 1950 fue descubierta en América por un laboratorio que tenía muy poca experiencia en el campo de las especialidades farmacéuticas. Sin embargo, este hallazgo lo situó en uno de los primeros puestos de la industria Farmacéutica Internacional.

No obstante hay que considerar que la investigación es muy aleatoria. Voy a citar el reverso de la medalla. Un laboratorio británico llegó a invertir 750.000 libras esterlinas durante varios años de intensa investigación en la búsqueda de un medicamento con propiedades antivirales, y cuando se llegó a un resultado satisfactorio, las últimas pruebas demostraron que era demasiado tóxico para emplearlo en medicina humana. Todo este esfuerzo científico y económico re-

sultó perdido. Esto sucedió hace varios años a una gran industria química con una sección farmacéutica. Pudo por tanto soportarlo y no se desanimó porque conocía el riesgo económico que comporta la investigación.

Es interesante hacer la observación que en un principio los grandes descubrimientos de medicamentos se hicieron en las universidades y centros oficiales de investigación. Hoy en día la antorcha ha pasado a mano de la ndustria farmacéutica, este es el caso de Domagk, director del departamento de investigación de la casa Bayer en Eberfeld, quien ensayó como hiciera Ehrlich diversos colorantes. Partiendo de la crisoidina colorante antiséptico del que Mietzsch y Klarer patentaron para Bayer el derivado sulfanilamídico, Domagk pensó que los colorantes de este tipo mostraban gran afinidad para las proteínas de la lana, también tendrían afinidad por las proteínas bacterianas, y en esta ruleta química fue ensayado entre otros muchos el llemado prontosil 2,4-diamino-4-sulfamil azo benceno (clorhidrato) con el que consiguió que sobrevivieran los ratones inyectados con cepas muy virulentas de estreptococos. Prácticamente era el primer quimioterápico activo contra las infecciones bacterianas. La experimentación en las personas la inició con su propia hija que entonces padecía una septicemia ocasionada por una aguja con la que se pinchó un dedo, gracias al prontosil la muchacha sanó, e inmediatamente comenzaron los ensayos clínicos en todo el mundo. Las temibles fiebres puerparales cedieron al prontosil. Al principio la mortalidad se redujo del 71 al 17 por ciento y finalmente con las sulfas llegó a ser cero.

Este descubrimiento sensacional le valió a Domagk el premio Nobel en 1939, pero el laboratorio farmacéutico que lógicamente debería obtener grandes frutos económicos pronto se llevó una decepción, los esposos Trefouël con Nitti y Bovet pocos años después, en el instituto Pasteur de París, averiguaron que la parte activa de la molécula era la sulfanilamida una molécula sintetizada por Gelmo en 1908, que por tanto no podía patentarse.

El Prontosil pronto se vio desbordado por este compuesto más sencillo cuya síntesis realizaron comercialmente muchos laboratorios, entre ellos por lo menos dos españoles que yo recuerde.

La industria farmacéutica está siempre sometida a una verdadera tensión. Una investigación con la que se logra un valioso medicamento puede quedar obsoleto rápidamente, como acabamos de ver con el prontosil, pero el descubrimiento de Domagk fue a su vez un golpe desastroso para los laboratorios americanos que se vieron obligados a abandonar programas costosísimos encaminados a obtener vacunas específicas contra las infecciones bacterianas entre ellas una vacuna especialmente activa contra 32 variedades de pneumonía que era curativa cuando se inyectaba antes de las 36 horas de iniciada la infección. Cinco laboratorios farmacéuticos colaboraron en este plan y uno de ellos, había instalado para su producción el mayor criadero de conejos del mundo.

De la noche a la mañana todo este trabajo y las grandes inversiones fueron barridas por las sulfamidas. Pero en la misma filosofía que impera siempre en los laboratorios farmacéuticos. Todo se dio por perdido, pero no cundió el pánico inmediatamente se aprestaron a fabricar sulfamidas.

En ocasiones la industria farmacéutica hace posible el desarrollo práctico de un medicamento. Este es el caso de la penicilina. La historia es bien conocida y con motivo del fallecimiento de Sir Alexander Fleming, en esta misma academia le dedicamos una sesión necrológica el 14 de Abril de 1955 en la que leí un discurso que titulé «Fleming y el Milagro de la Penicilina». Cuando Fleming visitó la Clínica de Mayo de 1946 dijo «me gustaría, si me fuera posible, rendir un tributo al personal científico de las fábricas farmacéuticas que colaboran en

la producción de la penicilina». Este antibiótico al principio era tan caro que en un sólo herido de la segunda guerra mundial el tratamiento con penicilina costó 10.000 libras esterlinas, pero valía la pena. El mariscal Montgomery dijo en una ocasión «la curación de los heridos ha sido solucionada por la penicilina». «Muchos hombres que en la primera guerra mundial habían sido inválidos permanentemente, en esta por el contrario, están ahora en condiciones de volver al frente al cabo de un mes».

Hoy la penicilina es uno de los medicamentos más baratos, y lo mismo podemos decir de la insulina que inicialmente tenía un precio prohibitivo y que como nos dijo, en esta academia, el Profesor Best su mayor preocupación a poco de iniciar su obtención era que hubiese suficiente cantidad para tratar a los enfermos diabéticos, problema que también solucionaron los laboratorios farmacéuticos.

Otro ejemplo de la eficacia de esta industria y su interés por conseguir una medicación económicamente asequible la tenemos en los corticosteroides. En el caso de la cortisona, en un principio se obtuvo de la bilis bovina, el precio era de 200 dólares por gramo hoy cuesta un dólar, utilizando como materia prima plantas mejicanas muy ricas en saponinas.

En la actualidad la industria farmacéutica se enfrenta con problemas análogos: Las prostaglandinas, descubiertas en Inglaterra y Suecia en 1933 y 1934, que al principio sólo se obtenían en cantidades mínimas y a un precio astronómico, partiendo de la glándula vesicular del carnero, en la actualidad se preparan en cantidades mucho mayores y a un precio menor, a partir del coral Plexoura homomalla, muy abundante en el mar caribe. Son muchos los trabajos publicados sobre las prostaglandinas, solamente en 1971 pasaron de 600 y muchos millones de dólares los gastados hasta ahora en estos autocoides. Pero es muy posible que dentro de poco tiempo tengan más interés los derivados de las prostaglandinas y las antiprostaglandinas.

Un problema también difícil de resolver y en el que trabajan conjuntamente varios laboratorios ingleses son los interferones de gran interés terapéutico, pero cuya producción en gran escala, no se ha logrado todavía.

En situaciones extraordinarias como por ejemplo en la segunda guerra mundial se encontraron los ejércitos aliados con que habiendo ocupado los japoneses las Indias holandesas de donde prácticamente procedía toda la quinina, era imprescindible el encontrar medicamentos antipalúdicos sintéticos que reemplazarán e incluso superarán al alcaloide de la quina.

Este ambicioso proyecto fue coordinado por la oficina de investigación y desarrollo, dirigido por el Dr. Shanon antiguo condiscípulo mío en la Universidad de Nueva York. En este proyecto colaboraron laboratorios oficiales con laboratorios farmacéuticos industriales, tanto de Estados Unidos como de Inglaterra. Se sintetizaron 7.000 compuestos nuevos y se ensayaron otras 7.000 moléculas ya conocidas, y así se llegó a la obtención de la cloroquina, cloroguanida y pentaquina.

Un campo muy fértil ha sido la investigación de nuevos antibióticos tras el hallazgo de la Penicilina de Fleming y la Estreptomicina de Waksman. Constantemente se ensayan miles y miles de muestras de terrenos. Yo he visto al profesor Umezawa recoger muestras en El Escorial, en Toledo, en Madrid, en Stutgart y últimamente en todas las islas griegas en que se celebró el último Congreso de Quimioterapia en Septiembre de 1973. He visitado su instituto

en Tokio y he podido observar el tratamiento de aquellas y otras muestras de terrenos.

* * *

Cuando se ha logrado un fármaco original. El nuevo medicamento hay que someterlo a toda una serie de estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos.

La investigación farmacológica busca la posible utilidad y perfil de actividad del medicamento que es ensayado en animales. Se intenta descubrir el mecanismo de acción, y metabolismo sobre el animal sano. Cuando se tiene ya una idea más clara, se estudia su toxicidad. También teniendo en cuenta la composición del medicamento deberán investigar las posible interaciones farmacológicas.

Ya hemos dicho que un medicamento debe tener la máxima eficacia con el menor riesgo para el paciente. Hace más de 400 años Paracelso dijo «Alle Dinge sind Gift, und nichts is ohne Gift: allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist». Es decir, que todo es veneno, sólo depende de la dosis. Claudio Bernard decía «la acción medicamentosa no es en el fondo mas que un envenenamiento incompleto» y últimamente se ha dicho que el medicamento totalmente inocuo es el que no llega a administrarse. Es bien conocido que los tóxicos más potentes como el curare y el estrofanto utilizados por las tribus de América y Africa para envenenar las flechas se emplean en terapéutica al igual que alcaloides como la aconitina y la estricnina, todo depende de la dosis como decía Paracelso, y a veces la dosis terapéutica está muy próxima a la dosis tóxica, como en los digitálicos. Medicamentos tan útiles como los anticoagulantes pueden producir graves hemorragias si no se administran con las debidas precauciones.

Hoy constituye un capítulo de la patología las enfermedades yatrogénicas es decir producidas por medicamentos. Hay personas que son verdaderos yatrófagos y piensan que no se puede estar bien como no sea tomando medicamentos; cuantos más mejor. Debería hacerse una educación popular, advirtiendo a la gente que ningún medicamento está libre de efectos tóxicos, que a veces son triviales, pero en ocasiones pueden ser graves y hasta mortales. Ciertos efectos pueden aparecer prontamente y otros solamente cuando la medicación es muy prolongada.

Los ensayos toxicológicos deberán estudiar la toxicidad aguda viendo la dosis mínima mortal no sólo en la forma habitual de administración sino también aquella que permita una rápida y total absorción. También se determina la toxicidad subaguda y la crónica, está última del mayor interés en los medicamentos de administración continuada como antidiabéticos antiepilépticos, psicotropos, etcétera.

