

Real Academia Nacional de Farmacia

LECTURAS SINGULARES

4



*Fe, esperanza y caridad en el mundo
del medicamento: desde la Grecia
clásica a la molecularidad del s. XXI*

por el

Excmo. Sr. D. Mario Sapag-Hagar

Madrid 2007

Instituto de España
Real Academia Nacional de Farmacia

LECTURAS SINGULARES

4



*Fe, esperanza y caridad en el mundo
del medicamento: desde la Grecia
clásica a la molecularidad del s. XXI*

por el

Excmo. Sr. D. Mario Sapag-Hagar

Madrid 2007

Depósito legal: M. 51.614-2007
Impreso en Realigraf, S. A.
Pedro Tezano, 26
28039 Madrid



BREVE BIOGRAFÍA DEL PROF. DR. MARIO SAPAG-HAGAR

El Profesor Dr. Mario Sapag-Hagar nació en San Antonio-Chile en 1935. Obtuvo el título de Químico-Farmacéutico y de Bioquímico en la Universidad de Chile, y el de Doctor en la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del Prof. Dr. Ángel Santos Ruiz, para luego realizar estudios e investigaciones postdoctorales en las Universidades de Bristol y de Londres y en la Universidad Autónoma de Madrid con el Prof. Dr. Alberto Sols. Es profesor titular y profesor emérito de la Universidad de Chile en la cual se ha desempeñado como Director de Posgrado, Decano, Vicerrector de Asuntos Académicos y Coordinador Institucional.

Ha prestado asesoría al Ministerio de Relaciones Exteriores de su país y representado al Ministerio de Economía de Chile en un Taller Internacional sobre Biotecnología y Patentes de Invención en Bogotá y colaborado con el Ministerio de Educación chileno en el establecimiento de los requisitos de acceso a la educación superior. Fue integrante de la Delegación Oficial de Chile a la II Asamblea Mundial sobre Envejecimiento, de las Naciones Unidas (Madrid, Abril de 2002). En 2004 fue nominado

«Químico-Farmacéutico Distinguido del año» por el Colegio de Químico-farmacéuticos de Chile.

Ha publicado más de 100 trabajos en el área de la Bioquímica Fisiológica y Patológica, incluyendo algunos libros, destacando el titulado «La Unidad Bioquímica del Hombre. De lo molecular a lo cultural» por su enfoque integrador de lo bioquímico-molecular con lo social y cultural.

Es miembro de número de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile y miembro correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España, de la Academia Peruana de Farmacia y de la Real Academia de Doctores de España. Pertenece a numerosas sociedades científicas de su especialidad.

Actualmente sus esfuerzos se concentran en proyectar la molecularidad bioquímica del hombre hacia la evolución sociocultural de su circunstancia vital. Paralelamente desarrolla, por tercer año consecutivo, un Curso de Bioética para los estudiantes de la Carrera de Bioquímica cuyo programa estructuró a solicitud de su Facultad.

ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
1. INTRODUCCIÓN	7
2. EL MEDICAMENTO: DE LA NOCHE DE LOS TIEMPOS AL AMANECER DEL S. XXI	10
3. MEDICAMENTO Y FÁRMACO: LA FORMULACIÓN GALÉNICA Y EL ALMA DE LA FARMACIA	14
4. BIOMOLÉCULAS, EVOLUCIÓN Y FÁRMACOS	16
4.1. La forma y no la sustancia como concepto fundamental en Biología y en el diseño de fármacos	17
4.1.1. <i>El caso del ATP (adenosintrifosfato)</i>	17
4.1.2. <i>El caso de la dopamina y el pramipexol</i>	18
5. EL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS	19
5.1. Problemas en el uso de los medicamentos en niños y ancianos	21
5.2. Efectos placebo y nocebo en la investigación farmacológica ..	22
5.2.1. <i>El efecto placebo</i>	22
5.2.2. <i>El efecto nocebo: una complicación en la investigación farmacológica</i>	24
6. CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS: INVESTIGACIÓN E INDUSTRIA	25
6.1. Ciencia, Técnica y Arte y el desarrollo de los medicamentos naturales e industrializados: resultados de la relación hombre-mundo	26
6.2. Los fitofármacos: mito y verdad de los productos naturales ...	28
6.3. Las falsificaciones y el uso indebido de medicamentos	30
6.4. La industrialización del medicamento	31

	<u>Págs.</u>
6.4.1. <i>Una visión selectiva de la Industria Farmacéutica</i>	32
6.4.2. <i>El descubrimiento de nuevos fármacos y su metodología</i> ..	33
6.4.3. <i>Ejemplos de lugares y modos en que surgieron algunos fármacos</i>	34
6.4.4. <i>Un camino alternativo para contrarrestar la creciente falta de nuevos fármacos</i>	34
6.4.5. <i>Un modelo de investigación y desarrollo farmacéutico industrial basado en el flujo informacional</i>	35
6.4.6. <i>Nuevos medicamentos para una medicina molecular personalizada</i>	36
7. LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	37
7.1. Introducción	37
7.2. La gravitación de los fármacos en la diferencia entre países ricos y pobres	38
7.3. Medicamentos esenciales, medicamentos huérfanos y patentes farmacéuticas	39
8. BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA: LA BIOTECNOLOGÍA Y LOS MEDICAMENTOS DEL MAÑANA	40
8.1. Biofármacos: Propiedades y dificultades	42
8.2. La Farmacogenómica	43
9. EL MEDICAMENTO Y EL FARMACÉUTICO ANTE LA CIENCIA Y LA CULTURA: LAS EXIGENCIAS ÉTICAS DE UNA PROFESIÓN	45
9.1. La ética del medicamento	48
10. AGRADECIMIENTOS	50
11. BIBLIOGRAFÍA	51

1. INTRODUCCIÓN

*Farmacia, qué sagrado
olor a bosque
y a conocimiento
sale de tus estanterías.
Todo en tu ámbito claro,
en tu universidad
de frascos y cajones,
espera la hora de la batalla
en nuestro cuerpo.
Farmacia, iglesia de los desesperados
con un pequeño dios en cada píldora*

PABLO NERUDA
«Oda a la farmacia»

Desde una perspectiva de modernidad y ciencia, la enfermedad es un proceso biológico de adaptación como respuesta a reacciones o estímulos que dejan de ser normales al exceder en cantidad o en calidad la capacidad de adaptación del organismo. La enfermedad no sería, pues, sino la suma de la totalidad de reacciones del organismo o de parte de él a estímulos anormales, físicos, químicos o biológicos. Pero, además de ser una experiencia biológica, la enfermedad afecta la vida y los actos del hombre, situación que éste se ha esforzado, a lo largo de toda su historia, por dominar a través de la ciencia y del estudio de la naturaleza y la participación de factores culturales: religión, filosofía, educación, condiciones sociales y económicas, medioambientales, etc. Todo esto demuestra el nexo y relación compleja entre civilización y enfermedad (1-4).

En este complejo panorama y en razón de él, se fue posicionando y convirtiendo el **medicamento** en una parte importante de nuestra vida para eliminar o prevenir el dolor y los trastornos de salud pero también para sentirnos bien, recuperar la capacidad física y mental, potenciar nues-

tras posibilidades naturales, disfrutar de la vida, etc. Los fármacos son, pues, de interés científico, económico, sanitario y social (5). Y por eso mismo, por ser tan fundamentales en nuestras vidas, es por lo que se les exige tanto en eficacia y seguridad. Hay que tener en cuenta, además, las dificultades y esfuerzos requeridos desde el inicio del hallazgo de un compuesto potencialmente útil como fármaco, al que le sigue la fase de desarrollo con numerosas exigencias experimentales, a la prometedora sustancia, amén de los estudios de mercado y costos de introducción. El resultado es que, de 10.000 sustancias prometedoras, sólo una pasa a la etapa de desarrollo y, de éstas, sólo una de cada cuatro logra llegar al mercado, escenario en que suele esperarlo un ambiente muy competitivo.

El mundo del medicamento es difícil pero es apasionante en lo científico y en las promesas que encierra su potencialidad de servicio social y el desafío de vencer el dolor y la enfermedad. Una esperanza cierta que el poeta Pablo Neruda representó en su oda a la Farmacia como *«iglesia de los desesperados con un pequeño dios en cada píldora»* (6).

A medida que avanzamos en edad, nos vamos haciendo más reflexivos en determinados aspectos de la experiencia adquirida. Suelen ser episodios recurrentes de nuestra particular historicidad, la cual se proyecta interrogándonos y haciéndonos pensar y contrastar algunos aspectos del saber científico que nos ocupa con otros acentuadamente humanísticos. Es entonces cuando comprendemos que ninguno de los dos, ni el científico ni el de las humanidades, se agota en los momentos de intuición, concepción, construcción e interpretación.

Tal situación es la que ahora deseo compartir con Uds. en relación a determinadas respuestas que suscitan en nuestro espíritu los **medicamentos**, como estructuras moleculares derivadas del quehacer científico y que guardan ciertas coincidencias con aquellas tres virtudes teologales que informan y vivifican todas las virtudes morales del cristianismo: la **fe**, la **esperanza** y la **caridad** (amor), constituyendo la virtud aquella disposición habitual y firme a hacer el bien. Las tres virtudes mencionadas pasan a ser teologales cuando están referidas a la relación del hombre con Dios y son moralmente buenas. De estas tres, la más grande de todas, según San Pablo, es el amor. Por otra parte, los medicamentos creados por el hombre, y sin estar referidos a Dios, pueden suscitar también sentimientos de fe (confianza en que el medicamento prescrito producirá el esperado alivio o curación de la enfermedad), de esperanza (la expectativa de aparición o creación de nuevos, mejores y más eficaces medica-

mentos, incluso para enfermedades aún sin tratamiento posible) y caridad (disposición habitual, firme, desinteresada y generosa de ayudar a quien, teniendo necesidad del medicamento, no puede tenerlo a su alcance). Así, el medicamento pasa a constituir un vehículo de expresión de virtudes humanas y no única y necesariamente teologales, al alcance de todo ser humano, conformando el alma de la Farmacia por su creatividad, generosidad y potencialidad al servicio de los demás hombres.

Estas cualidades surgieron y se fueron acrecentando a medida que el hombre aumentaba su interés en el estudio de la biología humana y de su individualidad, llegando a comprender su papel de modelador de su entorno y de explorador de la naturaleza, gracias a su superior inteligencia, imaginación y talento, que lo distinguen de los otros animales. Expresó así su deseo de estudiarse a sí mismo, el antiguo anhelo socrático de «conócete a ti mismo», y aprende a combinar sus talentos de maneras más complejas y sutiles, como en el caso del desentrañamiento del código hereditario en la doble hélice del ADN o del funcionamiento del cerebro humano.

Un ejemplo interesante lo constituyen los recientes estudios asociados al amor humano en los que se demuestra que este sentimiento va asociado a un fortalecimiento del sistema inmune y a variaciones beneficiosas en niveles de hormonas (aumento del cortisol y del estado de alerta; de la oxitocina que, actuando a nivel cerebral, favorece la creación de lazos sociales, etc.) y neurotransmisores (los cuales antagonizan los efectos del estrés). ¿El amor como un análogo del medicamento? (7).

En el adulto, el amor es una emoción vinculada a la unión y relación con otros, lo cual genera plenitud y sensación de bienestar mental produciendo una mayor capacidad de defensa ante infecciones y otros males. El amor, si bien no cura una enfermedad grave, genera una base para una menor susceptibilidad de enfermar, así como una mayor motivación para estudiar, trabajar, etc.

Los humanos sentimientos de fe, esperanza y caridad corren, pues, paralelos e interconectados con los planos moleculares de acción de los fármacos, asociación que, en última instancia, determina la magnitud del éxito de una farmacoterapia científica y humanamente proyectada. Igualmente, el notable desarrollo de la Genética y la Biología Molecular han ido fortaleciendo nuestra fe en la generación de nuevos medicamentos, con la esperanza de solución de las enfermedades aún no resueltas, y de

un espíritu generoso y solidario con aquellos países, como muchos de África, carentes de recursos para acceder a los «*medicamentos huérfanos*». Éstos, por su escasa rentabilidad, no suscitan el interés de la industria farmacéutica, sustrayéndole su sentido moral y trascendente a la escala de valores que debe primar en la relación entre los seres humanos. Se han resuelto problemas económicos mucho más difíciles, por lo que podemos y debemos aspirar a pasar de la sociedad puramente competitiva a una sociedad que sea también *cooperativa* para hacer realidad la máxima potencialidad del medicamento.

No sabemos cuánto durará la lucha del hombre contra el dolor y la enfermedad, nos impacientamos porque nuestra vida es muy corta frente a la extensión de la historia y quisiéramos ver el resultado de una lucha en la que tenemos cifrada nuestra humana fe y esperanza en el medicamento (2).

2. EL MEDICAMENTO: DE LA NOCHE DE LOS TIEMPOS AL AMANECER DEL S. XXI

Desde un comienzo, el hombre se vio asediado y azotado por la enfermedad a través de fuerzas biológicas (parásitos, etc.), físicas y químicas. Pero siempre, también, ha reaccionado contra ellas en una lucha cuya historia es aleccionadora y apasionante, la cual ha sido magistralmente relatada por el Prof. Pedro Laín Entralgo (8).