Los estudios de toxicidad requieren el empleo de gran número de animales de diferentes especies. Durante los ensayos se hacen pruebas hematológicas y clínico-químicas y al final se complementa la prueba disecando los órganos y haciendo su estudio histológico.

No es este el momento de extendernos demasiado en como se realizan todas estas investigaciones, pero si es pertinente hacer notar los máximos cuidados de higiene y limpieza que es necesario tener. Recuerdo que visitando un laboratorio de investigación en el Japón, para entrar en la zona de los animales me obligaron a quitarme los zapatos y calzarme unas pantuflas esterilizadas.

En condiciones normales muchas ratas fallecen a causa de infecciones latentes, principalmente del tracto respiratorio lo que puede falsear los resultados. Existen cepas de animales SPF (Specific pathogen free) exentos de bacterias, virus y hongos, que cuando se utilizan exigen una mayor asepsia de los locales, aparatos y alimentos.

El valor de estos estudios es, sin embargo, muy problemático. Las estadísticas de Lichfield muestran que sólo un 62 % de los síntomas observados en el hombre pudieron ser previstos tras los ensayos de toxicidad crónica, lo que se explica por las diferencias de absorción, metabolismo y eliminación entre los animales y la especie humana.

De gran importancia son los ensayos sobre la reproducción, para detectar el influjo de los fármacos sobre la capacidad reproductora de los animales.

Desde la tragedia de la talidomida se dedica en la actualidad gran cuidado a las pruebas de **Teratogenidad.** La más sencilla, rápida y económica sería con embriones de pollo, pero desgraciadamente se ha visto que la arena, el talco y otras muchas sustancias también completamente inertes, tienen efectos teratógenos en este tipo de test. Por otra parte además de poco específico, hay que tener mucha cautela al aplicar los resultados a los mamíferos.

Actualmente se usan ratones, ratas conejos, cobayas, perros y monos. Las orientaciones dadas por F. D. A. en 1966 y la O.M.S. en 1967 son muy poco precisas y es que en realidad puede decirse que estamos en los comienzos del estudio de una nueva disciplina, y como dicen los científicos de la O.M.S. ningún método de «secreening» en animales puede proporcionar la absoluta seguridad contra la aparición de reacciones teratológicas en el feto humano.

Dos cosas hay que retener como muy importantes. 1.° los efectos teratógenos no dependen solamente de la dosis sino del tiempo de administración. 2.° Hay animales que espontáneamente dan crías teratológicas. Pero lo que si se sabe es que una droga que es teratógena para el hombre lo es también para los animales. Por otra parte es un hecho conocido la existencia de enfermedades genéticas en el hombre, que podrían achacarse injustamente a la medicación.

Hay dos tipos principales de lesiones genéticas las anomalías cromosómicas y las mutaciones genéticas que pueden afectar tanto a las células somáticas como a las germinales.

Röhrborn y Vogel desarrollaron en 1967 la llamada «prueba letal dominante» que permite reconocer todas las mutaciones de genomas y crosomas que causan la muerte de sus portadores durante el desarrollo embrionario.

Las siete posiciones de los genes con el método de Russel (1951) sirve para determinar mejor la índole de la mutación.

Las **mutagénesis** que pudiera inducir en el hombre un nuevo medicamento, debería ser investigada.

También en este caso como en el estudio de la teratogenia, el grupo científico de la O.M.S. en su rapport sobre el tema de los mutágenos dice «Los mecanismos fundamentales de la mutagénesis química a escala molecular constituye uno de los sujetos generales a profundizar. Ya se han realizado progresos sensibles, pero conviene extender las investigaciones que permitan establecer los métodos de prueba».

La interpretación de los resultados y la apreciación de la relación ventajas/riesgos y la extrapolación al hombre de los resultados experimentales origina problemas que deben ser abordados con prudencia y con métodos interdisciplinarios.

Estudios de **cancerogénesis.**—Desde que se hizo la observación del cáncer de los deshollinadores como enfermedad profesional es bien conocido que las sustancias químicas pueden producir el cáncer en los animales y en el hombre

por eso este estudio interesa cuando se trata de conseguir un medicamento de molécula original, sobre todo si por su constitución presenta cierta semejanza con los cancerígenos ya conocidos.

Entre estos se pueden diferenciar claramente dos tipos diferentes: los que provocan principalmente tumores en el lugar de aplicación (alquitran, hidrocarburos aromáticos policíclicos como 3,4 benzopíreno, 3-metil colantreno, etc.) y los compuestos activos principalmente por absorción que provocan neoplasias en determinados órganos cualquiera que haya sido el modo de administración (colorantes azoícos, como el beta-dimetil amino benceno, algunos aminofluorenos, nitrosoaminas, etc.). Los primeros se estudian mediante inyección intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, por implantación en ratas y ratones o por pincelaciones repetidas en ratones y conejos. Los segundos por inyección o incorporados a los alimentos. Es muy conveniente conocer la biotransformación del medicamento, pues algunos compuestos no son directamente cancerígenos, pero si lo son sus metabolitos.

Desde luego el ensayo de los cancerígenos es siempre de larga duración. Es muy importante tener en cuenta que en los animales de ensayo al igual que el hombre también pueden desarrollarse tumores espontáneos por lo que es necesario estudiar bien esta enfermedad en animales normales, que varía según las razas, para estadísticamente llegar a ponderar la prueba de cancerogénesis con medicamentos.

En todo caso no siempre es transferible al hombre el resultado de la experimentación animal. El caso de la beta naftil amina es bien patente, ya que en el hombre provoca el cáncer de vejiga y sin embargo, en las ratas, conejos, cobayas y hamsters no provoca neoplasias. No obstante tras varios años de latencia se ha llegado a producir papilomas de vejiga y carcinomas en el perro, lo que se explica porque esta amina aromática en el perro al igual que en el hombre se metaboliza dando lugar al verdadero cancerígeno que el 2-amino naftol, liberado en la orina por la beta glucorinadasa.

Estudio Clínico: En realidad la última y definitiva prueba de un medicamento debe hacerse en la especie humana, pero este trabajo presenta problemas de diversa índole en el que no es el menor el moral. El ilustre teólogo alemán Franz Böckle de la Universidad Católica de Bonn establece las siguientes condiciones imprescindibles para experimentar en seres humanos; 1.° Solicitar el consentimiento de las personas a las que se va a someter a la prueba. Todos deben ser voluntarios y no es lícito ejercer coacción de ninguna especie, 2.° Hay que basar el experimento en otros ensayos efectuados con animales y en el sólido conocimiento de la historia de la enfermedad que se quiere estudiar. Debe aplicarse de tal manera que los resultados esperados justifiquen el empeño. El experimento debe aportar conocimientos que no puedan obtenerse por otros métodos y que son necesarios para el bien de la comunidad. 3.° Realizarán el experimento investigadores cualificados a fin de que se eviten todos los padecimientos físicos innecesarios así como daños duraderos.

La Farmacología clínica constituye una nueva especialización a la que se dedican revistas exclusivas, por ejemplo Clinical Pharmacology and Therapeuties con 14 años de antigüedad y el British Journal of Clinical Pharmacology iniciado en 1973. Estudia la farmacología utilizando el hombre como animal de experimentación y no hay que confundirla con la terapéutica que es un arte en el que influye la reacción psicológica médico-enfermo.

Se suelen hacer los primeros ensayos, con voluntarios (1) sanos que son es-

tudiados previamente, en los que luego se observarán los efectos del fármaco del que anteriormente se hizo su estudio farmacológico, toxicológico y farmacocinético con dosis no peligrosas y posteriormente en enfermos en los que el nuevo fármaco debe estar indicado para su dolencia.

Los ensayos se hacen generalmente con el fármaco y el placebo de análoga presentación. Cuando el experimentador ignora cual es el fármaco que contiene el principio activo y el placebo inactivo el ensayo se denomina doble ciego o doble ignorancia. En el caso de que se busque establecer la actividad de un nuevo compuesto con otro utilizado en la misma enfermedad el placebo inactivo se sustituye por el medicamento conocido con el que se quiere hacer la comparación, pero siempre dándole igual aspecto exterior, para que el experimento sea ciego o doble ciego. Estos ensayos, es necesario hacerlos, en hospitales en donde el enfermo está vigilado atentamente no sólo en cuanto a sintomatología y pruebas clínicas, sino también respecto a medicación. No hay que olvidar que en algunos casos se han obtenido resultados erróneos porque los sujetos no tomaban las dosis prescritas o lo hacían sin seguir la pauta ordenada o incluso tomaban por su cuenta otros remedios (por ejemplo, antidolorosos) que alteran el valor de la experimentación.

Como es natural cuanto mayor sea el número de experimentos mayor será el valor de los resultados obtenidos. Para sacar las conclusiones adecuadas es necesario aplicar los métodos de estadística.

En todo caso, como dice Sir Derrick Dunlop, sea cual fuere la eficacia del control de calidad en la producción de un fármaco y la meticulosidad de los ensayos farmacológicos y clínicos, no hay nada capaz de sustituir a los años de experiencia práctica con un producto que haya sido administrado a miles y miles de enfermos. Pocos son los problemas relacionados con las medicinas modernas que superen en importancia al de situar en un plano epidemiológico adecuado, a los efectos secundarios nocivos, pues las afecciones debidas a medicinas —también se habla de yatrogenia o, con más optimismo e ironía, de padecimientos debidos al progreso de la medicina— han adquirido una nueva dimensión en la etiología de la enfermedad. Así pues, la recopilación, la ordenación y el análisis de los informes relativos a reacciones nocivas debidas a medicamentos se han convertido en materia de suma importancia para las corporaciones reguladoras nacionales y habrán de llevarse a cabo finalmente a escala mundial. Constituye una obligación por parte de la industria el contribuir eficazmente a completar tales registros.