Al comienzo, el hombre reaccionaba, como todo animal, de manera instintiva contra la enfermedad: se frotaba un miembro cuando éste estaba adolorido o se acercaba al fuego para aliviar un dolor de espalda. Por instinto, buscaba alimentos que le dieran fuerza y hierbas que lo curaran si se sentía enfermo. Por instinto, también, huía de los peligros que lo asediaban.

Pero la naturaleza le dotó de algo más que el instinto. Le dio un cerebro mejor que el de los demás animales, así como el poder de observar y razonar acerca de las cosas, de recordarlas y comunicar a otros su experiencia por medio del lenguaje. La civilización evolucionó poco a poco y conforme ésta avanzaba (salud, agricultura, caminos en selvas y desiertos, etc.) el hombre pudo luchar contra la enfermedad con un éxito creciente, y en esta lucha la medicina se constituyó en su arma principal (2).

En suma, el hombre es producto de un proceso evolutivo que fue, en sus albores, precedido de la creación de materiales y formas que dio origen a seres vivos que, como parte del proceso de evolución progresiva, originó al ser humano el cual, dotado de un desarrollo cerebral muy superior al de los demás seres vivos, dio paso al surgimiento del **lenguaje** y con él a la **civilización** y la **cultura**. El hombre es, pues, una estructura o creación histórica, el último eslabón de una cadena ininterrumpida de unos 3.500 millones de años de materia viva, originada, a su vez, de la evolución primigenia de la materia inerte hace unos 14.000 millones de años con el inicio del universo.

Rastreademos el origen del fármaco a partir del momento en que la noche de la vida comienza a dejar paso a la aurora de la civilización, siguiendo el pensamiento de Laín Entralgo que nos remite a los primeros siglos de la Grecia Clásica.

Los rasgos fundamentales para los médicos griegos y los griegos cultos de esa época eran los siguientes:

1. *El fármaco como catártico o agente de purificación.* El sustantivo griego *farmakós* se usaba en la Grecia arcaica para designar al chivo expiatorio, un pecador de la ciudad que, durante las fiestas targuelias, era violentamente expulsado de la ciudad como signo de depuración moral de ésta, es decir, su catarsis.

Dos siglos después, el sentido mítico-mágico de los ritos catárticos del *farmakós* se transforma en el *farmakon* o **fármaco** de que hablan los médicos y griegos cultos del siglo V a C y los posteriores a ellos, como los hipocráticos de la medicina griega.

El fármaco era algo que tenía o podía tener propiedades contrapuestas entre el veneno y el medicamento. Igualmente, se reserva el término catarsis para significar la depuración médica o purificación del cuerpo en el sentido farmacológico o medicamentoso, o sea, para referirse a los purgantes (en latín «purgare», purificar).

2. *La acción sanadora del medicamento se debe al katá physin* es decir, a su propia naturaleza o sea, a su acción fisiológica intrínseca o estructura molecular y no actúa en virtud de poderes mágicos. Con esto se eliminaban las cuatro modalidades de la concepción mágica de la acción del medicamento, lo que representó una verdadera hazaña conceptual. Estas cuatro modalidades eliminadas eran las siguientes:

- a) El medicamento actúa según quién lo aplica (mago, chamán, etc.).
- b) El medicamento actúa según cómo se aplica, o sea, según el rito.
- c) El medicamento actúa según el dónde. De ahí la creencia de que los medicamentos actuaban en lugares privilegiados (templo de Epidauro en la Grecia clásica; la Isla de Tiberina en la Roma antigua).
- d) El medicamento actúa según cuándo (en qué momento) se aplica (plenilunio u hora sagrada).

Sobre todas estos modos mágicos, atribuidos a la acción del medicamento, prevalecerá la interpretación racional científica: fisiológica, en el sentido griego de esta palabra.

A decir de Laín Entralgo, a la Humanidad le costó casi un millón de años llegar a esta idea, tan importante como la invención del fuego, de la rueda, etc.

Los medicamentos deben su acción a su estructura molecular, como lo establece hoy la Farmacología Molecular. Esta última habría surgido en 1859 cuando Stahlschmidt demuestra que la metilación de la estricnina la hace perder su acción tetanizante transformándola en una curarizante, es decir, una inversión de la acción farmacológica de un fármaco.

3. *El tercer rasgo de la idea de fármaco en la Antigüedad Clásica es la relación de continuidad y también de exclusión entre el alimento, el fármaco y el veneno, transición que depende de la dosis.* Sin esta idea, no se entendería la Farmacología hipocrática.

4. *La eficacia de un medicamento es mayor cuando el enfermo al que se le administra cree en ella («efecto placebo» que, como veremos más adelante en 5.2.1, fue descrito por primera vez por Platón).*

Tanto la figura de Paracelso (1493-1541) como la de Paul Ehrlich (1854-1915) merecen algunos comentarios. En toda la extensa historia de la medicina y la farmacia, ninguna figura ha sido objeto de tanta controversia como la de Paracelso, poseedor de una mente avanzada para su época y de una visión muy superior a la de sus contemporáneos, que le trajo serios problemas con ellos al adelantarse a los médicos de su época. Los experimentos de Paracelso, y su aplicación a la medicina, inauguraron la era de la *iatroquímica*, precursora de la quimioterapéutica moderna. Su insistencia a favor del uso de sustancias químicas puras para tratar cada enfermedad fue

quizás una de sus mayores contribuciones a la farmacomedicina. Además, cabe destacar su hipótesis de que las enfermedades brotaban de semillas, es decir, una teoría bacteriana en embrión; sus enfermedades «tártricas», un esbozo de las enfermedades del metabolismo. Su actitud compasiva hacia los enfermos mentales de su época revela cierta comprensión adelantada de la psiquiatría y la medicina psicosomática. Sin embargo, no se obtuvieron importantes éxitos prácticos con los medios disponibles de la alquimia.

El verdadero progreso no tuvo lugar sino hasta la primera mitad del s. XIX con la introducción de cuatro medicamentos calmantes y anestésicos muy efectivos (la morfina, el gas hilarante, el éter sulfúrico y el cloroformo) de gran relevancia para la cirugía y la medicina.

El s. XX trajo el gran avance de la Farmacología: Paul Ehrlich, partiendo de un derivado del ácido arsenioso, fue modificando su composición hasta conseguir, en 1910, el preparado N° 606, al que denominó *salvarsán* (arsénico que salva); dos años después, lo mejora con el N° 914 o *neosalvarsán*. El gran avance que experimenta después la farmacología conduce al desarrollo de la quimioterapia, tanto fisiopatológica como etiológica: G.Domagk introduce, en 1935, las *sulfamidas* en la terapéutica de las infecciones microbianas y, en 1940, H. W. Florey y E. B. Chain logran convertir en un medicamento utilizable la *penicilina* descubierta en 1928 por el escocés A. Fleming.

Finalmente, el s. XX nos trajo, además, un sinnúmero de sustancias naturales y sintéticas sobre las cuales se basa, hasta hoy, la mayor parte de la terapia médica, así como el paso a la **medicina molecular**, la cual busca entender las enfermedades y las posibilidades para su diagnóstico y terapia a partir del análisis sistemático del genoma y del conjunto de los procesos moleculares del cuerpo, así como de genes específicos y sus variantes (mutaciones).

Sin embargo, hay todavía algo de mito, que aún persiste en la realidad del medicamento. El primero de ellos se refiere a la curación medicamentosa y tiene que ver con el sueño de Paracelso y Ehrlich de contar con un agente quimioterapéutico «omnipotente»; el segundo mito es el de la excesiva fe en la fuerza médica de la naturaleza del enfermo y la influencia de su mente en el proceso terapéutico (una fuerza medicinal natural, «vis medicatrix natura»: la fe que cura de que hablaba Charcot). Entre ambas aspiraciones debe moverse una terapéutica clínica ajustada a la realidad de lo que en verdad son el hombre, las enfermedades humanas y el tratamiento médico (8).

3. MEDICAMENTO Y FÁRMACO: LA FORMULACIÓN GALÉNICA Y EL ALMA DE LA FARMACIA

Por constituir el medicamento el núcleo y esencia de la Farmacia (R. Cadórniga) conviene, desde ya, precisar los significados de fármaco y medicamento.

Para entender el mundo del fármaco y del medicamento, así como su utilización y consumo, no son suficientes las lecturas fundamentales que ofrecen la farmacología y la medicina, pues a ellas se deben agregar elementos tales como los aportados por la cultura, los procesos industriales y la economía, así como los efectos positivos y negativos reales de los fármacos y los medicamentos del caso.

El Diccionario de la Real Academia Española (RAE) define el medicamento como «la sustancia que administrada interior o exteriormente a un organismo animal sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de ésta». Sin embargo, la misma obra identifica al fármaco con el medicamento. De hecho, el fármaco constituye el principio o sustancia activa por el cual la preparación farmacéutica (medicamento) ejerce su acción. En la práctica actual, el medicamento representa la sustancia o mezcla de sustancias que, en una adecuada forma de dispensación, puede administrarse al hombre o los animales para producir determinados efectos clínicos (9). Es decir, el medicamento es la preparación farmacéutica, portadora de uno o más fármacos o principios activos, que se administra al paciente. En breve: el medicamento es el fármaco bajo su forma farmacéutica de administración.

Clasificación: los criterios para clasificar los fármacos son varios, según sus acciones: farmacoterapéuticos, farmacológicos, moleculares o químicos. En cuanto a su actividad fisiológica, son «fármacos» las sustancias medicinales o sea las empleadas en el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades, denominándose «sustancias no medicinales o sociales» las de uso recreativo, ya sea ilegales, que alteran el estado de ánimo, como el cannabis y la heroína, o legales como las sustancias de uso corriente, tales como la cafeína, la nicotina y el alcohol.

En los últimos años se ha introducido el término «*biofármacos*» para designar a aquellos productos farmacéuticos que han sido elaborados con materiales de partida de origen biológico (microorganismos, tejidos de animales o vegetales, células o líquidos de origen humano o animal, in-

cluidos sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias); así como de origen biotecnológico, obtenidos a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología ADN recombinante.

El Prof. Eugenio Sellés, en su hermoso discurso inaugural del Curso 1970 de la Real Academia de Farmacia, «El alma de la Farmacia» (10), insistía en que «de nada sirve la materia, la sustancia medicamentosa, si no se acomoda en una forma farmacéutica que concuerde con sus propiedades y aproveche óptimamente sus cualidades curativas». Y añadía haciendo resaltar la importancia de la Farmacia Galénica: «el farmacéutico no puede, no debe descuidar la perfección de la forma como coadyuvante de los principios activos, pues el alma está demasiado unida al cuerpo como para que sus impresiones no coadyuven, para bien o para mal, sobre los efectos materiales de lo que el cuerpo ingiere».

El cuerpo, a lo largo de la vida, cambia. El adolescente no conserva, probablemente, ningún átomo de su madre, ni el adulto del adolescente. Pero el alma, que confiere la personalidad, permanece en una plenitud de sucesivos perfeccionamientos al final de los cuales aparece el *alma de la Farmacia* cuyas motivaciones se bautizan en caridad, que es amor, a través del Evangelio en que rige el mandamiento del amor al prójimo (Münzel). Y, según la parábola del buen samaritano, nuestro prójimo es, precisamente, el pobre, el enfermo de cuerpo o de alma. Se alza así el sentimiento que impulsa a ayudar por encima del plano de la compasión. A estas virtudes el farmacéutico y el médico aportan, además, las ciencias de la Naturaleza, las del arte de curar al que sufre en su cuerpo y en su alma, en su ánimo y esperanza.

Ya Paracelso, el revolucionario alquimista y médico del s. XVI que preconizó una terapéutica basada en una correspondencia del medio interior del organismo (microcosmo) con el medio exterior (macrocosmo), había expresado que «*El grado más elevado de la Medicina es el Amor*».

El medicamento viene a ser, sin duda, la materia o cuerpo de la Farmacia y así como toda materia presupone una forma, todo cuerpo presupone un alma. Los filósofos suelen referirse al alma como *la forma de la materia*. ¿Y cuál sería la *forma*, el *alma* de la Farmacia? Es en la Farmacia Galénica donde concurren todos los saberes y esfuerzos para la preparación del medicamento, donde se le *forma* para vencer al dolor y la enfermedad y postergar la Muerte. Ella es *el alma de la Farmacia* y lo es por virtud de la fuerza del **Amor**.

4. BIOMOLÉCULAS, EVOLUCIÓN Y FÁRMACOS

Fue Darwin quien hizo que la evolución, como *fuerza creadora de materiales y formas*, constituyera un hecho inobjetable, un concepto unificador y un proceso comprensible en el que, a través de la orientadora selección natural, se generan inevitablemente nuevas formas, estructuras y funciones así como progresivas mejoras autoadaptables al medio, las que se traducen en un avance en la organización general de los seres vivos. Las biomoléculas, las estructuras y los mecanismos que resultaron ser más ventajosos se conservaron dando estabilidad y permanencia al fenómeno de la vida y constituyendo los *Universales Bioquímico-moleculares* propios de los organismos unicelulares y pluricelulares (11).

Esta universalidad es la que suministra el marco de acción para una ciencia lógica y predictiva de la vida en el ámbito celular. Así, el ATP es prácticamente siempre el instrumento molecular para la conservación y almacenamiento de la energía; la D-glucosa es casi siempre el azúcar particular que sirve como uno de los combustibles en las reacciones que conducen a la liberación de la energía utilizada por las células. Es decir, que el ATP se constituye en la moneda universal de intercambio energético *intracelular* y la D-glucosa en una moneda de intercambio energético *intercelular*.