Un segundo método, de preparar especialidades farmacéuticas, en los países que al no estar tecnológicamente en primera línea, no se pueden permitir el

---

(1) Estos voluntarios a los que también se denomina "cobayas humanas" se emplean cada vez más. Hace diez años casi no se utilizaban, actualmente en Suecia el 40 por 100 de los experimentos se hacen en hombres que reciben retribuciones económicas muy importantes por someterse a estos experimentos. ¿Se pueden considerar como "voluntarios"?. En realidad, dice el Dr. Riis de Dinamarca: Sobornar o convencer a una persona para que exponga su vida a un posible riesgo sólo porque pueda ganar un dinero extra va claramente en contra de la ética médica. En el caso de que a causa del experimento se les produzca una incapacidad permanente o una lesión crónica; ¿quién cubre este riesgo?. Según el profesor Sjostrand, de Suecia, se trata de una responsabilidad pública, es decir, estatal (a menos que se produzca por negligencia, descuido o mal enfoque del experimnto). El único seguro de que disfruta el voluntario asalariado, en la actualidad, es el que puede ofrecerle el investigador, que es insuficiente, pues el sistema de la Seguridad Social puede negarse a pagar una pensión a un enfermo de este tipo. El paciente voluntario debe ser plenamente responsable de sus propios actos. El Dr. Riis da una regla práctica para la experimentación con humanos: no hagas correr a un paciente un riesgo que tú no correrías.

lujo de admitir la patente de producto, pero si la de procedimiento, lo constituye el investigar un nuevo proceso de fabricación. En ocasiones, el nuevo procedimiento es más sencillo y económico, y una vez patentado se puede vender su expotación en el propio país o en el extranjero. Este caso, se da frecuentemente en el Japón, lo que le ha permitido la exportación de tecnología.

También existe la posibilidad de que los laboratorios, adquieran el producto, como materia prima, de otro fabricante nacional o extranjero.

En los países en que existe patente de productos, los laboratorios están pendientes de la fecha de caducidad para iniciar la comercialización de especialidades análogas, a la original. Por otra parte algunas leyes de patentes como la inglesa obligan al inventor a ceder sus métodos a otras firmas, mediante una compensación económica, con lo que se combate el monopolio.

Otro método de crear especialidades consiste en sintetizar nuevas moléculas derivadas de lo que podriamos llamar cabeza de serie. Por ejemplo en el caso de la sulfamida se ensayaron cerca de 5.000 derivados con grupos engarzados, en el N1 (sulfamídico) o en el N4 (amino aromático). Así se han creado miles de sustancias de las que algunas han llegado a comercializarse. Citaremos la sulfapiridina que salvó la vida a Sir Winstan Churchill, durante la segunda guerra mundial, la sulfadiacina, la sulfamerazina, la sulfametazina, la sulfadimetoxina, el sulfatiazol, el sulfisoxazol, el sulfametoxazol, la sulfacetamida, la sulfaguanidina, el succinilsulfatiazol y el ftalilsulfatiazol, entre los más interesantes.

En el campo de los corticosteroides podríamos citar, múltiples compuestos que se han comercializado derivados del fenantreno algunos de ellos con una actividad antiinflamatoria muchísimo mayor que la cortisona que tienen además la ventaja de no producir retención de sodio, como la prednisona, triamcinolona, parametasona y aún los más activos como la betametasona y la dexametasona.

Con los antibióticos se ha seguido el mismo proceso partiendo del ácido 6 aminopenicilánico y en las cefalosporinas del 7 aminocefalosporánico, se han obtenido gran número de nuevas penicilinas y cefaloxinas semisintéticas del mayor interés terapéutico.

El hallazgo de nuevas sales de un mismo medicamento puede también presentar particularidades de interés terapéutico y servir para crear nuevas especialidades farmacéuticas.

A veces lo que se pretende es modificar la biodisponibilidad farmacéutica, modificando la farmacocinética, este es el objeto de la Biofarmacia ciencia que tiene muy pocos años, y de la que en España, se ha ocupado el profesor Cadorniga catedrático de la Farmacia Galénica de Santiago de Compostela. También Madrid el profesor Garret de la Universidad de Florida, que ha sido publicada por Farmaindustria. Sobre el interés de la biofarmacia, voy a citar dos ejemplos: Actualmente se emplea la griseofulvina a la mitad de dosis, que cuando se introdujo este antibiótico, sencillamente haciendo las partículas más pequeñas se duplica su actividad. La digoxina, glucósido, cardiotónico obtenido de las hojas de la Digitales lanata, presenta diferente actividad según se administre disuelta, en comprimidos o en cápsulas. Las revistas inglesas y americanas de Farmacia y Medicina últimamente se ocupan en casi todos los números de este problema.

Una aplicación de los estudios de biodisponibilidad fue la conseguida por Hallar-Möller y sus colaboradores en 1952, quienes determinaron la solubilidad de la insulina según el tamaño de los cristales y el contenido en zinc y naturaleza de la solución tampón en que se hace la suspensión. De este modo se consiguió la llamada insulina ultralenta y la insulina lenta, que mezcladas en pro-

porción determinada dan lugar a la llamada insulina semilenta. Estas tres insulinas figuran en forma de suspensión inyectable en la Farmacopea de los Estados Unidos y son de un enorme interés práctico.

Otro procedimiento de crear una especialidad farmacéutica, consiste en buscar asociaciones de dos o más fármacos.

En este caso hay que tener en cuenta las posibles interaciones entre los diversos componentes no sólo desde el punto de vista químico sino también en el aspecto farmacológico. La investigación farmacológica y farmacocinética servirán para esclarecer la posible eficacia del medicamento.

La F. D. A. (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos considera en general tales asociaciones como no convenientes. El tema es de tal trascendencia que fue objeto de un symposio de la F. I. P. en el Congreso celebrado en Londres en 1969. La F. D. A. considera que «Ninguna droga debe ser presentada en una combinación fija hasta que se demuestre claramente que tiene alguna ventaja, aumente la seguridad y eficacia y la relación fija de dosis sea segura y efectiva para todas las indicaciones y pacientes que requieren esta terapéutica.

En una comunicación a la Real Academia de Medicina de Madrid el día 7 de Marzo de 1972, una personalidad tan destacada como el Dr. Ruiz Gijón se pregunta ¿a qué clase de ventajas se refiere la F. D. A.?, pues pueden ser de la más diversa importancia.

A) Desde el punto de vista farmacéutico se puede referir a que la asociación potencie su mismo efecto terapéutico (por ejemplo sulfametoxazol-trimetropina, reserpina y un salurético, antidiabéticos orales asociados, etc.).

B) A que la asociación amplie el espectro o campo de acción de los fármacos aislados no sólo en el aspecto bacteriológico, sino también desde un punto de vista farmacológico, actuando, sobre estructuras diferentes implicadas en el proceso patológico, pero no influenciables en conjunto por un sólo fármaco (p. ej. tranquilizantes con antidolorosos periféricos).

C) Pero también las ventajas pueden ser de orden diferente, y referirse a una mayor comodidad para el paciente, en el sentido de facilitarle el tratamiento reduciéndole a la clásica fórmula de «dos al día» en vez de obligarle a estar pendiente del reloj para medicarse según una pauta más frecuente y complicada.

D) Por último también puede referirse a una ventaja económica ya que las combinaciones fijas resultan, relativamente más baratas, que el mismo tratamiento con drogas aisladas.

La realidad es que las estadísticas demuestran que en los hospitales cada enfermo recibe diariamente de 6 a 13 medicamentos diferentes. Unicamente deberían reducirse estas asociaciones cuando hay interferencias entre los distintos componentes de la especialidad. En una encuesta realizada en los Estados Unidos el 78 por 100 de los médicos consultados fueron partidarios de las asociaciones y tan sólo el 22 por 100 de los fármacos aislados. Desde el punto de vista económico en caso de utilizar medicamentos aislados representaría un 59 por 100 de aumento de coste, lo que en 1969 en los Estados Unidos hubiera representado 443 millones de dólares más. Por otra parte es evidente que si no conviene unir dos fármacos en una misma especialidad tampoco, deberían administrarse conjuntamente con envases diferentes, salvo en determinadas ocasiones.

Los riesgos que se derivan de las asociaciones medicamentosas han sido puestas de manifiesto por los «ordres» (equivalente de nuestros consejos de Colegios) de Médicos y Farmacéuticos de Francia (Bulletin n. 146 Abril 1972 del

Ordre National des Pharmaciens) quienes sin menoscabar el principio de libertad de prescripción del médico, advierten de la responsabilidad en que incurre al recetar una especialidad con cualquier otro medicamento incluso aunque pida la opinión del farmacéutico o del laboratorio preparador. La misma responsabilidad incumbe al médico cuando en el hospital público o privado o en su clientela particular asocia en inyección o perfusión diversos fármacos, salvo en el caso que el fabricante haya asumido de un modo preciso y formal la responsabilidad de aconsejar tal asociación.

El farmacéutico antes de ejecutar una prescripción en la que entran varias especialidades farmacéuticas debe advertir al médico de la responsabilidad en que incurren ambos.

Asimismo, el fabricante de una especialidad farmacéutica debe ponerse en guardia contra la tentación de dar demasiado fácilmente una opinión favorable en el caso que se le pregunte sobre la compatibilidad de su especialidad farmacéutica con otros medicamentos.

No debe tomar esta responsabilidad a menos que las informaciones anteriores de que disponga le hayan dado ya una experiencia sobre la eficacia e inocuidad de la asociación deseada.

En las asociaciones medicamentosas pueden buscarse acciones retardadoras de la eliminación del fármaco, como sucede con el probenecid, que dificulta la eliminación de la penicilina por su acción sobre los túbulos renales.

La adrenalina y otros vasoconstrictores asociados a los anestésicos locales, impiden su difusión en el organismo, aumentando el tiempo de acción en una zona determinada. Un efecto opuesto al anterior se busca asociando un fármaco con determinadas enzimas.

* * *

En toda especialidad farmacéutica cualquiera que haya sido el procedimiento que diera lugar a su creación, se busca como en todos los medicamentos la máxima eficacia con el menor riesgo para el enfermo.

Para ello hay que conseguir, uniformidad en la fórmula, lo que exige el mayor grado de pureza de sus componentes y una adecuada metodología en su preparación. La pureza hay que investigarla siempre en todas las materias primas se obtengan o no en el propio laboratorio. Actualmente se emplean para ello toda una serie de aparatos de control, cuyo costo asciende generalmente a varios millones de pesetas. Estos métodos de valoración no se limitan a las materias primas, pues hay que vigilar la calidad durante las diversas fases de preparación y también cuando la especialidad farmacéutica está totalmente terminada. Incluso después periódicamente al cabo de tiempos variables se sigue averiguando la composición para comprobar su estabilidad. Los locales deben reunir las máximas condiciones de higiene y limpieza y no usarse mas que para una finalidad determinada. El tema tiene tal importancia que la O.M.S. ha publicado las instrucciones pertinentes sobre esta materia.