Otros ejemplos de universalidad son el de algunas purinas y pirimidinas para la construcción de los ácidos nucleicos y el de los 20 aminoácidos como los ladrillos para la biosíntesis de todas las proteínas, etc.

A través de la evolución de muchos millones de años, estos esquemas moleculares básicos de las células se hicieron comunes para todas ellas y deben ser considerados al momento de diseñar un fármaco, cosa que suele olvidarse. Un ejemplo clásico de esto es cuando se intenta introducir un nuevo fármaco tomando en cuenta sus propiedades o efectos fisiológicos y su fórmula química y estructura pero no su *conformación espacial* y distribución de cargas expuestas, fundamental para ser reconocido por el receptor correspondiente de la célula blanco o por un canal de membrana, etc. a fin de poder ejercer su acción farmacológica. Ya E. Schrödinger había señalado el predominio de la conformación espacial sobre la sustancia, concepción que expondremos brevemente a continuación.

4.1. La forma y no la sustancia como concepto fundamental en Biología y en el diseño de fármacos

Como bien hacía notar E. Schrödinger en sus estimulantes conferencias del University College de Dublín, en febrero de 1950, del ciclo « La Ciencia como elemento del Humanismo», *la forma y no la sustancia es el concepto fundamental en Biología* (12).

En ciertos aspectos nos recuerda la Metafísica de Aristóteles, que puede ser leída como una dinámica del ser: la célebre oposición entre la potencia y el acto es su más hermosa manifestación: es la unión de una forma (*eidós*) con una materia (*ulé*) que se caracteriza por estar dispuesta a recibir la forma, la de tener la forma en potencia. De la materia a la forma, de la potencia al acto.

Lo que es permanente en las asociaciones de partículas finales de la materia, átomos y moléculas o sus agregados, es su forma y su organización que da la identidad a objetos, órganos, etc. *Pura forma*, nada sino forma. Cabe recordar aquí el ejemplo que daba Schrödinger del pisapapeles de hierro fundido del escritorio de su padre, el cual representaba un perro gran danés: si se le fundiera y diera otra forma, sin perder ni cambiar su constituyente material, el hierro, la misma materia pasaba a representar otro estímulo visual y asociativo completamente diferente al anterior. Espacio (conformación) y tiempo (temporalidad del fenómeno) son consideraciones de gran relevancia fisiológica y patológica como señales para el cambio o modulación de una determinada función celular por la acción de los fármacos.

Veamos un par de ejemplos.

4.1.1. El caso del ATP (adenosintrifosfato)

Este compuesto, que se genera intracelularmente, es el gran intermediario entre las reacciones de degradación y las de síntesis, a través de su participación como agente universal de transferencias biológicas de fosforilo y con ello de la energía proveniente de las reacciones degradativas hacia las de síntesis que la requieren dentro de la célula. Pues bien, este ATP, que no puede, por su conformación espacial y distribución de carga electrónica, atravesar la membrana celular ni tampoco otras barreras propias de vías tradicionales de administración de medicamentos (cutá-

nea, digestiva, etc.), fue comercializado en la década de los 70 por la industria farmacéutica española con gran despliegue publicitario, como lo señaló irónicamente, en ese entonces, el Prof. A. Sols (13), quien sostenidamente denunció más de 30 formas farmacéuticas a base de coenzimas y sus derivados, como acetil-coenzima A, etc., además de 62 preparados de ATP, ninguno de los cuales se comercializaba en EE.UU. Lo único que se conseguía con esto era aumentar hasta en 30.000 veces el costo de una terapia o suplemento de vitaminas, pues la absorción intestinal de las coenzimas, ya elaboradas de las preparaciones farmacéuticas a partir de sus vitaminas precursoras, no se produce debido a dos hechos fundamentales: 1) las numerosas enzimas hidrolíticas del tubo digestivo que destruyen las coenzimas, las cuales sólo se sintetizan y son estables dentro de las células en las que, por ello, pueden ejercer su función; 2) las coenzimas como tales no pueden atravesar la membrana celular.

Hoy todavía recordamos con estupor la ligereza con que se procedió a autorizar la fabricación y expendio de tales pseudomedicamentos. Más sorprendidos aún quedamos al enterarnos de que se comercializaba un producto de uso veterinario consistente en ampollas inyectables de 1 g de ATP para aumentar la capacidad energética de caballos de carrera, preparación que, a pesar de su elevadísimo costo, no ejercía efecto alguno por las razones moleculares ya señaladas.

Por otra parte, un simple cálculo de lo que ocurre con el ATP suplementario de 50 mg diarios a un hombre de 60 kg de peso, pone en evidencia la inconsistencia del uso médico del ATP, cuya concentración en la célula es del orden de 0,001 M ($PM = 507,2$) por lo que puede estimarse entonces que el contenido en ATP de un hombre de 60 kg puede ser del orden de unos 50 g. Se deduce, así, que el recambio del ATP es del orden de ¡50 o más kg diarios! ¿Qué objeto puede tener entonces suplementar los 50 kg de ATP con 50 mg diarios de ATP que, por lo demás, se hidrolizan en el tubo digestivo? Sólo cabe esperar que nunca más permitamos este tipo de prácticas pseudocientíficas que perjudican el prestigio de la profesión (13).

4.1.2. *El caso de la dopamina y el pramipexol*

La enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurológica caracterizada por un trastorno común del movimiento con varios síntomas motores primarios: bradiquinesia, rigidez muscular, temblor en estado de re-

poso, inestabilidad postural (falta de equilibrio) y otros síntomas secundarios.

Aunque se desconoce su causa, su patología está bien caracterizada: degeneran las neuronas de la *sustantia nigra* del mesencéfalo (cerebro medio) las cuales se comunican con el *estriato* cerebral mediante el neurotransmisor **dopamina**, el cual disminuye por la pérdida de las neuronas de la *sustantia nigra*.

El tratamiento de la EP no es posible mediante la administración de dopamina exógena, para reponer la que falta, por cuanto este neurotransmisor no atraviesa la barrera hematoencefálica, condición indispensable para llegar a los receptores de dopamina del estriato. Por ello, hubo que construir formas moleculares que, pudiéndolo hacer, lograran, además, «gatillar» por su forma espacial y disposición de cargas, a los receptores de dopamina. Surgieron así una serie de nuevos fármacos para el tratamiento de la EP, siendo uno de los más exitosos el **Pramipexol** (dihidrógeno de (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6- (propilamino)benzotiazol) (Figura 1).

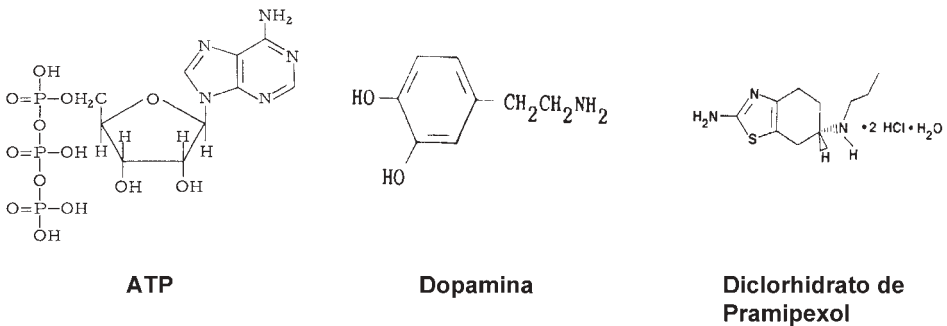


FIGURA 1. Ejemplos de moléculas en el diseño de fármacos.

5. EL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS (14)

Desde la Antigüedad, los médicos han contado tradicionalmente con tres recursos a su disposición: la palabra, el medicamento y el bisturí, atribuyéndose a la palabra cierta reversibilidad en su acción, no así al bisturí. El medicamento posee tanto un valor simbólico (la palabra) como un efecto bioquímico-fisiológico constituyendo un problema central de la medicina de

hoy el separar los efectos simbólicos y los bioquímico-fisiológicos, ya sea en la *versión de la medicina centrada en el paciente* o en su modalidad de *medicina basada en pruebas*. En ciertas circunstancias, los primeros se consideran contaminantes no deseados. En otras, son parte del arsenal terapéutico, como es el caso de la psicoterapia, en la cual las palabras se utilizan precisamente por su valor simbólico (15). (Se ha introducido más recientemente una tercera versión, la denominada *medicina del deseo* que pretende ir más allá que sanar, curar y cuidar tradicionales, sino también «mejorar y perfeccionar», deseo propio de las personas esperanzadas por la técnica).

Los efectos curativos del fármaco dependen de la naturaleza de su composición química, estructura molecular que, al admitir modificaciones, puede dar origen a nuevos fármacos con mayor actividad, superior especificidad de acción o mejor aceptabilidad por el paciente. Sus efectos curativos dependen también de las expectativas del enfermo, es decir, de su confianza en el médico tratante y en los efectos curativos de los fármacos en general y de un fármaco en particular. El fármaco totalmente carente de efectos no deseados no existe, no habiendo un fármaco realmente útil que no pueda ser potencialmente peligroso. En este último caso, se debe desaconsejar su empleo mediante las llamadas *contraindicaciones*. Hoy día, aparte de los «*efectos colaterales*» (efectos paralelos al curativo) los médicos usan la expresión *reacción adversa al fármaco*, la cual es definida por la OMS como «cualquier reacción dañina al fármaco producida por las dosis administradas normalmente».

Pero, además de los efectos colaterales, es decir, paralelos al curativo, puede también suceder que las reacciones adversas no tengan nada que ver con el efecto normal del fármaco. Algunas alergias más o menos serias son de este tipo y también lo son las «*reacciones idiosincrásicas*», muchas veces paradójicas, que derivan de la desafortunada coincidencia o encuentro entre el fármaco y alguna característica genética rara del paciente. En algunos casos aparecen secuelas en piel, sangre o hígado. Anualmente mueren unos 10.000 estadounidenses a causa de estos efectos adversos de los fármacos, los cuales están en la práctica entre las seis principales causas de muerte en EE.UU. La mayoría de estos fallecimientos podrían haberse evitado, pues se debieron a errores en la dosis del fármaco, a interacciones conocidas con otros fármacos o a reacciones alérgicas en personas consideradas de riesgo.

Se estima, en general, que el 3-5% de las hospitalizaciones se deben a reacciones adversas y que todo enfermo una vez hospitalizado tiene un 30% de probabilidad de experimentar una reacción no deseada como con-

secuencia de los cuidados farmacológicos, los que, en el 3% de los casos, hacen peligrar la vida. En todo el mundo se infravalora el riesgo por fármaco pudiendo éste llegar a ser en realidad 10 veces mayor de lo que se estima.

También es necesario tener presente que la *automedicación* es uno de los principales riesgos de los medicamentos *genéricos* (aquellos a base de fármacos cuyos derechos de patente han caducado, por lo que se expenden a muy bajo precio con el nombre de principio o los principios activos, a diferencia de los denominados *similares* que, siendo análogos a los genéricos, sí ocupan un nombre comercial para su venta, a un precio más económico). El bajo precio de estos medicamentos desata intensas batallas comerciales entre las cadenas de farmacias por captar consumidores entre la competencia, sobre todo si se toma en cuenta que, por ejemplo, en Chile el 81% del total de medicamentos que se venden en el país corresponde a «genéricos» y «similares» pudiendo un genérico ser hasta 8 veces más barato que un medicamento de marca, situación que favorece y estimula la automedicación. La recomendación en este caso es que los médicos, generales y especialistas, receten medicamentos genéricos y similares, siempre que sea posible, puesto que son buenos y útiles ya que prácticamente todos estos fármacos en Chile cumplen con las normas de calidad y eficacia necesarias. De hecho, muchos de los fármacos que se utilizan en el sistema público de salud son genéricos.

5.1. Problemas en el uso de los medicamentos en niños y ancianos

La magnitud del problema señalado aumenta cuando se trata de ancianos y niños. En los primeros, porque consumen más fármacos y, en los niños, debido a que los medicamentos se prueban y verifican en los adultos. De acuerdo con la OMS, el 50% de los fármacos es utilizado por personas con más de 60 años de edad en aquellos países en que este grupo etáreo es considerable (12 % en EE.UU. y Europa). Además, el 20% de las personas pertenecientes a la franja geriátrica hospitalaria presentan síntomas atribuibles al efecto de los fármacos prescritos. Lamentablemente, en el caso de los niños, el uso de un fármaco se hace, en general, de acuerdo a los resultados obtenidos en adultos.

A pesar de esto, en el ejercicio profesional diario, tanto el médico de familia como el de hospital, emplean, cuando se trata de niños, dosis re-

ducidas de aquellos fármacos que han sido comprobados sólo en adultos, a fin de reducir los riesgos por la falta de información adecuada (14).

Es conveniente también señalar que, a estos riesgos y problemas farmacológicos en los ancianos, se deben añadir y considerar algunos aspectos éticos en este grupo etáreo. Entre ellos los siguientes, relacionados con el empleo de medicamentos:

a) La utilización de ancianos en ensayos clínicos y estudio de nuevos medicamentos sólo debe hacerse con su consentimiento libre e informado y con capacidad del voluntario de dar por terminada la experiencia en el momento que así lo desee. Sólo una clara confusión entre legalidad y moralidad permitiría explicar en parte la abusiva utilización experimental de ancianos en asilos, etc., en los cuales pueden ser fácilmente objeto de ensayos clínicos no éticos.

b) La eutanasia (*eu* = bien; *thanatos* = muerte), operación voluntaria de facilitar la muerte sin dolor prescribiendo fármacos, ya sea «por piedad» o para terminar con una «vida sin valor».

Platón decía: «se dejará morir a aquellos que no sean sanos de cuerpo».

El pensamiento hipocrático, en cambio, era contrario a esto. El judaísmo y el cristianismo establecen el mandato divino de «no matarás». Hoy se habla de «calidad de vida» y de «nivel de vida» perdiendo de vista que lo valioso es la vida misma. *Atender* es mucho más importante que *cuidar*).

5.2. Efectos placebo y nocebo en la investigación farmacológica

5.2.1. *El efecto placebo*

En muchos casos se ha comprobado que la eficacia de un medicamento es mayor cuando el paciente a quien se le administra cree firmemente en dicha eficacia. Efecto sugestivo al cual, además de las expectativas del enfermo, puede contribuir el comportamiento del médico e incluso el aspecto del medicamento y su aplicación.

A esto se lo denomina técnicamente «efecto placebo», nombre que procede de la Escritura de los Salmos: *Placebo Domine in regione vivorum*, «Complaceré al Señor en la región de los vivientes» (salmo 114/116). *Placebo*, complaceré, es un término que ya se usaba en el

siglo XVIII para designar al medicamento prescrito para complacer al enfermo y que Pedro Laín Entralgo define, de acuerdo a Kissel y Barrucand, como la medida terapéutica de intensidad nula o débil, desde el punto de vista científico o farmacológico, por tanto sin relación lógica con la enfermedad pero que, en virtud de un mecanismo psicofisiológico, actúa si el individuo cree recibir un tratamiento eficaz. Pero esto no sólo ocurre con sustancias que no tienen acción sanadora, sino que también los medicamentos experimentan una intensificación de su acción de sanar al producirse las condiciones de efecto placebo en que el paciente los cree verdaderamente eficaces: por ejemplo, un tranquilizante o un hipnótico en agua mentolada y también el agua mentolada sola (8).

En los estudios de evaluación de nuevos fármacos es habitual introducir un grupo control al que se le administra placebo (la misma forma farmacéutica pero sin fármaco).

Tanto el prestigio del médico como el del medicamento y de la institución en que actúa el médico, dice Laín Entralgo, se integran en la estructura del efecto placebo. Charcot, el famoso neurólogo francés del s. XIX, fundador de la Clínica La Salpêtrière de París, hablaba de «*la fe que cura*» y, ya en el s. V a. C., Sócrates expresaba que, para tratar bien la parte, es necesario tratar el todo e incluso añadirle un adecuado ensalmo o encantamiento verbal (una «*epodé*»). Platón, por otra parte, en su diálogo «*Cármides*» (16), expresa que, tanto el bienestar como el malestar del cuerpo, provienen del alma a la cual hay que tratar con ensalmos o bellos discursos para alcanzar la serenidad (*sofrosyne*). Luego agrega que el bello discurso (*epodé*) y el medicamento deben ser usados conjuntamente a fin de no separar el alma del cuerpo, debiendo ser la persuasión del enfermo anterior a la administración del medicamento. Además, el paciente debe presentar al médico su alma. Obsérvese que este diálogo platónico viene a ser la práctica psicoterapéutica verbal de hoy.

Es interesante señalar, en relación a lo expuesto, que se ha demostrado también que la sugestión hipnótica puede producir profundas alteraciones en el metabolismo. Así, la sugestión de que el agua es azucarada puede hacer subir la glicemia.

Hoy día las normas éticas prohíben emplear placebos en aquellas enfermedades para las que existen medicaciones conocidas adecuadas.

Por otra parte, hay personalidades predispuestas a sentir efectos poco gratos bajo toda condición. F. Lolas ha señalado que «todas las personas son influenciables por sugestión en diferentes grados. Si alguien espera tener síntomas de cualquier tipo, los tendrá con cualquier sustancia que ingiera, aún cuando sea inocua».

También el descubrimiento y el estudio del efecto placebo ha permitido identificar a un número significativo de fármacos en circulación, erróneamente considerados útiles.

Cagliani y Liberati (14) estiman que «omitir referirse al efecto placebo en los libros dirigidos a los médicos no es un olvido, es una omisión imperdonable, máxime porque su importancia crecerá a medida que aumenten los éxitos de la farmacología».

Usar placebos en ensayos clínicos ha originado mucha preocupación debido a sus dilemas éticos. Hay tres interrogantes que requieren respuesta para evaluar la ética del uso de placebos:

- a) ¿el uso de placebo ayudará a responder cuestiones científicas relevantes?
- b) ¿es ético esconder información al paciente?
- c) ¿es ético negar un tratamiento al paciente?

El investigador está obligado a justificar por qué es necesario usar un placebo como control, tanto al sujeto como a los comités de evaluación ética científica.

Cuando ya existe un medicamento de eficacia comprobada, el ensayo debe realizarse comparando la eficacia del nuevo medicamento con la del ya existente.

5.2.2. *El efecto nocebo: una complicación en la investigación farmacológica*

Hemos visto que el llamado efecto placebo se refiere a todos los efectos de un medicamento que no dependen de su estructura química, sino más bien de su carácter simbólico y que, si bien se ha demostrado que los placebos no son siempre neutros, el público asocia su empleo a algo que es inocuo o incluso inútil.

Sin embargo estudios relativamente recientes apuntan a que los placebos pueden también inducir efectos colaterales negativos, fenómeno conocido como «efecto nocebo» (del latín referido a «daño») lo cual viene a complicar más aún los estudios clínicos y farmacológicos de los medicamentos.

Ni los médicos ni los científicos se familiarizan aún con la idea de efecto nocebo el cual lleva el riesgo de perjudicar finalmente la salud de las personas. Hoy no es sencillo decidir si un fármaco que ingresa al mercado es útil o no, porque cualquiera de ellos puede producir un efecto negativo.

6. CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS: INVESTIGACIÓN E INDUSTRIA

Los fármacos y sus correspondientes medicamentos han marcado la historia de la humanidad de manera destacada desde fines del s. XIX hasta hoy, para bien y para mal. Ello por la curiosa contradicción actual de que nunca han sido tan fuertes como hoy tanto el miedo a los fármacos como la convicción de que para cada problema existe un fármaco adecuado. Es una contradicción subyacente de manera confusa, ya sea por una percepción equivocada del peligro que puede representar el nuevo fármaco o bien por una injustificada atribución de propiedades curativas al fármaco. Por ello, es menester hacer un balance entre los efectos reales de los fármacos y los que se les atribuyen, así como las expectativas de la persona y las que imperan en el ambiente.

La multiplicación de los fármacos en las décadas precedentes hizo progresar en su tiempo, en forma espectacular, las posibilidades terapéuticas, pero trajo también con ello más de un problema, como veremos más adelante, teniendo presente que lo que se adquiere en las farmacias como *especialidades farmacéuticas* son, fundamentalmente, medicamentos a base de uno o más principios activos (fármacos) y con un nombre inventado y patentado por un laboratorio farmacéutico. Además de estas especialidades farmacéuticas, existen los llamados *medicamentos genéricos* que, como ya definiéramos anteriormente, se fabrican a partir de principios activos (fármacos), cuyos derechos de patente han prescrito y se venden con el nombre del principio o los principios activos.

Los *medicamentos galénicos* son diferentes, por cuanto se preparan por el farmacéutico en la farmacia el *galénico oficial*, según las indicaciones fijadas por las normas vigentes, y el *galénico magistral*, según las

indicaciones específicas del médico para un paciente determinado y con una composición que no existe en el mercado. El medicamento *galénico hospitalario* es, por último, aquel que se prepara en la farmacia del hospital para un paciente del establecimiento o para un conjunto de ellos.

6.1. Ciencia, Técnica y Arte y el desarrollo de los medicamentos naturales e industrializados: resultados de la relación hombre-mundo

Tres son los resultados capitales que surgen de la relación desarrollada por el hombre con el mundo en que vive : Ciencia, Técnica y Arte.

A la Ciencia en sí la mueve un afán de intelección, de conocimiento, en principio no utilitario, de lo que el mundo es, en tanto que la Técnica se caracteriza por un afán de dominar a la Naturaleza, de solucionar problemas para beneficio del hombre mediante la aplicación del conocimiento básico aportado por la ciencia. En cuanto al camino del Arte, es un amor de perfección lo que impulsa al hombre, consciente o inconscientemente, imitando o recreando lo que ve en el mundo (17). Si bien la creación artística comparte varios aspectos en común con la creación científica, en esta ocasión nos limitaremos a algunos aspectos científicos y tecnológicos relacionados con el medicamento (18).

Los tres aspectos señalados, ciencia, técnica y arte, constituyen los tres pilares que, a través de sus correspondientes ejercicios de conocer, saber hacer y de perfección en el resultado de este hacer, persiguen el bien de los demás mediante los medicamentos y el ejercicio de una vocación libremente elegida (farmacéutico, médico, químico, etc.). Como bien decía Ortega, «las ocupaciones en que uno cumple su vocación personal tienen un regusto como estelar, de eternidad». En el horizonte del saber científico y tecnológico y en la creación, elaboración y dispensación del medicamento, yace la más honda vocación del farmacéutico y su contribución al dominio por el hombre de la enfermedad, gracias a la tecnología farmacéutica y la industrialización masiva de medicamentos controlados y de calidad.

La tecnología, a su vez, ha amplificado el alcance y poder de la ciencia, posibilitando la generación de más conocimiento básico y el desarrollo de áreas específicas del conocimiento, como la Farmacología, la Bioquímica, la Biología Molecular y la Genética, que han dado lugar a la introducción de nuevos y mejores medicamentos.

A partir de los últimos decenios del s. XIX, la técnica se constituirá, además de imitadora y utilizadora de los principios medicinales de origen natural, como un franco sistema creador y productor de procesos y cosas materiales y formas, que antes no existían en el entorno natural, superando y sustituyendo a la Naturaleza al crear fármacos sintéticos que sobradamente han superado y desplazado a los de origen natural. Y, más aún, gracias a las técnicas de clonación e ingeniería genética, la industria farmacéutica está ya introduciendo, de manera creciente, nuevos procedimientos terapéuticos y de producción para obtención de insulina humana recombinante, anticuerpos de gran especificidad para uso diagnóstico, hormona de crecimiento humana, vacunas recombinantes (por ejemplo, la vacuna contra la hepatitis B, producida en levadura) y otros procedimientos y productos para el trabajo del farmacéutico en la elaboración, control y producción a escala industrial de potentes y eficaces antibióticos, antineoplásicos, etc. Se establece un nuevo y promisorio escenario farmacoterapéutico de medicamentos, su dispensación, etc. Así, la industria hace asequibles el medicamento y la terapéutica reparadora a las grandes masas, posibilitando los consiguientes sistemas de protección social que les siguen.

Por otra parte, el uso masivo inadecuado de los antibióticos ha dado origen a la aparición de resistencias adquiridas por bacterias y virus pero, afortunadamente, no como fenómeno universal.

A nivel ambulatorio, existe en muchos países un consumo exagerado de antibióticos con una indicación no siempre racional de la prescripción e incluso la posibilidad de adquisición en una oficina de farmacia sin receta médica. No debemos olvidar que, en esos países, el 40% de las consultas en Asistencia Primaria, son enfermedades infecciosas.

Los pacientes, en general, han de ser informados de las consecuencias de la automedicación y de que las dosis no terapéuticas consumidas no son otra cosa que una forma de crear resistencias antimicrobianas. Los farmacéuticos no deben prestarse a este tipo de dispensación sin receta médica: basta con tener en cuenta que muchos países de Latinoamérica tienen hasta un 44% de resistencias de neumococos frente a penicilina, en tanto que Bélgica, por ejemplo, sólo un 2%. Aún estamos a tiempo de impedir tan peligrosa situación (19).

Por otra parte, se está logrando una nueva cultura terapéutica caracterizada por el uso de medicamentos de síntesis, de estandarización más segura y de mayor calidad eficacia y control, generados en laboratorios indus-

triales que asumen las responsabilidades relacionadas con las exigencias para los medicamentos que antes recaían en el farmacéutico. Esto, por otra parte, impidió que el farmacéutico generara específicos propios y condujo a una competencia más dura, a una creciente rivalidad entre los mismos farmacéuticos y a prácticas comerciales reñidas con la ética profesional. Se aceleró la introducción de medicamentos patentados (generalmente hasta de 20 años de duración), menoscabando la función del farmacéutico como custodio de la salud pública, al favorecer, como ya vimos, la automedicación, en especial en los países en que la atención médica es cara o escasa.

6.2. Los fitofármacos: mito y verdad de los productos naturales

Si bien la medicina popular tradicional es generosa en propiedades medicinales de sus plantas naturales, esta creencia no siempre es ratificada por las investigaciones tanto químicas como farmacológicas, existiendo una excesiva liberalidad en el empleo medicinal de estos vegetales, incentivada por razones comerciales y de poder, como ocurrió en el caso de la exploración del Nuevo Mundo.