El control en un laboratorio farmacéutico no se limita a la pureza química de los ingredientes de cada especialidad; es menester averiguar otras características morfológicas y físicas. Por ejemplo un comprimido no basta que contenga las dosis de medicamento indicadas en la fórmula, es necesario comprobar que no es demasiado blando lo que haría que luego se deshiciese en el interior del envase, ni tampoco tan duro y compacto que se elimine tal como se ha

ingerido. Es necesario por tanto comprobar la presión a que hay que someterlo para que se disgregue y también el tiempo que tarde en hacerlo cuando se introduce en agua o en un jugo gástrico, artificial. Hay que comprobar también el grado de humedad, etc.

También en todos los laboratorios se investiga la calidad del recipiente que contiene el medicamento, lo que si siempre es importante lo es en grado sumo en las ampollas inyectables. Cuando se trata de medicamentos muy inestables se recurre a la liofilización que exige instalaciones muy costosas.

Hay que determinar igualmente las contaminaciones bacterianas y no microbianas y en el caso de los inyectables es fundamental que esté libre de pirógenos.

Algunos fármacos como por ejemplo los antibióticos se envasan en zonos en las que la esterilidad es superior a la del mejor quirófano quirúrgico. No hay que olvidar que diversos fármacos no pueden analizarse por medios químicos o físicos y es necesario recurrir a las valoraciones biológicas.

Algunos fármacos producen disminución mientras que otros favorecen la inducción de la producción enzimática microsómica así se explica por ejemplo la intensificación de los parasimpatomiméticos por los inhibidores de la colinesterasa. En ocasiones la inactivación da lugar a la acumulación del preparado, como es el caso de los barbitúricos por su afinidad con el tejido adiposo y los glucosidos cardíacos y las sulfamidas proteinotropas.

BENEFICIENCIA Y SEGURO DE ENFERMEDAD

El número de acogidos al Seguro de Enfermedad es cada vez mayor llegando en varios países hasta el 98 al 100 % (Canadá, Dinamarca, Francia, Gran Bretaña, Hungría, India, Japón, Jordania y Noruega), en Grecia es el 95 %, en Alemania el 87 %, en Italia el 70 %.

Los problemas económicos que presenta la Seguridad Social son enormes, puesto que el costo del Seguro de millones de personas alcanzarán cifras que parecen fabulosas. En 1966 el porcentaje de los gastos de la Seguridad Social en los países del Mercado Común representaban con relación al P. N. B. el 12,1 en Italia, 12,7 en Bélgica, 13,9 en Alemania, 14,1 en Francia y 15,1 en Luxemburgo.

Calculado en pesetas, el gasto de la Seguridad Social, por persona y año, es en España 2.163, en Italia 3.913, en Bélgica 5.733, en Alemania 6.461, en Francia 7.553 y en Holanda 8.281. Pero estas cifras tienden a aumentar, se calcula que el gasto anual per cápita en 1975 será en Italia de 7.280 pesetas, en Bélgica de 9.100, en Alemania de 12.285, en Francia de 13.650 y en Holanda de 18.200 pesetas.

El 14 de Octubre de 1971 el Sindicato Nacional de la Industria Farmacéutica de Francia, celebró unas jornadas en las que se trató de su relación con los organismos de protección social. El presidente hizo notar que en los últimos decenios se ha realizado un enorme progreso terapéutico con la elaboración de medicamentos cada vez más eficaces y más adecuados a las diversas enfermedades. Sin los medicamentos podríamos decir que no estaríamos donde estamos ni podríamos llegar a ser lo que esperamos en el futuro. El consumo de medicamentos se incrementa cada vez más, no sólo para curar sino para prevenir las enfermedades y para aumentar el bienestar.

Todos los hombres quieren aprovechar al máximo el progreso en materia de salud, lo que aumenta sus necesidades. Cuando no cuenta con medios económicos propios los seguros privados, cooperativos o institucionales, o cuando estos son insuficientes, el Estado tienen que acudir en su ayuda, habilitando los recursos necesarios, pero creando un equilibrio siempre inestable porque los gastos aumentan generalmente en mayor proporción que los ingresos, lo que crea situaciones que en cada ocasión se pretende resolver de un modo particular adaptado a la situación nacional.

El problema se agrava aún más con el aumento demográfico especialmente de los ancianos.

Estadísticamente se ha calculado que la población del mundo pasa de 2.000 millones en 1925 a 4.000 millones en 1975 y se espera que sea el doble en el año 2015 y que llegue a 11.000 millones en el año 2030.

En Alemania, el consumo de medicamentos por los beneficiarios de la Seguridad Social en millones de marcos pasó de 3.230 en 1968 a 4.150 en 1970. En Holanda de 48 millones de florines en 1960, a 115 en 1965 y 240 en 1969, en Francia en millones de francos de 3.706 en 1966 a 7.504 en 1971. En otros muchos países los gastos siguen la misma progresión. Pero hablamos de gastos de medicamentos, pero no olvidemos las prestaciones no farmacéuticas de la Seguridad Social. En algunas partidas los incrementos son realmente extraordinarias. En Nueva Gales del Sur (Australia) en 20 años, los gastos hospitalarios pasaron de 7 millones de dólares a 67, por lo que se ha calculado que si se continuara a este ritmo, dentro de otros 20 años ascendería a 300.000.000 de dólares.

Esta situación, como hemos dicho es mundial e irreversible. El aumento de la demanda médico farmacéutica se debe según Faber (de Suiza) a la exploración demográfica, enfermedades de la civilización, mejor educación, descubrimiento de nuevos medicamentos orientados más a la etiología que a la sintomatología, elevación del nivel de vida, urbanización, mayor número de médicos y hospitales, aparición de nuevas enfermedades, expansión de los Seguros Sociales, aumento de los minus-válidos reintegrados a la Sociedad y a la multiplicación de los accidentes de circulación, profesionales y domésticos.

Una solución simplista, consiste en aumentar los ingresos y aminorar los gastos. Entonces pretenden encontrar la solución, disminuyendo los gastos de la prestación farmacéutica que se somete a diversos tipos de restricciones, pero sobre todo, tratando de conseguir medicamentos más baratos. En Gran Bretaña se ha pretendido disminuir el gasto de productos farmacéuticos, sustituyendo las especialidades farmacéuticas originales por productos adquiridos en el extranjero, principalmente en Polonia y en Italia que portaban el nombre genérico. El profesor Turner, dice que el gobierno británico es «esquizofrénico» porque de una parte en el Committee on Safey of Medicines, determina qué medicinas deben ser usadas y cuáles no, mientras que por otra parte el exchequer dice que no se debe gastar en medicamentos caros y que lo razonable es emplear los más baratos, lo que representa una lucha dentro del propio gobierno, entre el ministerio de Sanidad y el de Hacienda.

Por otra parte en Inglaterra, recientemente ha sido denegada la fusión de dos importantes empresas farmacéuticas, basándose en la ley antimonopolio, pero en cambio admite el monopolio del consumidor que no es otra cosa que la National Health Service o Seguridad Social que comprende al 100 % de los británicos, y está en una situación de monopolio o más propiamente de monopsonio. Ultimamente ha obligado a rebajar el precio de dos tranquilizantes de un importante laboratorio suizo, fabricados en Inglaterra. El laboratorio ha llevado

el asunto a los Tribunales, y ha justificado lo que representa en su empresa los gastos de investigación. (14 por 100 de sus ventas). La Seguridad Social ha contestado a este importante argumento, alegando que no inviertan tanto dinero en investigación, lo que ha motivado los comentarios generales entre ellos, de un Semanario americano (TIME 5 Noviembre de 1973) muy difundido en todos los países del mundo.

Cuando, en todos los países, y en la propia Gran Bretaña se invierte tanto dinero en investigación, la N. H. S. con tal de solucionar problemas económicos que pueden orientarse por otros caminos ataca los gastos de investigación, en la industria farmacéutica, olvidando que como dijo Sir Derric Dumlop en 1970, en un notable discurso, que en la Gran Bretaña, gracias a los nuevos medicamentos antituberculosos la economía conseguida equivale a la tercera parte del gasto total de la Seguridad Social, en productos farmacéuticos.

La Industria Farmacéutica de la que dijo el premio Nobel Sir Ernest Chain, que de los 66 más valiosos medicamentos introducidos en la terapéutica desde la aspirina en 1899, tan solo 9 han sido descubiertos en las Universidades e institutos científicos mientras que 57 lo han sido en la industria farmacéutica, y continúa diciendo, que más que una sana inteligencia, parece que existe por parte del Ministerio de Sanidad británico un deseo de mermar la ndustria farmacéutica para lo que también fomenta campañas periodísticas. Por este estado de cosas —dice un comentariasta— si la industria farmacéutica por una inimaginable necesidad tuviera que emigrar, muchos países la recibiría con mucho gusto.

LA SITUACION EN ESPAÑA

En esta exposición en que trató de la evolución de la farmacia en los últimos cien años, durante los cuales se ha producido una verdadera revolución, vamos a ver cual ha sido el proceso seguido en nuestra patria. Antes hemos señalado lo fácil que fue en un principio el registro de las especialidades farmacéuticas, me acuerdo que cuando se inició, bastaba rellenar unos impresos, pagar unos derechos mínimos y presentarlos en una ventanilla del último piso del Ministerio de la Gobernación instalado entonces en el edificio que en la Puerta del Sol de Madrid, ocupa hoy la Dirección General de Seguridad. También he hecho mención da las dificultades que para la difusión de sus productos tenían los laboratorios españoles. Cuando se mira hacia atrás no puede uno por menos de asombrarse del milagro farmacéutico español, paralelo al auge económico de nuestra patria. Cuanto mayor es el standard o nivel de vida, el hombre consume más medicamentos estudiando las estadísticas internacionales, vemos al Japón en primer lugar con 39 dólares per cápita, siguiendo Francia (34), Alemania (33), Bélgica (32), Italia (28,25), Suecia (28), Suiza (24), Estados Unidos con 26 figuran en el octavo puesto, seguida por Australia (22,70) y España en el décimo lugar con 20,70. Los demás países incluso Noruega, Canadá, Holanda y Dinamarca, están por debajo de nosotros y llegando a menos de un dólar en algunos países africanos. España antes de 1936 importaba prácticamente todas las especialidades que consume invirtiendo en ello cifras elevadísimas. Hoy son contadas las especialidades farmacéuticas que se importan, totalmente terminadas.