Entre los medicamentos exitosos aportados desde el continente americano destacan la quina del Perú, el guayaco y la jalapa de Méjico, la capilaria del Brasil, el bálsamo del Perú, la gaultheria del Estrecho de Magallanes, el sasafrás del Sudeste de Norteamérica y la zarzaparrilla de Nueva España.

En la Figura 2, que muestra el crecimiento del mercado farmacéutico mundial, se puede apreciar que el primer lugar correspondió a los fi-

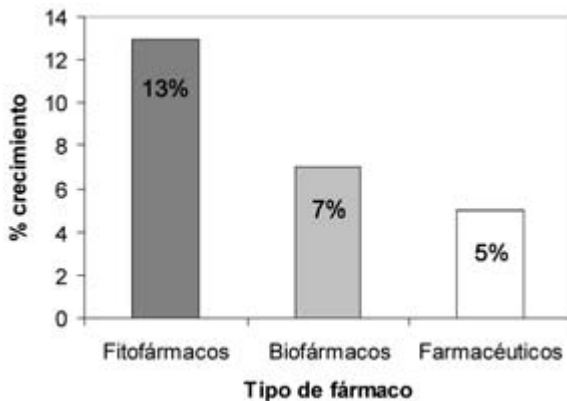


FIGURA 2. Crecimiento del mercado farmacéutico mundial.

tofármacos, seguidos por los biofarmacéuticos y, en un tercer lugar, los fármacos tradicionales (20).

Esta notable y amplia tradición de medicación con productos naturales se conserva aún en la mayor parte de Latinoamérica, superando a la de los específicos en las zonas rurales. Sin embargo, a pesar de ello y de su innegable beneficio para ciertos problemas de salud y de la creencia en la inocuidad de su uso, se ha llegado a establecer que el consumo de estos productos naturales produce hemorragias durante las intervenciones quirúrgicas, afectan la sedación, el control del dolor, el metabolismo, el sistema inmunitario, la duración de la anestesia, etc. (Clínica de la Universidad de Chicago en que hasta el 50% de sus pacientes consumía infusiones de estas hierbas al momento de hospitalizarse). Según los médicos anestesiólogos, su consumo debe suspenderse al menos una semana antes de cualquier cirugía a fin de evitar complicaciones.

Algunos problemas que presentan los productos naturales:

- a. Es difícil saber *a priori* el grado de concentración de los principios activos para cada partida del producto, pues influye en él la fecha de su recolección y cada planta elabora sus diversos principios activos en épocas fijas.
- b. Las especies foráneas que crecen en condiciones ambientales muy diferentes a las de su país de origen no elaboran los mismos principios activos.
- c. Por estar muy poco controlada la venta de estos productos (yerbaterías, puestos callejeros, etc.) tienen una gran posibilidad de estar bacteriológicamente contaminados.
- d. No es fácil que el público pueda confirmar que lo que adquiere corresponde efectivamente a la especie vegetal ofrecida. Así, por ejemplo, puede ocurrir con la muy solicitada «uña de gato», muy estudiada como anticancerígeno y de la cual existen, al menos, cinco tipos semejantes de esta apreciada especie vegetal (*Uncaria tormentosa*): de las cinco es la variedad wild DC la de actividad reconocida.

La mayor parte de los inconvenientes mencionados se soluciona con los preparados estandarizados elaborados en laboratorios industriales farmacéuticos en base a extractos o principios activos de plantas reconoci-

das por su actividad farmacológica (por ejemplo el ginseng) y que se expenden en forma de comprimidos, grageas o cápsulas bajo el respaldo y controles del laboratorio que los prepara y expende tras la aprobación del Ministerio de Salud respectivo.

La OMS ha apoyado a la Industria Farmacéutica en esta industrialización de las plantas medicinales por constituir éstas una forma de promover la cooperación técnica entre los países en vías de desarrollo y la industria farmacéutica.

6.3. Las falsificaciones y el uso indebido de medicamentos

Los medicamentos son bienes esenciales, al igual que los alimentos, alcanzando niveles muy elevados de ventas, siendo los medicamentos de innovación reciente los más costosos, puesto que el laboratorio que llevó a cabo las investigaciones para su obtención y colocación en el mercado debe recuperar las fuertes inversiones realizadas, las cuales sobrepasan los US\$ 200 millones por cada producto e incluso, muy frecuentemente, los 500 millones.

El elevado costo de los medicamentos ha estimulado su falsificación. La OMS ha estimado que el 60% de los medicamentos que circulan en África son falsificados. Sus consecuencias quedan ejemplarizadas al considerar lo ocurrido en Nigeria cuando, en 1990, murieron 109 niños tras ingerir jarabe conteniendo anticongelante para motor en lugar de sorbitol de uso farmacéutico. En el mismo país se comprobó, en 1995, la venta de vacuna antimeningitis (Merieux) falsificada.

No existen registros sobre la magnitud de las falsificaciones farmacéuticas en cada uno de los diferentes países latinoamericanos. En la Figura 3 se incluyen: Perú (15%) y Brasil (30%) y su comparación con África y el promedio mundial (7%) (21).

Frente a esta penosa situación, surge también una inquietante interrogación dado que, para falsificar medicamentos, se requiere de ciertos conocimientos mínimos en el arte respectivo: ¿Ponen maliciosamente algunos farmacéuticos con fines de lucro, sus conocimientos y recursos profesionales al servicio de la confección y tráfico de medicamentos falsificados? Es éste uno más de los problemas éticos que preocupan a la profesión farmacéutica en su ejercicio e imagen pública y que ya hemos tratado en forma amplia en un trabajo anterior (22).

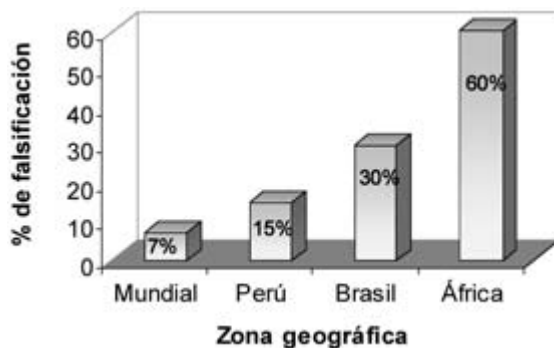


FIGURA 3. Falsificación de medicamentos.

6.4. La industrialización del medicamento

«Si algo enseña la historia de las relaciones entre la industria de los medicamentos y los médicos es que son necesarios realismo, probidad y buena fe para mejorar no sólo la salud, sino también la salud de la medicina.»

F. LOLAS

El proceso de industrialización significó poner masivamente el medicamento al alcance de la población con los consiguientes riesgos de su uso no racional por parte de aquélla. Ejemplos de tal situación son los ya mencionados abuso de antibióticos, tranquilizantes, antidepresivos y otros fármacos. En el caso de los antibióticos, Latinoamérica ha sufrido, al igual que muchos otros países, el desarrollo de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos ya sea por mala prescripción médica o por la automedicación resultante del escaso control en la venta bajo receta médica.

Entre el 20 y el 50% de los antibióticos prescritos por pediatras y médicos de familia, en 1998 en EE.UU., eran innecesarios y habían sido utilizados, según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de ese país, porque los pacientes así lo esperaban o deseaban. Otro estudio demostró que 50 millones, de los casi 150 millones de prescripciones de antibióticos que se entregan anualmente en los consultorios externos de ese país, eran innecesarios, generando así un riesgo de cepas resistentes tanto para el individuo como para la sociedad, incluso resistentes a prácticamente todos los antibióticos conocidos utilizables.

El problema se agudiza al considerar los antibióticos empleados por agricultores y ganaderos para fumigar árboles frutales o para incluir en los alimentos del ganado y aves de corral, con consecuencias microecológicas y macroecológicas impredecibles. Esto explica la insistencia de la OMS en el concepto de uso racional de los medicamentos el cual está, pues, condicionado no sólo por variables técnicas, farmacológicas y clínicas, sino también sociales, económicas, legales, culturales e históricas. Además, según la OMS, el *medicamento apropiado debe ser eficaz y de calidad e inocuidad aceptables y estar disponible oportunamente y a un precio asequible*. No es extraño, pues, que productos farmacéuticos en manos de personas o grupos inescrupulosos, sean utilizados con el fin de obtener beneficios económicos, poniendo en grave peligro la vida de los enfermos.

6.4.1. *Una visión selectiva de la Industria Farmacéutica*

Si bien la primera motivación de la industria farmacéutica reside en la obtención de nuevos medicamentos con el fin de obtener beneficios, ello no significa que sus científicos o ejecutivos dejen de ser científicos exigentes y rigurosos o profesionales asistidos por una intención humanitaria y social. Pero, como la industria farmacéutica es, sin duda, un organismo con intereses comerciales, con una actividad comprometida en la obtención de una adecuada rentabilidad para su mantenimiento y desarrollo, no está ajena a malentendidos y excesos abusivos, ya sea de personal ajeno o incluso propio (23). Lo cierto es que la gran mayoría de las industrias farmacéuticas tiene como guía el hacer un bien a la sociedad y que, para sobrevivir, desarrollarse y competir, deben hacer negocios e inversiones constantemente, a diferencia de aquellas que no inspiran credibilidad por estar guiadas o asistidas por personas poco escrupulosas o incompetentes, cuyo objetivo primordial es absolutamente económico. Las auténticas industrias farmacéuticas compiten y crecen con inteligencia en base a la innovación, apoyándose en los descubrimientos científicos, la excelencia tecnológica y la imaginación creadora. En ellas no falta el manejo y administración por científicos, tecnólogos y administradores de excelencia, expertos en su arte y saber, autoexigentes y honestos en su actuar. Todas éstas son cualidades indispensables para asegurar continuamente el alivio del sufrimiento y la salud y la vida de muchísimos seres humanos a través de los medicamentos.

Si bien las nuevas áreas del conocimiento se perfilan como muy prometedoras, no es menos cierto que el proceso de descubrir y desarrollar nuevos fármacos es cada vez más difícil y costoso, así como de mayores exigencias legales y normas de seguridad, complejidad técnica (enfermedades crónicas, infecciosas, cáncer, etc.) y otras. Los riesgos económicos de inversión en este tipo de industria son muy altos, lo que explica la disminución creciente de grandes compañías farmacéuticas con investigación propia, a las cuales sólo las patentes pueden otorgarles una cierta garantía de supervivencia en el tiempo. Pero, con un desarrollo que consume prácticamente una década de los 20 años que se concede habitualmente como máximo de vigencia a las patentes, éstas están a menudo a punto de caducar cuando por fin el nuevo medicamento se comercializa. Así, la introducción de un solo medicamento nuevo al mercado termina costando entre 200 y 800 millones de dólares a la industria farmacéutica innovadora, en tanto que los fabricantes dedicados exclusivamente a genéricos no tienen gastos de investigación y desarrollo.

6.4.2. *El descubrimiento de nuevos fármacos y su metodología*

Se trata de un tema interesante, complejo y de gran trascendencia para resolver graves problemas de salud (enfermedades incurables, sustitución de medicamentos poco eficaces o con efectos secundarios poco tolerables y dañinos, etc.). Comenzar a explorar nuevos fármacos promisorios es como comenzar de nuevo, porque, si presentan efectos curativos nuevos, también pueden presentarse efectos asociados de carácter opuesto para otras funciones importantes y vitales del cuerpo.

El médico William Osler recomendaba lo siguiente a los firmantes del juramento de Hipócrates: «Evita ser el primero en usar un fármaco nuevo e intenta no ser el último en dejar de lado uno viejo».

Antes de considerar potencialmente útil un fármaco, es necesario que se cumplan tres etapas: descubrirlo, controlar que no sea tóxico para los animales y, por último, recoger datos sobre muestras poblacionales humanas seleccionadas para comprender en qué medida es eficaz y seguro para las personas. Es sólo entonces cuando se registra el fármaco con un nombre inventado, *ad hoc* para el caso en cuestión, comenzando su uso a gran escala mediante el aumento del número de personas que lo emplean y de la duración de las terapias que lo utilizan. Se concluye, si todo va bien, que es muy probable que el fármaco sea más útil que dañino,

pero no excluye la posibilidad de alguna desagradable sorpresa respecto a la eficacia y/o seguridad del fármaco (14).

6.4.3. *Ejemplos de lugares y modos en que surgieron algunos fármacos*

- a) Por casualidad: es el caso de la penicilina, descubierta por Fleming al observar que, cuando sus cultivos microbianos se contaminaban accidentalmente por determinados mohos (hongos), las bacterias morían por efecto de una sustancia (la penicilina), liberada al medio de cultivo por el hongo.
- b) Los primeros anticancerígenos químicos, al observar los efectos de diferentes compuestos químicos sobre las células cancerosas. Es el caso de los primeros antileucémicos.
- c) Por la observación de un efecto colateral de un fármaco. Es el caso del sildenafil, usado en afecciones cardiocirculatorias, que demostró ser también eficaz contra la impotencia masculina (Viagra).

Otro ejemplo de este tipo es el de la utilización, por la escuela de Charcot, de preparados de belladona para neutralizar la hipersecreción salival en parkinsonianos, lo cual constituyó el primer paso para la utilización de agentes anticolinérgicos en la enfermedad de Parkinson (24).