Hay algunos tópicos que se repiten constantemente con relación a la producción de medicamentos en España.

1.°—Los Laboratorios Españoles se limitan a envasar materias primas importadas.
2.°—Que la industria farmacéutica española está colonizada por la extranjera, lo que obliga a pagar fuertes sumas en concepto de royalties.

3.º—Que el número de laboratorios es muy grande y también el de especialidades farmacéuticas.
4.º—Que éstas tienen un precio muy elevado.
5.º—Que el consumo de medicamentos es demasiado gravoso y hace peligrar la estabilidad de la Seguridad Social.

Considero fundamental clarificar exactamente la situación de la industria farmacéutica española y para ello entre la mucha bibliografía consultada debo destacar las aportaciones de Mayor Domingo, gran conocedor de su problemática, que ayudaría a mi propósito.

1.º—Los laboratorios españoles se limitan a envasar materias primas importadas. En primer lugar son ya muchas las materias primas que se producen en nuestro país, y otras no se obtienen porque no es económicamente viable, bien por carecer de una gran industria química que proporcione productos intermedios, o bien por que el consumo de España es tan reducido que no está justificada su fabricación. En muchos laboratorios españoles se han dejado de producir materias primas por no ser económicamente rentables.

Para registrar una especialidad farmacéutica en la Subdirección General de Farmacia, de la Dirección General de Sanidad de acuerdo con las regulaciones aprobadas en 1973, es necesario aportar una copiosa documentación en la cual deberá indicarse entre otros datos la fórmula cuantitativa completa, caracteres físicos y fisioquímicos, y farmacotécnicos estudio de la acción «retard» o de liberación gradual e incluso descripción genérica del proceso de fabricación. Análisis cualitativo y cuantitativo y cuando sea posible técnicamente determinación de los principios activos o de sus metabolitos en líquidos biológicos, estudios de teratogenicidad y canceragénesis, pruebas de inocuidad y tolerancia local, determinación de pirógenos, pruebas de histamina y sustancias relacionadas, ensayos para la determinación de la esterilidad y de la contaminación microbiana. Estudios de biodisponibilidad, si su realización es técnicamente posible, estudio de estabilidad, fecha de caducidad, condiciones de conservación y almacenamiento, todo ello con la correspondiente bibliografía. En forma separada y para cada uno de los componentes se reseñarán los caracteres organolépticos, las características físicas, químicas, ensayos de identificación, pureza y valoración, todo ello también con su correspondiente bibliografía.

De otra parte se acompaña un estudio farmacológico, farmacodinámico, farmacocinético, toxicológico de biodisponibilidad y clínicos. Dosis terapéuticas usual mínima y máxima por toma y día. Se expondrán las indicaciones clínicas, las contraindicaciones las incompatibilidades y efectos secundarios. Las intoxicaciones y modo de tratarlas. Vía de administración y justificación de la forma farmacéutica y del número de unidades de acuerdo con su uso terapéutico. Se efectuará la justificación farmacológica o clínica de la especialidad con exposición específica cuando exista, del avance o ventajas que representa respecto a sus similares terapéuticas. Asimismo y en el caso de asociación medicamentosa la justificación de tal asociación y la acción terapéutica a que se dirige. En forma separada se hará un estudio semejante de cada uno de los principios activos. En total el decreto que regula el registro de las especialidades enumera más de sesenta requisitos que hay que cumplir de tipo técnico, a lo que hay que agregar los correspondientes estudios económicos y todo ello respaldado por una adecuada bibliografía.

En el Congreso de la F. I. P. (Federación Internacional Farmacéutica) celebrado en Estocolmo en el último mes de Septiembre, diversos hombres de ciencia han expuesto con detalle los requisitos que son necesarios para el registro en diferentes naciones. Se ha examinado la legislación en los países de la

Comunidad Económica Europea, en los países de la EFTA, en el Canadá y en Los Estados Unidos.

Pues bien, yo os puedo afirmar que nuestras autoridades sanitarias velando por la salud de los españoles al exigir todos los requisitos apuntados, igualan y aún superan a los demás países que se consideran no en vías de desarrollo, sino muy desarrollados.

Para cumplimentar todos estos requisitos, los laboratorios farmacéuticos españoles necesitan además de grandes y adecuados locales, una gran cantidad de aparatos analíticos cuyo coste se eleva a varios millones de pesetas, que deben ser manejados por técnicos farmacéuticos especializados que estén remunerados de acuerdo con su formación universitaria y su dedicación plena al laboratorio. Nos dicen que los laboratorios se limitan a envasar las sustancias químicas sin más ni más. Esto no es justo y yo lo atribuyo no a mala fe, sino a un desconocimiento que convendría hacer desaparecer. Es necesario que se sepa cuando se adquieren unas ampollas, o unos comprimidos o cualquier forma farmacéutica los múltiples y costosos controles a que se han sometido antes de llegar a la oficina de farmacia, el trabajo, los desvelos y el dinero que se ha invertido en prepararlos. Todo ello es ignorado no sólo por muchos enfermos, sino también por buen número de médicos.

Prueba evidente de lo que se necesita para preparar especialidades farmacéuticas, es un reciente decreto del Ministerio de Industria que exige un capital mínimo de 15.000.000 de pesetas para establecer un nuevo laboratorio y de esta suma el 40 %, es decir, 6.000.000 debe invertirse en maquinaria. A mi juicio estas cifras son insuficientes a menos que el nuevo laboratorio limite mucho el tipo de sus productos. En todo caso esta disposición sirve también para responder a los que afirman que en España los laboratorios farmacéuticos se limitan a envasar.

2.º—Que la industria farmacéutica española está colonizada por la extranjera por que en España no se hace investigación.

2.—Respecto a la colonización de la industria del medicamento voy a referirme a un artículo publicado en el diario «Informaciones» de Madrid, el 24 de Noviembre último, en el que dice: «Un periódico británico, comentaba la excesiva dependencia de la economía española en estas palabras «el dirigente de empresa, español, se levanta para tomar un café fabricado por Nestlé y galletas de la General Foods, se acerca a su oficina en Chrysler, en Seat (Fiat) o en Fasa (Renault). Después de haber trabajado toda la jornada con material de oficina Olivetti, llena al depósito de su coche con gasolina procedente de Gulf o Esso, verifica sus neumáticos Michelin o Pirelli y entra en su casa donde se ilumina con Philips, Mazda, etc. para tomar un bocado que saca de su refrigerador Zanussi, General Electric, etc. e instalarse ante la televisión Telefunken, Philips... y mirar los programas de publicidad firmados por British Leyland, Woolworth, Gillete, Avon, etc.».

Hay una gran exageración en este comentario británico, pero si es cierto que el reconocido atraso de España en tecnología justifica el tener que recurrir en muchos casos a técnicas extranjeras que si en determinados casos han sido muy favorables a la economía española como por ejemplo con la industria del automóvil, no encuentran explicación en cambio en otros casos como los refrescos y que una simple naranjada, que siempre se han elaborado muy bien en nuestro país, sean ahora de marca extranjera, lo cual indica que no es solamente la tecnología industrial lo que en determinados casos nos falta, sino también la de organización comercial, uno de los factores que destaca Jean Jacques Servan-

Schreibier en su famoso libro «El desafío americano». El colonialismo no es de España sino de todas las naciones incluso de las bien desarrolladas de Europa, a las que particularmente se dirige el libro del famoso personaje francés quien escribe «El mal no reside en la capacidad americana sino en la incapacidad europea». Pero se dice eso en cuanto a los países desarrollados de Europa, España se encuentra tan lejos que antes tendría que hacer frente al «Reto de Europa» al que se refiere el libro de Antonio Robert publicado en 1968.

No existe un sólo país en el que no se vendan especialidades farmacéuticas extranjeras elaboradas **in situ** por los laboratorios foráneos o por los laboratorios nacionales a los que se conceden licencias de fabricación mediante el pago de royalties. Las naciones más adelantadas como Estados Unidos, Suiza, Alemania, Francia y Gran Bretaña están sometidos en mayor o menor grado a esta ley general. En los países más atrasados se limitan a importar las especialidades farmacéuticas dispuestas ya para su venta en las farmacias.

No obstante, el caso de los medicamentos es bien diferente al de otra clase de productos, cualquier país que haga una aportación importante a la terapéutica tiene el deber de poner su descubrimiento al servicio de los enfermos de todos los países. Esta es una práctica humanitaria internacional que naturalmente favorece a todo el mundo y proporciona ventajas económicas a las naciones de un más alto nivel investigador.

Existen 118 industrias farmacéuticas extranjeras implantadas en Italia, 100 en Bélgica, 95 en Alemania, 78 en Francia, 72 en Inglaterra y 70 en España.

La penetración extranjera en mayor o menor grado existe en todas las naciones. En España por ejemplo el gobierno estableció un concurso para la fabricación de Penicilina y otros antibióticos en condiciones de escasa proporción de capital extranjero. El resultado ha sido poder independizar la producción nacional, incluso fabricando en cantidades que permiten exportar una buena proporción de la penicilina elaborada y todo ello mediante el pago de un canon relativamente pequeño.

En la industria en general y la Farmacéutica entre ellas, el capital extranjero puede fácilmente conseguir un 50 % de las acciones de cualquier laboratorio.

Lo que no se puede evitar y desde el punto de vista de la Sanidad nacional no estaría justificado, sería el vedar la entrada al descubrimiento de medicamentos importantes, sea cualquiera el modo de producirlos en nuestro país.

De los 138 medicamentos importantes producidos en el mundo entre 1950 y 1967, hubo 67 de los Estados Unidos, 20 de Suiza, 15 de Alemania Federal, 11 de Francia, 10 de Gran Bretaña, 5 de Holanda, 4 de Bélgica, 3 de Dinamarca y 1 de Italia, Japón y Austria. Actualmente Italia y el Japón están aumentando esta proporción. Pues bien, podemos tener la seguridad que estos 138 medicamentos se venden en todos los países incluyendo los mencionados y el resto de todo el mundo. En el campo farmacéutico la total autarquía es completamente imposible a no ser que se renuncie a unos bienes que como los medicamentos contribuyen a luchar contra las enfermedades y la muerte.

Tenemos un ejemplo, Suecia país industrialmente mucho más desarrollado que el nuestro, en 1962 los porcentajes de consumo fueron: productos nacionales 58, extranjero 33, fórmulas magistrales 9. En 1972 el consumo de productos nacionales descendía a 49, el de extranjero ascendió a 48 y las fórmulas bajaron al 3 por 100.

El valor de las exportaciones de productos farmacéuticos en 1972 superó los 736 millones de pesetas, de los que más de 544 millones fueron de antibióticos producidos en España.

3.° Que el número de laboratorios es muy grande y también el de especialidades.

Número de laboratorios: Otra crítica que se hace corrientemente de la industria farmacéutica española es que es muy grande el número de laboratorios y consecuentemente de pequeño contenido, mientras que en el extranjero son pocos y grandes. En Suiza, por ejemplo, que no pasan de 20 ó 30. Yo puedo decir que muchos compañeros suizos, que trabajan en la industria, me han asegurado que deben existir de 500 a 600 productores de especialidades farmacéuticas.

En la ponencia sobre la estructura general de la industria farmacéutica redactada por F. Mayor Domingo, M. A. Alonso, N. M. Urgoiti y M. Beguer de Salvador; leída en la 1.ª convención de la Industria Farmacéutica, se calculó que el número de laboratorios según las publicaciones manejadas por los autores era de 1.100 aunque en la práctica llegan a admitir la existencia de solamente 770.

En 1971 según los datos del Sindicato Nacional de Industrias Químicas era de 550, si bien en la Seguridad Social sólo figuran 476. Como se ve hay una tendencia a la disminución, tendencia que se observa prácticamente en todos los países por ejemplo en Francia en 1950 había 1960 en 1962, 807; en 1968, 516 y en 1971 sólo 447 y en Italia 740. En el Japón en 1968 existían 2.264. En 1970 2.242 de ellos1.303 con menos de 10 empleados y el personal de otros 675 era inferior a 90. De más de 300 solamente hay 49.

En cuanto al número de empleados, figura la industria farmacéutica española con 29.095, es la tercera en importancia detrás de transformados de plásticos y caucho de los 23 grupos que comprende este sector de la industria química. El número de empresas con menos de 50 empleados representa el 75,45 % mientras que en Italia llega al 80 %. En el total de las Industrias Químicas de nuestro país es casi del 90 %.

Por consiguiente desde el punto de vista comparativo y dada la estructura de la industria española no procede calificar de atomizada a la industria farmacéutica española.

En cuanto al número de especialidades, en España existen 22.797 (según oferta al S. O. E.), pero de ellas prácticamente 5.051 no tienen ningún movimiento por lo que esta cifra se reduce a 17.746, pero se espera que para finales del año actual este número se reduzca a unas 10 ó 15.000. En Alemania hay 24.000 en Italia 21.000, en el Japón han pasado de 120.000 a 39.000.

4.° Que las especialidades farmacéuticas tienen un precio muy elevado.

Los que creen, y por ello critican, el precio de las especialidades farmacéuticas, suelen ser tan superficiales que se limitan a considerar el coste de la materia prima y el precio de venta al público. Algo así como si para valorar un reloj o un automóvil se tomara como dato el precio del acero y se multiplicase por el peso del reloj o del automóvil.

Si un pintor como Sorolla pudiese plasmar en un lienzo, de una parte todas las operaciones y todos los ensayos a que nos hemos referido que supone tanto esfuerzo económico y de trabajo para la elaboración de medicamentos y de otra parte los millones de personas que gracias a los medicamentos viven diez años más y el gran número de enfermos que no tienen que estar internados en los

sanatorios y hospitales pondrían como título a su cuadro «aún dicen que el medicamento es caro».

Pero como dijo el profesor Folch Jou en esta misma tribuna, hace dos años: «Muchas veces los que más se quejan sobre el precio de un medicamento, gastan mucho más en presenciar durante unas horas, un espectáculo, artístico o deportivo, en una comida o en unas copas, y no piensan que si pueden disfrutar de este momento, gastarse con gusto esta cantidad, es porque unas simples pastillas, unos inyectables o cualquier otro medicamento le ha salvado la vida en un momento determinado, o le ha permitido ahorrar energías, evitándole días de cama, de lucha contra infecciones, y con ello le ha dado más posibilidades de trabajar y de ganarse lo suficiente para después dispendiarlo alegremente en endulzarse la vida y endulzársela a los demás.

En realidad se trata de que el medicamento tenga un precio justo y por eso, para su aprobación, se somete a estudio de la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas de la Dirección General de Sanidad constituida por representantes de los Ministerios de la Gobernación, Comercio, Trabajo, Organización Sindical, Plan de Desarrollo, Consejo General de Colegios Farmacéuticos, Ministerio del Ejército e Instituto Nacional de Previsión.

Estudios comparativos del precio medio de las 400 especialidades de más venta dan los siguientes valores: España 51,97, Francia 61,25 e Italia 54,71; lo que demuestra que en España se paga menos por las especialidades de mayor consumo.

A veces llama la atención que especialidades farmacéuticas, de composición similar tengan precio diferente. Ello depende de las variaciones de precio de las materias primas, diferente según la época en que se hizo el registro. Parece lógico que las más caras se rebajen al descender el precio de la materia prima pero como los precios en alza están congelados (a pesar de todos los aumentos de costo) el laboratorio no puede voluntariamente rebajar unos precios sin tener la compensación de elevar los que con el tiempo resultan ya completamente desfasados.

5.° Que el consumo de medicamentos es demasiado gravoso y hace peligrar la estabilidad de la Seguridad Social.

Enjuiciaremos esta crítica en el curso de la relación histórica de estos cien años sobre **Beneficiencia y Seguridad Social.**

Por decretos de 1873 y 1875 se regulaban la beneficiencia privada y la púbilca, que era General (estatal), Provincial y Municipal, para atender a las personas necesitadas. Los Ayuntamientos nombraban los médicos y farmacéuticos titulares del que recibían un sueldo (generalmente con gran retraso) y la farmacia suministraba las fórmulas magistrales que cobraba con una tarifa reducida.

En los pueblos, las personas no necesitadas, mensualmente pagaban al médico una iguala (a veces en especie) que era un seguro de enfermedad, y en ocasiones también a la farmacia, para el suministro de fórmulas magistrales, con excepción de los específicos.

También existía el seguro de enfermedad, establecido por montepíos y corporaciones gremiales y por empresas particulares, que aún perduran aunque con menor importancia.

En 1900 D. Eduardo Dato, ministro de la Gobernación bajo la presidencia de

D. Francisco Silvela, promulgó la Ley del Trabajo de las mujeres y niños, y estableció la de accidentes de trabajo. En 1931 se obliga a los patronos a facilitar asistencia médico quirúrgica y farmacéutica a los obreros agrícolas víctimas de accidentes. En 1908 se creó el Instituto Nacional de Previsión con el fin fundamental de asegurar los retiros obreros y pensiones de vejez, de viudedad y orfandad de vida y renta para adquisición de casas baratas, de invalidez y accidentes, enfermedad y maternidad, paro forzoso y operaciones de previsión basadas en el ahorro.

A este instituto se le encomendó en 1932 el estudio técnico de la unificación de todos los seguros sociales.

En el fuero del trabajo se prevee la implantación de un Seguro total y en 1944 se designó una comisión para redactar el correspondiente proyecto de Ley en el que se reorganizaría el Instituto Nacional de Previsión. En 1948 se unifican los seguros de vejez, invalidez y enfermedad obligatorio para todas las personas mayores de 14 años y con unos ingresos anuales inferiores a 18.000 pesetas.

Actualmente, la Seguridad Social se rige por la Ley de Bases de 1963 y 1966, complementada por la del 21 de junio de 1972 que establece el financiamiento y perfeccionamiento del Régimen General de la Seguridad Social.

Ya hemos hecho referencia en el plano internacional a los problemas que este capítulo presenta. En algunas naciones como Holanda casi todos los años se elevan las cuotas de los asegurados y de las empresas donde trabajan, para hacer frente al siempre creciente gasto de la seguridad social. En otros países se modifican los porcentajes que el beneficiario tiene que abonar al adquirir el medicamento, o se limita el número de especialidades farmacéuticas que el médico puede prescribir. En todas naciones en que el seguro de enfermedad se liquida con déficit, éste lo cubre el Estado con su aportación. Hay un hecho bien claro, que el precio de todas las prestaciones de la Seguridad Social se incrementa de año en año y al parecer de un modo irreversible.

Desde luego es oportuno destacar el acierto de la Seguridad Social española en sus cálculos y en la administración de sus recursos, que le ha permitido en el período de 1967 a 1971 tener un superavit de 34.750 millones de pesetas, pero existe la posibilidad de que el balance ahora positivo se trueque en negativo de continuar la progresión ascendente de los gastos de las prestaciones de la Seguridad Social entre las que figuran las especialidades farmacéuticas que se han suministrado a los beneficiarios del S. O. E. con gran liberalidad, lo que han contribuido al mayor gasto farmacéutico al que también ha contribuido el gran aumento demográfico y extender el seguro a una mayor población del número de beneficiarios lo que crea un considerable aumento de los actos médicos. El asegurado pretende con el consumo de medicamentos resarcirse de las cuotas que abona, y en ocasiones el médico por complacencia, por comodidad o por otras razones colabora con la abusiva actitud del asegurado. No hay que olvidar que al aumentar el número de asegurados también se incrementan los ingresos de la Seguridad Social.

Esta liberalidad en el consumo de medicamentos ha hecho que éste aumento desde 1965 a 1971 haya sido de un 456,24 por ciento, lo que no refleja el aumento de consumo por asegurado puesto que el número de beneficiarios ha aumentado en una gran proporción. En el año 1965 se produjeros 101 millones de recetas mientras en 1971 fueron 234 millones. Teniendo en cuenta los descuentos de las industrias y de los canales de distribución, así como la aportación del beneficiario, resulta que mientras el coste por persona para 22.823.296 beneficiarios fue de 1.230 pesetas mensuales ,en el sector no asegurado para 11.146.704 personas, el consumo per cápita, fue muy superior: 1.831 pesetas.