- d) A partir de la observación de Folkmann de que los tumores cancerígenos producen sustancias que estimulan la producción de capilares sanguíneos, lo cual favorece el aporte de nutrientes al tumor y, con ello, la multiplicación celular de éste y la expansión del cáncer. Esto condujo a la identificación de las sustancias naturales del organismo que contrarrestan la proliferación de los capilares, así como a la obtención por síntesis de compuestos químicos que imitan este efecto, lo cual permitió aportar novedosos fármacos contra el cáncer (14).

6.4.4. *Un camino alternativo para contrarrestar la creciente falta de fármacos nuevos*

Cada día, las industrias farmacéuticas se muestran más renuentes a aceptar el hacerse cargo de poner a punto en el mercado profármacos promi-

sorios desarrollados por universidades y grandes hospitales de EE.UU., Europa, etc., debido a los riesgos crecientes representados por las igualmente crecientes exigencias de los organismos de inspección y control como el Food & Drug Administration (FDA). Desde 1996 a noviembre de 2003, ha ido disminuyendo el número de fármacos nuevos aprobados por la FDA en EE.UU. Para «eliminar el riesgo» un mayor número de universidades y hospitales está yendo más allá de la pura teoría científica y experimentos o pruebas incipientes, mediante un desarrollo limitado, pero muy significativo, de fármacos que ofrezca a las compañías farmacéuticas compuestos novedosos con menos probabilidades de ser objetados o rechazados por la FDA.

Para facilitar esta asociación universidad/empresa, la Universidad de Stanford y las sedes de la Universidad de California crearon un consorcio, denominado Pharma Start, destinado a acelerar el paso de nuevos compuestos de la etapa de descubrimiento a la de uso clínico.

La meta es hacer, en aproximadamente dos años, el control por el laboratorio preclínico y el trabajo en animales necesario para establecer cómo el cuerpo humano desintegraría un compuesto y qué riesgos podrían plantearse. Después de eso, podría estar listo para una solicitud a la FDA a fin de obtener su aprobación en seres humanos.

El año 2002, la Universidad de California lanzó TransM, que actúa como un intermediario entre los investigadores de la universidad que tienen avances en nuevos y prometedores medicamentos (hasta el 2004 eran 28 los que habían presentado propuestas) y firmas de capital de riesgo.

El desarrollo de medicamentos es muy costoso. Contabilizando los potenciales fracasos, el desarrollo de un solo compuesto en un medicamento comercializable puede llegar a costar cerca de US\$ 800 millones, de acuerdo con un informe del Centro Tufts para el Estudio de Desarrollo de Fármacos.

Por último, hay que hacer notar que, cuanto más grande es la empresa, mayor es el éxito que necesita para mantener su infraestructura (25).

6.4.5. *Un modelo de investigación y desarrollo farmacéutico industrial basado en el flujo informacional*

La Figura 4, propuesta por Ch. Hodgman (26), representa un mapa de información farmacéutica industrial: (a) muestra el flujo general a través del espacio de información para un medicamento de molécula pequeña; (b)

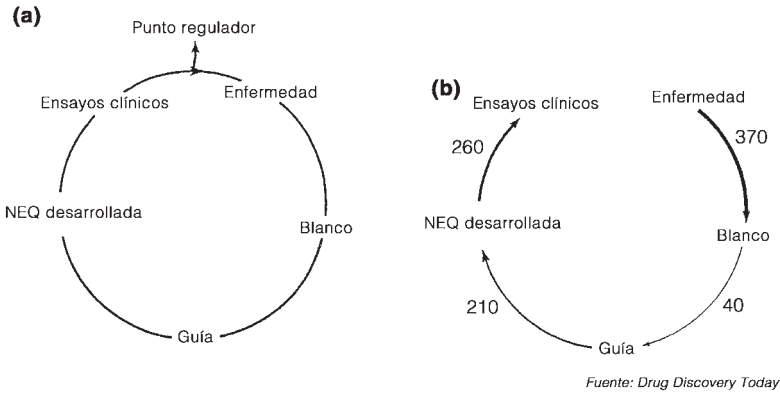


Figura 4. Mapa de información de la industria farmacéutica.
(a) Flujo general a través del espacio de información para un fármaco molecularmente pequeño.
(b) Resultado de rediseñar esta figura mediante el grosor de la línea correspondiente a los costos estimados para dicha etapa del proceso. (Las unidades representan millones de US\$ y NEQ, nueva entidad química).

enseña el resultado de rediagramar esta figura con el grosor de la línea que corresponde a los costos estimados para esa etapa del proceso. Los valores están expresados en millones de US\$, NEQ = Nueva Entidad Química.

Consideramos que este modelo, que utiliza un mapa informacional para apreciar los procesos que tienen lugar al interior de las compañías farmacéuticas, constituye una herramienta útil para mejorar la eficiencia y ahorrar tiempo en Investigación y Desarrollo (I/D) de nuevos medicamentos, así como para abordar problemas de manejo y de priorización de proyectos.

6.4.6. Nuevos medicamentos para una medicina molecular personalizada

Es recomendable, en este contexto, consultar el trabajo de J. Augen (27) que vaticina una gran diferencia en el futuro entre la compañía farmacéutica de hoy y la del mañana. Esta última se caracterizará por su estructura tecnológica informacional, el uso eficiente de las herramientas bioinformáticas y la capacidad de nivelar o igualar el poder del computador en relación al panorama bioquímico y genético, todos los cuales llegarán a constituirse en elementos diferenciadores claves en las actividades comerciales de las industrias. Dentro de unos pocos años más, se

logrará un equilibrio entre El modelamiento *in silico* y la química «húmeda» hasta el punto, seguramente, de prescindir de las tradicionales técnicas de laboratorio actualmente en uso para el descubrimiento de nuevos fármacos. Nuevas tecnologías de información que faciliten el modelamiento molecular de las interacciones fármaco-blanco inclinarán probablemente este equilibrio hacia una *medicina personalizada de base molecular*, objetivo final del proceso de descubrimiento de nuevos medicamentos.

Por último, cabe destacar los avances que realiza la compañía Amyris Biotechnologists de EE.UU., dedicada a construir microorganismos sintéticos que se conviertan en «fábricas vivientes» productoras de fármacos y compuestos puros de uso medicinal. Modificando las vías metabólicas y a costos más bajos, elabora grandes volúmenes de moléculas complejas, antes sólo disponibles en pequeñas cantidades a través de la extracción de productos naturales (actualmente está diseñando un fármaco para tratar la malaria).

7. LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

7.1. Introducción

Entre los principales valores humanos relacionados con los medicamentos y la conducta ética del farmacéutico están los siguientes:

- a) La *verdad*, como guía de la bondad y eficacia de los medicamentos.
- b) El *valor de la vida*, que debe primar sobre cualquier intención de menoscabarla o suprimirla (el uso de fármacos en el aborto, suicidio, eutanasia).
- c) La *responsabilidad* del investigador y del profesional farmacéutico, la cual constituye un principio ético irrenunciable en la experimentación del uso de los medicamentos.
- d) El valor de la *libertad* del paciente, quien es el único llamado a decidir si usa o no el medicamento prescrito y dónde lo adquiere.
- e) La *solidaridad*, que debe manifestarse en la voluntad de poner el medicamento al servicio de todos los hombres, incluyendo los denominados «**fármacos huérfanos**», es decir aquellos que se necesitan especialmente para tratar las llamadas *enfermedades raras, poco comunes o huérfanas*, es decir las que presentan una

prevalencia muy baja en la comunidad. (La Unión Europea considera como tales, utilizando este criterio epidemiológico, aquellas que no afectan a más de 5 personas por cada 10.000 habitantes, debiendo ser una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica o grave).

Estas enfermedades se pueden presentar en un área geográfica o en una población, como consecuencia de diversos factores: genéticos, ambientales, difusión de agentes patógenos o del estilo de vida. Son enfermedades muy difíciles de detectar. Ejemplo: el síndrome de Rett, trastorno neurológico de base genética. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen aproximadamente 5.000 enfermedades consideradas como raras, siendo el 80% de ellas de origen genético; 10-20 millones de afectados son de EE.UU. y 8-10 % de la población de la Comunidad Europea las padecen. El escaso número de pacientes dificulta su estudio en relación a la acción del fármaco, necesitándose más recursos económicos para las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos y, a su vez, en la asistencia farmacéutica y la educación sanitaria de la población, priorizando la consideración de los cuatro principios básicos de la Bioética en estos pacientes para que tengan una mejor calidad de vida.

7.2. La gravitación de los fármacos en la diferencia entre países ricos y pobres

Como objeto de comercio, el fármaco ha contribuido a aumentar las diferencias entre países ricos y pobres. Los estudios realizados llevan a concluir que los fármacos influyen negativamente en el distanciamiento entre los países más ricos y los más pobre. En la mitad de los casos, eran insuficientes las indicaciones relativas al uso correcto y a la eficacia del fármaco. El informe realizado llegaba a la conclusión de que, si el médico hubiese seguido dichas indicaciones, se habrían producido daños serios e incluso peligrosos para la vida del enfermo o, en el mejor de los casos, curaciones ineficaces (14).

La OMS hace notar que más de un tercio de la población mundial, particularmente en el Tercer Mundo, no dispone de fármacos esenciales y que, en los países más pobres de África y Asia, más de la mitad de los habitantes carece de lo indispensable. Por otra parte, el consumo farmacéutico puede ser también fuente de despilfarro en todo el mundo. Este

despilfarro procede, por una parte, de la falta de fármacos necesarios y, por otra, de la sobreabundancia de fármacos superfluos e inútiles.

También la ayuda internacional puede ser causa de derroche. En 1997 el *New Journal of Medicine* publicó un informe relacionado con la donación de fármacos a Bosnia-Herzegovina en que se demostraba que el 28-36% de los medicamentos enviados eran inutilizables, 20-22% estaban deteriorados y sólo el 2-3% podía ser considerado en la lista de los fármacos esenciales. Es decir, entre el 50 y el 60% de las donaciones de fármacos se consideraba inutilizable. En el derroche de 207 millones de dólares, el transporte representó un 8,5%, ascendiendo a 34 millones de dólares el total de lo que resultó inútil. La OMS sigue denunciando las donaciones inútiles, ya sea porque los fármacos han caducado o bien porque no se les puede utilizar.

7.3. Medicamentos esenciales, medicamentos huérfanos y patentes farmacéuticas

Los fármacos huérfanos para enfermedades de gran difusión y morbilidad (paludismo, SIDA y tuberculosis) en países pobres del Tercer Mundo (África, América Latina, etc.) se originan porque su población, de escaso poder adquisitivo, no puede adquirir los medicamentos requeridos lo cual, a su vez, hace perder el interés de la industria farmacéutica por producirlos o fomentar la investigación necesaria. Esta actitud atenta contra todo sentido trascendente y moral respecto a la escala de valores que debe existir preferentemente entre seres humanos y, más aún, si esta actitud tan mercantilista, contribuye a la muerte de muchos millones de seres inocentes e indefensos que, a pesar de sus sufrimientos, desean seguir viviendo (28, 29).

La protección que otorgan las patentes farmacéuticas amparando la exclusividad a los inventores para la fabricación y venta puede llevar a abusos monopólicos y configurar precios de los medicamentos que no estarán al alcance de los que los necesitan. Los gobiernos deben contribuir a evitar estos perjuicios a los enfermos desvalidos. No se trata de incumplir los acuerdos internacionales (ley de patentes y otros) para estos casos especiales, urgentes y vitales, sino de utilizarlos en conciencia, plenitud y humanidad.

La situación expuesta interpela, además, a una revisión del concepto de *medicamento esencial*, pues ya no se puede considerar como tal solamente a aquel de bajo costo, sino aquellos que, por las protecciones de

los nuevos acuerdos (o mecanismos anteriores), aparecen como de alto costo. Bastaría, entonces, que un medicamento sea indispensable para el tratamiento de enfermedades que tienen un impacto relevante en la salud pública para ser considerado «medicamento esencial». Esto exigiría a los gobiernos nacionales liberar de protección patentaria a aquellos medicamentos que tengan esta cualidad y a la OMS incluirlos también en su Lista de Medicamentos Esenciales. Éste es un desafío que debemos asumir como profesión y como seres humanos (30).

8. BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA: LA BIOTECNOLOGÍA Y LOS MEDICAMENTOS DEL MAÑANA

Hace poco más de 50 años, el 28 de Febrero de 1953, dos jóvenes científicos, James D. Watson y Francis Crick, anunciaron a los presentes que almorzaban en un corriente pub de Cambridge que habían descubierto uno de los secretos fundamentales de la vida: la estructura de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN) el cual codificaba la información genética en las dos hebras constituidas por la secuencia de cuatro bases (adenina, timina, citosina y guanosa), estableciendo un pareamiento de bases entre las dos espirales de la doble hélice que codifican a los diferentes genes fundamentales en la programación de toda célula viviente, a través de la expresión correspondiente de aminoácidos que constituyen las diferentes proteínas en los seres vivos. El conjunto de genes de la célula (genoma) constituye la programación (información) de las distintas proteínas celulares (proteoma) que son las encargadas de las diferentes estructuras y funciones celulares y con las cuales interactúa una parte importante de los fármacos conocidos.