El aumento de los gastos netos de prestaciones farmacéuticas fue en porcentaje de 372; pero también este aumento se dejó sentir en las restantes prestaciones (210 en los honorarios médicos, 467 en las instituciones sanitarias, 871 en los servicios sanitarios concertados) y en otras diversas prestaciones fue de 494.

El consumo de medicamentos es una necesidad real y ha aumentado como hemos hecho destacar anteriormente en todos los países, pero verdaderamente se trata de una inversión. Se puede afirmar que un sólo día de hospitalización de una persona supera a la media del gasto total en medicamentos por persona y año. Si gracias a los medicamentos se reduce la hospitalización el ahorro para la Seguridad Social es manifiesto.

Como señala Costas Lombardía, el consumo del medicamento no está movido y determinado por sí mismo, representa el último eslabón del acto médico y si cada vez se consume más es porque puede curar más y mejor. Si hay anormalidad en su consumo, reflejará una anormalidad en el acto médico «Cuando se escribe o se dice que el gasto farmacéutico de la Seguridad Social es «excesivo» y supone una amenaza para el desarrollo sanitario social, lo que realmente se está diciendo es que dentro de la Seguridad Social existen deficiencias importantes en la relación médico-enfermo, deficiencias que son la verdadera amenaza. El hecho de que el problema del gasto en la Seguridad Social sea una constante mundial de este tipo en regímenes sanitarios incluidos los países socialistas con una industria nacionalizada, muestra que la cuestión se origina en las formas de la asistencia y no en el medicamento o en su producción.

Los precios de las especialidades farmacéuticas los regula la Dirección General de Sanidad, pero la Seguridad Social puede influir sobre los precios obligando a determinados descuentos a las farmacias, a los almacenes y a los laboratorios que en el año 1971 representaron un total de 4.260 millones de pesetas.

Las relaciones entre la Seguridad Social y los laboratorios deben ser contempladas con un espíritu abierto de colaboración constructiva y a ello contribuye sin duda la Comisión de Vigilancia del Convenio entre el Instituto Nacional de Previsión administrador de la Seguridad Social y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas en que están encuadrados los laboratorios farmacéuticos.

FUNCIONES DEL FARMACEUTICO

Nos hemos ocupado muy concretamente de las especialidades farmacéuticas que en este período de un siglo han venido a producir la revolución farmacéutica y sobre todo, desde 1935. Hoy, han llegado a representar el 99,92 % de la medicación. El farmacéutico se negaba en un principio a la dispensación de remedios secretos, o lo hacía de mala gana.

Y aún luego de especialidades farmacéuticas que no eran otra cosa que fórmulas tomadas de formularios y farmacopeas, comercializadas por industriales. Admitió el advenimiento de los medicamentos nuevos que representaban verdaderos hallazgos científicos y cuyo uso ha representado un auténtico progreso para la supervivencia y el bienestar de la humanidad. El número de fórmulas magistrales es cada vez menor y tiende a decrecer, por ejemplo, el porcentaje en Suecia era en 1962 el 9 % y en 1972 solamente el 3 %; en Francia es sólo el 1 % y en España no llega ni al 0,1 %.

Los estudios de Farmacia se han perfeccionado, se han complicado, se han

hecho cada vez más difíciles en todo el mundo. Es lógico pensar que están muy por encima de lo que se necesita para la simple dispensación de especialidades farmacéuticas. Sin embargo aún en este cometido sus conocimientos son imprescindibles, pues el medicamento no es una simple mercancía. Otra función de obligado cumplimiento en la oficina de farmacia actual es, no sólo la administración de su propia oficina, sino además las derivadas de las ordenanzas de Sanidad, y las de la Seguridad Social.

Hoy se considera que el farmacéutico debe asesorar al paciente, debe hacerle saber lo que significa el medicamento que va a tomar, como actúa y los peligros que tiene su consumo, debe conocer las características de la medicación, aconsejar sobre las pautas a seguir. Al igual que cuando confeccionaba una fórmula magistral se daba cuenta de los errores de sobredosificación, ahora debe estar al tanto de las interacciones de los medicamentos, y de las enfermedades yatroquímicas. El tema es tan importante que la Asociación Farmacéutica Americana acaba de publicar un libro titulado «Evaluación de la Interacción de las Drogas». El Consejo General de Colegios Farmacéuticos ha hecho una publicación sobre interacciones de medicamentos antiinfecciosos. Las obras publicadas sobre este tema son cada vez más numerosas. El farmacéutico debe conocerlas y asesorar al enfermo y al médico, del que debe ser un valioso colaborador.

Nuestro ilustre compañero Dr. Verdejo Vivas de Almería viene realizando una labor meritoria en la orientación moderna de la Farmacia en España.

El farmacéutico ha hecho disminuir el número de suicidios en Inglaterra aconsejando a muchos probables suicidas el empleo de tranquilizantes. El farmacéuticos debe conocer los antídotos frente a drogas que pueden producir una intoxicación medicamentosa.

Actualmente se abusa mucho de la automedicación. Sus causas son muy variadas: a veces el formar en la lista de espera del médico demasiado atereado para atenderle en un proceso banal, impulsa al enfermo a la automedicación. Otras veces es un anuncio o el consejo de un amigo. La labor del farmacéutico es educar sanitariamente al enfermo.

En el ambiente rural su labor es más destacada porque es mayor el trato directo con el enfermo, al que inspira respeto y confianza; por eso el Sr. Poniatowsky, Ministro de Sanidad de Francia dijo recientemente: el paciente debe tener libertad para elegir su farmacéutico.

Muchos farmacéuticos están especializados en óptica y audiología que practican en sus farmacias.

Pero es que además, el farmacéutico debe ser el encargado de los laboratorios de especialidades farmacéuticas, no para cumplir un requisito legal en la dirección, sino para colaborar en la planificación e investigación de un nuevo fármaco; debe tener conocimientos de la fabricación de las diversas formas farmacéuticas, conocer la farmacodinamia, la farmacocinética, la biodisponibilidad y la formulación adecuada. Son trabajos para los que deben estar preparados, así como para todos los relacionados con la bacteriología y microbiología en general.

También muchos farmacéuticos trabajan en la industria farmacéutica en la gestión de stocks, dirección y formación del personal y asuntos de contabilidad, en la redacción de la literatura científica, en la planificación de la Farmacología clínica y en la promoción de los medicamentos dando instrucciones precisas a médicos y farmacéuticos de las incompatibilidades, contraindicaciones e interac-

ciones medicamentosas, así como de su toxicología y enfermedades yatrogénicas. Actualmente trabajan en la industria farmacéutica unos 2.500 farmacéuticos, en donde practican además funciones de control analítico y de organización.

En la dermofarmacia y en la cosmética el papel del farmacéutico es del mayor valor.

En posesión de su título profesional, a más de regentar su farmacia en la que puede y debe hacer una labor sanitaria importante, como farmacéutico de hospital, como farmacéutico en los almacenes de especialidades farmacéuticas, en la enseñanza universitaria, en la investigación científica, en la administración pública sanitaria, en la práctica de ensayos clínicos y biológicos, bromatológicos y toxicológicos, como farmacéutico militar de los tres ejércitos, etc., su misión es importantísima.

Para poder realizar todos estos trabajos, los planes de enseñanza deben también estar al día. En España se acaba de publicar un nuevo plan en que cabe la posibilidad de una mayor especialización. Es muy importante contar con farmacéuticos técnicos en todas las especializaciones en que hay una auténtica penuria mundial y que son imprescindibles en la industria farmacéutica. En el extranjero hay también cursos de especialización sobre diversas disciplinas. Nosotros hemos recibido la encuesta del Profesor Steiger-Trippi de Basilea sobre los Estudios de Farmacia presentes y futuros, hecha a los estados miembros del Consejo de Cooperación Cultural del Consejo de Europa, en que se contempla este problema.

El rápido crecimiento de la ciencia hace necesario un reajuste periódico de los conocimientos científicos en muchas profesiones como la farmacéutica; el proyecto propone que los títulos tengan una validez de 8 ó 10 años para revalidarlos periódicamente y si esto no fuese aceptable, la obligatoriedad de hacer cursos de actualización científica.

En este momento se están celebrando en Italia cursos de «aggiornamento» técnico-cultural y profesional para farmacéuticos en los que se da especial énfasis a la función sanitaria del farmacéutico en la Seguridad Social.

* * *

Como resumen de este período de cien años de Farmacia diremos que comenzamos nuestra historia en una época en la que no cabría admitir lo dicho por el iconoclasta Voltaire, de la medicina escolástica que se practicaba en su tiempo (hace 200 años): Los doctores usan drogas de las que conocen bien poco, para enfermedades de las que aún saben menos, en pacientes de los que ignoran todo. «En realidad como dice Salvá Miquel; «el prestigio social de la Medicina era elevado, pero los medios reales de combatir la enfermedad, sumamente modestos. La calidad de un médico se medía especialmente por la justeza de su diagnóstico, por la precisión cronológica en pronosticar un desenlace o por las características humanas de su personalidad, pero nunca por la terapéutica manejada, escasa y salvo notables excepciones, de eficacia reducida. Las recetas magistrales con abundancia de ingredientes daban al enfermo la impresión de una terapéutica individualizada, y el arte de recetar era el atributo más apreciado de un buen médico.

Los medicamentos que eran verdaderamente importantes se reducían al mercurio, al opio y a la ipecacuana a la digital y a sus alcaloides y glucósidos ya entonces aislados.

Ya nos hemos referido a los logros terapéuticos en el tratamiento de un

gran número de enfermedad, pero es que, incluso, desde un punto de vista estético ya no se ven los desagradables rostros en los que la viruela, la lepra y las manifestaciones tardías de la sífilis mostraban su paso agresivo, tampoco son frecuentes las tiñas capilares.

La vida media qué en 1874 era de 42 años ha pasado a 72 en la actualidad.