La *proteómica* es el estudio de todas las proteínas codificadas en un organismo (proteoma) incluyendo sus estructuras, modificaciones, funciones e interacciones. En un sentido más restringido, comprende la identificación y estudio de múltiples proteínas unidas a través de acciones celulares (pero no necesariamente de todo el proteoma). La proteómica hace avanzar, en gran medida, el conocimiento básico de las proteínas a la vez que nutre a la **biotecnología** a medida que se conocen nuevas proteínas con utilidad diagnóstica, terapéutica y otros usos. Los especialistas en **bioinformática** están teniendo cada día más demanda a medida que crece enormemente la información que fluye de los aportes de la investigación genómica y proteómica.

También el ADN constituye un medio de identificación de cada individuo, como lo demostró Alec Jeffreys, de la Universidad de Leicester, en Inglaterra, quien introdujo, en 1984, una técnica forense lo suficientemente sólida para asegurar la individualidad y, con ello, la identificación personal. Esta técnica, además de salvar a muchos condenados a muerte y revolucionar el sistema judicial, constituye hoy un medio prácticamente infalible de identificación de trazas de ADN.

Un número importante de fármacos basados en el ADN está paulatinamente ingresando al mercado farmacéutico, tal como algunas formas de insulina, hormona del crecimiento y otras proteínas creadas genéticamente y producidas mediante métodos biotecnológicos. Igualmente, se han introducido numerosos exámenes de diagnóstico basados en la doble hélice del ADN (casos de cáncer de colon y otras neoplasias). Actualmente, se trabaja en la identificación de «genes errantes» que constituyen la base de enfermedades comunes de amplia difusión, como la diabetes, el cáncer, la obesidad, la esquizofrenia, el Alzheimer, etc. Si bien, del gen de la enfermedad al fármaco hay un largo camino, la identificación del gen errante proporciona no sólo una información profunda de la causa de la afección, sino también nuevos objetivos para las compañías farmacéuticas fabricantes de medicamentos (31).

Es bueno hacer notar que estos avances en la comprensión del ADN generan también alguna inquietud ante el poder y opción de hacerle cambios, lo cual sólo estaba reservado a la evolución. Hasta el momento, se han hecho algunos avances en la «terapia génica» o la reparación de los errores básicos en la estructura genética humana, aun cuando no es técnicamente posible todavía cambiar a profundidad el genoma humano, si bien es posible aislar cualquier segmento y modificar los genes aislados mediante mutaciones y nuevas asociaciones de dicho segmento (tecnología de ADN recombinante). Esto está permitiendo conocer más a fondo cómo se producen las anormalidades en muchas enfermedades. Igualmente, permite sintetizar importantes cantidades de proteínas recombinantes para diferentes usos, especialmente farmacéuticos, estudiar el mecanismo de acción y función de los genes mediante su transferencia a células u organismos e incluso modificar el programa genético de células aisladas, órganos *in vivo* y organismos completos (transgénesis).

El Proyecto de Genoma Humano persigue establecer el mapa de referencias y secuencias de bases de todo el ADN humano y el origen de algunas enfermedades en que han mutado algunas proteínas. Así, la genómica y la

proteómica están caracterizando molecularmente numerosas enfermedades degenerativas caracterizadas por la polimerización aberrante y la acumulación de proteínas específicas. Entre estas *proteopatías* se incluyen trastornos neurológicos como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y las enfermedades por priones, también en el caso de diversos trastornos sistémicos, especialmente las amiloidosis. Las enfermedades por priones son transmisibles, como se ha demostrado, debido a una conformación alternativa de la proteína prion celular, lo cual suministra oportunidades para dilucidar el mecanismo de inducción del plegamiento anormal de la proteína y la asociación *in vivo*, así como para el desarrollo de un abordaje terapéutico integrado para las proteopatías degenerativas (32).

La *terapia génica* se basa en la administración deliberada de material genético en un paciente humano, con la intención de corregir un defecto genético específico mediante la sustitución del gen alterado por uno normal. Alrededor de 4.500 enfermedades humanas conocidas se deben a mutaciones genéticas. Se puede llevar a cabo en células somáticas (terapia génica somática) o en células germinales como espermatozoides y óvulos (terapia génica germinal). En el caso de la introducción de un gen normal completo, éste podría homologarse a un verdadero fármaco natural lo cual reviste una serie de consideraciones éticas (22, 33).

8.1. Biofármacos: propiedades y dificultades

Como definiéramos anteriormente, los biofármacos son productos farmacéuticos que se obtienen a partir de materiales de origen biológico: microorganismos, órganos y tejidos vegetales o animales, células o fluidos de origen humano o animal y subestructuras celulares, sean o no recombinantes, incluyendo las células primarias; así como de origen biotecnológico, obtenidas a partir de una proteína o ácido nucleico mediante tecnología de ADN recombinante. Una definición más breve, pero de menor alcance, define a los biofármacos («biopharmaceuticals») como «agentes terapéuticos producidos por biotecnología en lugar de usar la química sintética convencional». Representan cerca del 30% de los productos nuevos que se registran cada año.

Como son muy lábiles, los biofármacos se administran parenteralmente. Por vía oral se destruirían por ácidos y enzimas en el estómago sin lograr alcanzar el torrente sanguíneo. Son termosensibles, por lo que

se guardan en rangos de temperatura muy específicos. Son análogos o muy similares a las proteínas humanas o bien son macromoléculas que reaccionan con ellas. Se estima que, para el año 2012, los medicamentos biotecnológicos representarán el 12% del total de las ventas mundiales de medicamentos de prescripción.

Dado que un productor de un biosimilar no puede reproducir jamás con exactitud el proceso del fabricante del producto biológico/biotecnológico innovador y debido a que las diferencias en estos procesos pueden traducirse en cambios en el producto en sus efectos clínicos, la similitud es más difícil de establecer por sus componentes bioactivos, en comparación con los productos obtenidos por síntesis.

Hay que hacer énfasis en que los productos desarrollados como «productos farmacéuticos biológicos similares» requieren, por derecho propio, una minuciosa documentación de calidad, además de un apoyo continuo de Investigación y Desarrollo en cuanto a su fabricación, caracterización y control.

La «similitud» no puede establecerse sólo en base a datos analíticos, debido a su complejidad y porque hay factores que afectan a la eficacia y/o seguridad, que no se pueden detectar analíticamente.

En suma, es esencial una rigurosa prueba de eficacia y seguridad clínica que incluya estudios clínicos diseñados adecuadamente y controlados bajo condiciones definidas que no se pueden inferir de datos derivados del mercado.

Para estos productos, Europa usa el término oficial de «Productos Medicinales Biológicos Similares» que se abrevia como *productos biosimilares*. En EE.UU., se denominan «Productos Biológicos de Continuación» (follow-on). Se suelen denominar abreviadamente como «Proteínas de Continuación». En este contexto, no debe ser usada la palabra «genérico», pues los productos medicinales biológicos no pueden ser evaluados o regulados como los medicamentos genéricos (34).

8.2. La Farmacogenómica (35, 36)

Es interesante señalar cómo el análisis genético contribuye a elegir fármacos a la medida de los pacientes. Se trata de la *Farmacogenómica*, que permite predecir la respuesta a un medicamento, prescribir el fárma-

co más apropiado, preciso y eficaz, que genere la menor cantidad de efectos secundarios posibles, que favorezca la adhesión de la persona y que, además, permita acortar el periodo de tratamiento. Es quizás el escenario ideal para médicos y pacientes. Esto es una realidad que ya está muy próxima, gracias a la Farmacogenómica. Esta última constituye un método simple que, a través del estudio de una muestra de sangre de los pacientes y, de acuerdo al tipo de genes o su secuencia, ayuda a escoger el fármaco más adecuado.

Ya existe en el mercado un «kit» de análisis que permite saber cómo un individuo metaboliza un medicamento en algunos tipos de enfermedades, lo cual ayuda a graduar su medicación. Así se puede definir mejor el uso de los fármacos para enfermedades como la diabetes, el cáncer de mama y de colon, al igual que enfermedades autoinmunes y la depresión. (El costo en Europa de un «kit», que mide dos tipos de genes asociados al cáncer de mama y de colon, es de 600 euros).

La Farmacogenómica es hoy un campo emergente en Psiquiatría Biológica y se está avanzando en trabajos muy sustanciales, especialmente para conocer la etiología de algunas enfermedades. Un ejemplo es la molécula antidepresiva *milnazipran*. Actualmente, se busca identificar sustancias genéticas asociadas a trastornos depresivos. Los estudios con antidepresivos apuntan a identificar algunos marcadores, en especial los relacionados con el sistema serotoninérgico, que serían útiles para predecir la respuesta a algunos tipos de fármacos por parte de trastornos de personalidad asociados a impulsividad.

En resumen, el denominado «diagnóstico genético», facilitado por la biotecnología a través de los llamados «chips de ADN», ha dado paso a un futuro de enormes implicaciones éticas y clínicas pues, al poder determinar mutaciones específicas de nuestro genoma, permite saber si nuestra salud se verá o no directamente afectada a corto o largo plazo. Igualmente pueden hacer variar la respuesta específica de nuestro organismo a un fármaco específico y también facilitar la prevención de enfermedades así como recetar, cuando corresponda, el medicamento y la dosis más adecuada al paciente: una medicina personalizada, a la medida, gracias a esta verdadera «cédula de identidad genética» que proporciona la farmacogenómica. El problema que podría surgir es usar este «carné genético» con fines de discriminación de las personas y que la ética debiera evitar y la Bioinformática, resolver.

Recientemente, se está estudiando experimentalmente el empleo de estructuras nanométricas, construidas con materiales inorgánicos, en el diagnóstico y terapia. Las nanopartículas podrían liberar el fármaco en el sitio deseado, evitando los efectos secundarios perjudiciales de los fármacos drásticos (37).

9. EL MEDICAMENTO Y EL FARMACÉUTICO ANTE LA CIENCIA Y LA CULTURA: LAS EXIGENCIAS ÉTICAS DE UNA PROFESIÓN

«La preocupación por el hombre y su destino ha de presidir toda iniciativa científica y técnica. Nunca olvidéis esto, en medio de vuestros diagramas y ecuaciones»

ALBERT EINSTEIN

La importancia de los medicamentos para aliviar el sufrimiento y conservar la vida del ser humano está fuertemente apoyada por los dos puntos de vista que conforman, hoy en día, la base conjunta de la biología humana y de la medicina: el mecanicista-tecnomorfo de Descartes y el biológico-evolutivo adaptacionista de Darwin. Ambos fueron ratificados, tanto en su importancia como en el suministro de nuevas posibilidades de conocimiento, gracias a la revolución genética-molecular que tuvo lugar en la segunda mitad del s. XX. Esto representó el encuentro muy esperado de la biología y la medicina, marcado por un acercamiento creciente que lo precedió a lo largo de los siglos anteriores.

Podemos referirnos a los genes como las centrales de información de las células. En ellas se utiliza la información para realizar todos los procesos del organismo. Ante este nuevo punto de vista en biología, se ha modificado nuestra imagen del cuerpo bajo la mirada cada vez más profunda de la ciencia, que ha transformado la biología y la medicina. Las universidades y otros centros de investigación dedicados a la bioquímica, la biología molecular, la genética molecular y la medicina molecular, investigan lo que realmente ocurre en el cuerpo cuando está sano y lo que funciona mal cuando se enferma, haciendo que este «hombre molecular» esté accesible para un examen profundo de parte de los técnicos desde el punto de vista biológico-molecular. En base a este conocimiento profundo, se crean nuevos medicamentos para restaurar el equilibrio biológico del paciente. Pero un buen

médico y un buen farmacéutico no analizarán en primer lugar los genes del paciente, sino que se ocuparán más bien de la persona en su conjunto. Hay muchos procesos psicológicos implicados en la enfermedad, que es necesario abordar, como lo hemos explicado al referirnos al efecto placebo.

Desde otra perspectiva, hay que considerar que los medicamentos intervienen en el tratamiento de las consecuencias manifestadas por muchas enfermedades hereditarias, pero cuya corrección está también siendo explorada y estamos ya *ad portas* de la reparación de los errores moleculares que constituyen el origen último de dichas enfermedades, mediante la manipulación de los genes.

Si hay una lógica e incluso una moral de la evolución, sólo un planteamiento ético podría decidir a los investigadores a continuar siguiéndolas. Porque estamos genéticamente determinados, la ciencia nos deja frente a nosotros mismos. Como lo dice Y. Christen, «entre la angustia de cometer un gran error y la esperanza de construir nuestro porvenir, nos parecemos a niños que se preguntaran si se atreven o no a entrar en la gruta del tesoro. Instante terrible, soberbio instante. ¿Nos atreveremos?» (38).

Para un diagnóstico y un tratamiento adecuados de la evolución de los fármacos, es necesaria la interpretación científica, técnica, educativa, sociológica, económica, etc. de la profesión farmacéutica.

Pero la universidad y la profesión son, principalmente, como lo fueron hacia el final del medioevo en que se consolidaron, el estudio de ideas sobre el mundo y la humanidad. Somos, indudablemente, nuestras ideas; son ellas las que dan la dimensión del hombre en cada época, las que constituyen la medida de nuestro humanismo, de vivir en plenitud esas ideas. Ortega y Gasset se refería a este proceso o «**cultura**» como «el conjunto de ideas vivas que cada tiempo posee y de las cuales el tiempo vive» (39). La verdad y la ciencia del hombre son hijas del tiempo, un saber relacionado con la historia.