No sólo será posible planificar nuevas moléculas con fines terapéuticos sino que también nos aportará datos útiles sobre la estructuración y funciones de los receptores biológicos, tanto en estado fisiológico como patológico. Por otra parte la enzimología nos proporciona medios de trabajo extraordinarios. Pero hay que hacerse la pregunta ¿existe una metadología adecuada? ¿estamos capacitados para desarrollar estos nuevos métodos?. En realidad el progreso científico que hoy buscamos es de tal complejidad que se requieren equipos compuestos de especialistas en farmacia, química, medicina, farmacología, patología, químico-física, bioquímica, química orgánica, bacteriologia, anatomia patológica, etcétera.

En cuanto a la investigación clínica, el laboratorio farmacéutico debe disponer de una buena organización clínica, con profesionales responsables que estén en condiciones de poder discutir con los clínicos.

Un problema difícil de resolver actualmente en la industria farmacéutica de todos los países es el encontrar personal capacitado para la investigación. Buenos químicos y farmacéuticos se encuentran con relativa facilidad, pero farmacólogos, toxicólogos y farmacólogos clínicos son muchos más difíciles de conseguir. Hay laboratorios por ejemplo en Suiza, en que a pesar de su elevado nivel científico, más del 50 % de sus investigadores son extranjeros. El tema es de tal importancia que la O. M. S. acaba de publicar un informe de la tabla redonda organizado por la C. I.O. M. S. sobre «La formación de investigadores en las ciencias médicas».

Los estudios experimentales de los medicamentos en animales si bien son muy interesantes desde un punto de vista orientativo en farmacología y farmacocinética y biodisponibilidad, lo son menos en toxicidad, teratogenia, cancerogénesis, mutagenéidad, en los que en realidad no se han llegado a establecer métodos de trabajo totalmente satisfactorios. Este es otro de los problemas que preocupa a la industria farmacéutica deseosa de conseguir medicamentos en los que la eficacia supere al riesgo.

El estudio de las interacciones medicamentosas e incluso el influjo de factores ecológicos y alimenticios no es tampoco sencillo de establecer antes de poner a disposición del médico y del enfermo un nuevo fámaco. En realidad estas interacciones y efectos adversos se descubren en la práctica, en el transcurso del tiempo y se ha pensado que en cada país, debería existir un organismo que recibiera todos los informes de las observaciones que de incompatibilidades fármaco-terapéuticas surgieran en la práctica, en el que un personal idóneo sea capaz de ponderar estos datos que en muchas ocasiones no representarían más que efectos fortuitos (1) o atribuibles a idiosincrasias sin mayor trascendencia. En España se encomienda este servicio a la Dirección General de Sanidad a través del Centro Nacional de Farmacobiología («B. O. E.» 30 de Noviembre de 1973).

---

(1) El profesor Lorenzo Velázquez refiere el caso de un hipertenso al que se iba a poner una inyección de reserpina, inyección que se aplazó al día siguiente, y esa noche tuvo un infarto de miocardio mortal. De haber recibido el medicamento, a éste se le hubiera achacado la muerte del enfermo.

Por otra parte las autoridades sanitarias pueden ser de gran ayuda a la industria farmacéutica estableciendo una colaboración utilísima, o pueden ser altamente obstacularizadora como la F. D. A. (Food and Drugs Administration) en los Estados Unidos.

A este respecto, el Dr. Servier dijo: La administración restrictiva por excelencia es la F. D. A. He observado: Que desde hace doce años, la energía de los laboratorios que yo había visitado en los Estados Unidos, se ha visto transformado en «energía administrativa» y los laboratorios de investigación se han convertido, en gran parte, en máquinas para fabricar expedientes.

El resultado es que los americanos compran licencias en Francia. Todo lo que espero es que el sistema de la F. D. A. (1) no sea importado en nuestro país, pues somos mucho menos poderosos que los americanos y esto sería una catástrofe definitiva para nosotros.

Las relaciones entre la administración y la industria farmacéutica deben ser tan buenas que permiten una leal colaboración en beneficio de la sanidad de la nación. En España las jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos celebradas hace un año en Madrid, son el mejor exponente de tan deseada colaboración.

---

(1) La causa de esta actuación de la F. D. A. ha sido la política, el senador Kefauver en los años 50 como presidente del Subcomité Antitrust y Antimonopolio inició la investigación sobre el precio de los medicamentos y comenzó una campaña denigratoria para la industria farmacéutica. Posteriormente a causa de la tragedia de la Talidomida (que no se vendió en los Estados Unidos) sirvió para desarrollar una campaña periodística demagógica que terminó con la aprobación de la ley del 10 de Octubre de 1962. La carrera política del senador terminó con su fallecimiento, pero otros políticos siguieron su camino contra la industria farmacéutica.

No es este el momento de extendernos más sobre este tema, pero si puedo decir que el Dr. Ley que fue el "Commissioner" durante año y medio declaró que este cargo es uno de los puestos no políticos, más difíciles de Washington y que le gustaría que la F. D. A. estuviera más aislada de la política.

Según la O. M. S. el ciclamato a fuertes dosis produjo tumores en la vejiga de la rata pero apesar de que también indicó que "no hay en absoluto evidencia alguna de que el ciclamato haya causado cáncer de cualquier aspecto en el hombre". Los periódicos americanos publicaron este informe y la F. D. A. prohibió su empleo. El comité de cinco científicos presididos por el Dr. Roy E. Ritts Jr. de la Escuela Mayo de Medicina de la Universidad de Minnesota, dijo que el caso de los ciclamatos había sido forzado y precipitado, enjuiciado inadecuada y prematuramente sin confirmación científica, simplemente por presiones políticas e industriales.

El 8 de Abril de 1972 el Pharmaceutical Journal decía que experimentadores americanos habían producido cáncer en la vejiga de las ratas a las que se les daba el 5 % de su dieta, en sacarina durante varios meses, lo que equivaldría a la ingestión diaria por el hombre de la sacarina contenida en 875 botellas de refrescos, y comentaba que tal vez la F. D. A. con su conocido criterio de "discreción" prohibiría el uso de este edulcorante por lo que, irreverentemente dice, que la F. D. A. es la sigla de "Funny Devil's Association" que podríamos traducir por Asociación de diablos cómicos o burlescos.

Una muestra de la política demagógica: Como es sabido, constituye una preocupación el que los medicamentos estén al alcance de los niños. Para evitarlo, en los Estados Unidos hay varias firmas que fabrican envases difíciles de abrir, pues bien, en una entrevista con los periodistas, un senador americano, en lugar de decir que se trataba de un problema importante del que se estaba ocupando la F. D. A., manifestó: Se trata de un grave problema que aún no ha sido resuelto por la inconpetencia de los hombres de la F. D. A.

He aquí la consecuencia de esta política: Milton Friedman, escribió en el conocido semanario americano "Newsweek" "Póngase usted en el caso de un funcionario de la F. D. A. encargado de aprobar o rechazar un nuevo medicamento, usted puede cometer dos clases diferentes de importantes errores, 1.º Aprobar un medicamento que posteriormente puede llegar a tener efectos colaterales que produzcan graves trastornos e incluso la muerte en determinado número de personas, ó 2.º Rechazar un medicamento que es capaz de salvar muchas vidas, y aliviar grandes molestias y además no tiene efectos secundarios. En el primer caso verá usted su nombre en la primera página de los periódicos, se le señalará con el dedo desaprobando su actuación e incluso acaso caiga usted en desgracia. Si en cambio comete usted el segundo error ¿quién se enterará? la firma farmacéutica que será rechazada como negociante insaciable con corazón de piedra, y unos cuantos disgustados químicos y médicos encargados del desarrollo del nuevo producto, pero los enfermos que murieron y cuyas vidas pudieran haber sido salvadas, esos no vendrán a protestar. (ABPI News, 15 Junio 1973, pág. 4).

Por su parte la industria farmacéutica, como siempre, no escatimará su esfuerzo, en la producción de medicamentos que permitan a la Dirección General de Sanidad continuar su infatigable labor, en pro de la salud de los españoles, pero es consciente de los problemas terapéuticos pendientes de resolver.

Realmente la farmacia y la medicina pueden sentirse orgullosas de todo lo conseguido en esta revolución farmacéutica aunque debemos confesar humildemente que muchos hallazgos se han logrado un poco empíricamente.

Los farmacéuticos en la industria, actualmente tendrán que investigar la acción de los medicamentos a nivel molecular en las estructuras biológicas. Los avances en la química de las proteínas y de los ácidos nucleínicos nos indican el camino a seguir en la búsqueda del efecto de los fármacos a nivel de las membranas y del interior de las células, gracias al empleo de la microscopia electrónica.

La búsqueda de nuevos medicamentos aunque más limitada no cesará por parte de la industria que intentará por ejemplo nuevos hipotensores que actúen directamente en las arteriolas y tengan menos efectos secundarios. El tratamiento del cáncer seguirá constituyendo un reto, miles de hombres estudian este problema y es de esperar que se consigan medicamentos eficaces.

También se intentarán nuevos hallazgos entre los bloquadores B-adrenérgicos necesarios en cardiología.

La diferenciación entre receptores h_1 y h_2 puede conducir a nuevos fármacos en el campo de los histaminérgicos, de interés en gastrología.

El mejor conocimiento del sistema purinérgico y del papel de la serotonina como transmisor y en general la bioquímica del sistema nervioso central podría llevarnos también a la obtención de nuevos medicamentos.

Entre las hormonas polipeptídicas hipotalámicas, se buscan fracciones moleculares activas y se sintetizan nuevos polipéptidos que tal vez conduzcan a medicamentos superiores a las hormonas naturales.

En el campo de la inmunología, probablemente se producirán fármacos de elevado peso molecular que actuando como antígenos podrían producir anticuerpos específicos frente a numerosas sustancias, naturales o sintéticas.

El Factor T (Transfer Factor) leucocitario sobre el que se concentran tantas investigaciones, puede marcar un hito, en la Medicina y en la Farmacia.

Plantas aún no estudiadas que se usan con gran éxito en la medicina de los países de Africa, Asia y Sudamérica y sobre todo la investigación farmacológica de la flora y fauna marinas podrán proporcionar medicamentos insospechados.

Para terminar diremos que no obstante tanto trabajo científico en medicina y en terapéutica, el factor psicológico sigue teniendo una importancia fundamental. La medicina es psico-somática y no debe deshumanizarse, dando la debida importancia a la entrañable relación médico-enfermo.