Al moverse el hombre por el camino de la ciencia, no persigue la modificación utilitaria del mundo, sino el conocimiento de él, la racionalidad de lo que el mundo es; al científico puro lo mueve un amor de intelección, no de dominio. Lo que impulsa al hombre por el camino del arte y del humanismo es un amor de perfección, tratando de imitar o recrear lo que en el mundo ve. Por último, la técnica, en cambio, sí es expresión de dominio (40).

Pocas carreras son tan polifacéticas como la de Farmacia debido, en gran medida, al complejo universo de los medicamentos, su relación con las enfermedades, el sufrimiento del hombre y su circunstancia histórica, plasmados a través del Arte, el desarrollo evolutivo del conocimiento científico y los relatos humanistas de la literatura. Situaciones todas que interesan para el desarrollo y cultura de la farmacia.

Citaré, como ejemplo, un caso que viene a cuento y que aún recuerdo. Su inicio se remonta a varios siglos atrás: comenzó siendo un descubrimiento por un grupo de arqueólogos, en un viejo monasterio, de una poción y en las cercanías los restos de un tubérculo que terminó siendo una promesa para elaborar un medicamento destinado a hacer bajar de peso.

Arqueólogos e historiadores británicos descubrieron en un monasterio del siglo XII en el sur de Edimburgo, Escocia, que los monjes agustinos del monasterio y hospital de Soutra Aisle habían creado, hace unos 850 años, una poción natural en base a plantas que los monjes utilizaban para reducir el apetito y poder ayunar sin sentir hambre durante semanas y hasta durante meses. Después de meses de excavaciones identificaron, muy cerca del monasterio, los restos de pequeños tubérculos pertenecientes al *Lathyrus linifolius*, planta de sabor amargo, que eran masticados para olvidarse de comer y beber y que eran los que daban vida a la poción. Se están analizando los componentes químicos de los tubérculos y de la poción en los laboratorios de una empresa de productos naturales, con el fin de elaborar un producto medicinal para tratar la obesidad.

Otro ejemplo extraído de la cultura universal, relacionado con los fármacos, es el que nos presenta el Hamlet de Shakespeare, en que se narra el envenenamiento del Rey de Dinamarca (padre de Hamlet) con el zumo de beleño utilizado, ya en esa época, por sus propiedades anticolinérgicas y otras y también como veneno. Claudio, su hermano, le instiló el zumo en el oído durante el sueño y encubrió el crimen atribuyendo la muerte del Rey a una mordedura de serpiente. De esta manera, él se convirtió en rey y se casó con Gertrudis, su cuñada viuda.

El beleño es una solanácea que contiene *escopolamina*, alcaloide anticolinérgico que deprime el Sistema Nervioso Central y que es utilizado para el mareo y como antiemético, sedante en obstetricia y ciclopléjico y midriático en oftalmología. Desde mucho tiempo, llamó la atención esta vía de envenenamiento sistémico, utilizada en ese tiempo, partiendo del oído. La hipótesis moderna que surgió es que el zumo

de beleño, instilado en el oído, llegó a la garganta del padre de Hamlet y, de ahí, al torrente circulatorio. Los historiadores de la época dan testimonio de que, en el s. XVII, eran frecuentes las enfermedades del oído y, sin duda, también la perforación del tímpano. Shakespeare, al hacer ese relato, se adelantó tácitamente al descubrimiento de la circulación mayor de la sangre, 25 años antes de que W. Harvey publicara «De motu cordis», enlazando la ciencia, la literatura y la historia. Es importante recalcar que el biofísico argentino Basilio Kotzias demostró el año pasado, en forma experimental, la factibilidad de esta vía de envenenamiento.

En relación a la técnica, se han sustituido muchos fármacos ordinarios con los nuevos productos obtenidos gracias a la técnica de empalme génico: la insulina humana obtenida mediante la ingeniería genética ha servido para atender a 3-4 millones de estadounidenses que sufren de diabetes liberándolos del uso de insulina de vacas y cerdos; la eritropoyetina producida por Amgen ha aliviado a 200.000 personas que se someten a diálisis renal; el activador tisular del plasminógeno (tPA) de Genentech disuelve los coágulos sanguíneos, etc. (41).

No podría la Farmacia ser ajena a esta básica y general ordenación de las actividades del hombre ante la realidad del mundo y ante su propia realidad. Desde el momento en que el hombre puso su voluntad para ayudar a un semejante enfermo, fin y destino último de la acción del medicamento, la Farmacia ha venido siendo afán de dominio de la enfermedad, amor de intelección o de saber más y amor de perfección o de restauración de la integridad humana herida en lo físico y en lo espiritual. (42). Los testimonios sobre la enfermedad y las ciencias biofarmacéuticas, a través del Arte, constituyen una clara expresión de ese amor de perfección (18).

9.1. La ética del medicamento

Lo que se entrega en una farmacia no es un producto corriente ni un bien homologable a bienes externos comunes, adquiribles en un centro comercial.

El medicamento es un producto ético que lleva en sí un valor agregado, el saber profesional, el consejo ético y científico. Los valores no son cosas y la ética del farmacéutico no es un ética puramente indivi-

dual, sino una ética de estar en común, de una relación de persona a persona. Esa pérdida de valores, que parece pasar a ser natural, es lo que debemos rescatar en estos tiempos de postmodernismo mercantilista, fascinado por la reducción de costos y la eficiencia por encima de la eficacia, una verdadera religión, a cuyo ídolo, el mercado, hasta se le ofrecen sacrificios humanos al forzarnos hacia un sistema en que no todos los pacientes que lo requieren son atendidos personalmente por un profesional farmacéutico.

Ya son muchos los países en que nuestros profesionales han aceptado o permitido la reducción materialista de nuestro más apreciado valor profesional, al olvidarnos de la persona en nuestra relación con ella. Nos hemos dejado arrastrar por una sociedad que olvidó su esencia metafísica al «cosificar «los valores sustrayéndoles su sentido moral y trascendente. Todo individuo es expresión de una comunidad metafísicamente trascendente, no de una sociedad anónima, como muchos desearían.

Como bien lo expresa el eticista F. Lolas, «por no ser cosa sino proceso, la salud no puede ser ofrecida como comodidad comprable, vendible o hipotecable. Es calidad de vida, y una vida sana es una vida calificada por un bien-estar que es silencio del cuerpo como plenitud de las esperanzas, contentamiento en la acción. Esta cualidad, evaluada en cada individuo, es la calidad de su vida» (43).

«La farmacia ¿una tienda más entre las tiendas? ¡cuánta gente que pasa a nuestro lado por la calle y en la que es posible reconocer más que una mediana cultura, ni siquiera concibe al farmacéutico preparando las especialidades medicinales magistrales, y que cree que su profesionalidad se encierra en un círculo de tres o cuatro metros de radio, cuyo centro es la caja registradora» (10). Afortunadamente, en países como España, la farmacia aún está en manos de un farmacéutico, es el propietario y no un asalariado bajo la tuición de un comerciante; es un profesional libre con auténtica vocación de servicio.

La ética, como disciplina orientadora y reflexiva, ha venido ocupando creciente importancia en los últimos años, particularmente en el campo de las profesiones de la salud (bioética). Nos hemos ido dando cuenta, ante el avasallador desarrollo de la ciencia y la tecnología, de que el conocimiento y la pericia deben ir de la mano de la ética, es decir, de *aquel modo de proceder en consonancia con el bien de conciencia y las*

obligaciones impuestas por la sociedad. La sociedad, en general, y nuestra profesión, en particular, están tomando conciencia de que el ejercicio profesional que no va acompañado de una conducta moralmente adecuada es ciego y dañino y que además, por otra parte, no tiene sentido tratar de establecer una conducta o ética profesional sin tener un conocimiento eficiente de las actividades que se desea normar.

La dimensión ética del medicamento y de la profesión farmacéutica debe venir determinada en todos sus actos en razón de su finalidad: fomentar, preservar (proteger) y recuperar la salud humana, la salud animal y el medio ambiente. En suma, promover la salud del individuo como parte integral de su dignidad y el bien común de la sociedad, en conformidad con su conciencia y los fundamentos de la Ética (22).

A través del inicio y el ascenso de la civilización y la contribución de los farmacéuticos de ayer y de hoy mediante los medicamentos, nuestra vida ha sido menos vulnerable y doliente que la de la antigüedad. Pero no hemos terminado la tarea. La solidaridad económica y social, la libertad y la educación constituyen la base de la salud pública. Sin ellas y sin los medicamentos, los esfuerzos no tendrán éxito. Nos asisten la fe y la esperanza de que el amor a la profesión farmacéutica nos encuentren dispuestos a seguir siendo instrumentos para alcanzar una medicina basada en medicamentos cada vez más eficaces y al alcance de todos los que los necesitan.

Si bien la historia late en periodos mayores que el corazón humano, este último logrará reducir la distancia porque le asisten la fe y la esperanza, junto con la caridad, que han sido suscitadas por el fármaco desde la Grecia Clásica hasta los umbrales del presente siglo.

El medicamento posee las dos dimensiones en las que ha de progresar y persistir: el tiempo y la acción. La profesión farmacéutica debe considerar ambas dimensiones si desea seguir siendo una esperanza hecha realidad al servicio del hombre.

10. AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a su esposa, la Dra. Amalia Muñoz de la Peña B., su valiosa e importante colaboración en la revisión y edición del presente trabajo.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) LAÍN ENTRALGO, P. (1982): «*Historia de la Medicina*». Salvat Editores S. A. Barcelona.
- (2) SIGERIST, H. E. (1946): «*Civilización y enfermedad*». Fondo de Cultura Económica S. A., México.
- (3) LYONS, A. S. AND PETRUCCELLI, R. J. (1987): «*Medicine. An illustrated history*». H. N. Abrams inc., New York.
- (4) PÉREZ TAMAYO, R. (1988): «*El concepto de enfermedad*». Fondo de Cultura Económica, México.
- (5) ARANA, J. (1986): «*La Nueva Frontera del Medicamento*». Inst. de Ciencias del Hombre, Madrid.
- (6) NERUDA, P. (1999): «*Antología fundamental*», 6ª Ed., Pehuén Editores, Santiago de Chile.
- (7) SAPAG-HAGAR, M. (2006): «*La evolución y el ascenso bioquímico-molecular del hombre: del Big Bang a la conciencia valórica*». An. R. Acad. Nac. Farm., 72: 235-281.
- (8) LAÍN ENTRALGO, P. (1986). «*Medicamentos y Salud: realidades y mitos*», en *La Nueva Frontera del Medicamento*, Inst. Ciencias del Hombre, Madrid.
- (9) *Vocabulario Científico y Técnico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* (1996), Editorial Espasa Calpe, Madrid.
- (10) SELLÉS, E. (1970): «*El alma de la Farmacia*», Sesión Inaugural del Curso 1970, Real Academia de Farmacia de España, Madrid.
- (11) SAPAG-HAGAR, M. (2003): «*La unidad bioquímica del hombre. De lo molecular a lo cultural*». Editorial Universitaria, Santiago de Chile.
- (12) SCHRÖDINGER, E. (1985): «*¿Qué es la vida?*», Hispamerica Ediciones Argentina, S.A., Buenos Aires.
- (13) SOLS, A. (1978): *Información terapéutica de la Seguridad Social*, Madrid, 2(8): 137.
- (14) CAGLIANO, S. Y LIBERATI, A. (2001): «*Los medicamentos*». Acento Editorial, Madrid.
- (15) LOLAS, F. (2001): «*Aspectos bioéticos de la decisión terapéutica*». Boletín Científico Asoc. Chilena de Seguridad, Año 3, N° 5-6, Junio-Dic. pp 41-46.
- (16) PLATÓN (1996): «*Diálogos*». 24ª edición, Editorial Porrúa, México.
- (17) LAÍN ENTRALGO, P. (1988): «*Lucha contra la enfermedad y lucha por la salud*», en «*La lucha*».

- (18) SAPAG-HAGAR, M. (2002): «*La enfermedad y las Ciencias Biofarmacéuticas en el Arte*» Anal. Real Acad. Farm. 68: 51-79.
- (19) EDITORIAL (2006): «*Control de las prescripciones*», MAPFRE Medicina 17(2): 79-80.
- (20) REVISTA CIENTÍFICA-PHOTOMEDICINE (2000). Inglaterra.
- (21) SAPAG-HAGAR, M. (2000): «*Quo Vadis Pharmacia? :caminos de ética, educación y ciencia*», Pharmakon (Revista Oficial Col. QF de Chile), Abril pp. 21-33.
- (22) SAPAG-HAGAR, M. (1997): «*El farmacéutico y la ética: al encuentro de una conciencia*», An. Acad. Cs. Farmaceut. De Chile, 1, 94-118.
- (23) SPILKER, B. Y CUATRECASA, P. (1992): «*La Industria Farmacéutica Una visión interior*», J. R. Prous, S.A., Barcelona.
- (24) CADÓRNIGA, R. (1993): «*El universo del medicamento*» An. Real Acad. Farm. 59: 5-73.
- (25) BEGLEY, S. (2004): Diario El Mercurio (Santiago de Chile), 13 de Enero, p. 39, (texto transcrito de The Wall Street Journal).
- (26) HODGMAN, CH. (2001): Drug Discovery Today 6 (24): 1256-1258.
- (27) AUGEN, J. (2002): «*The evolving role of information technology in the drug discovery*». Drug Discovery Today 7 (5): 315-323.
- (28) BORMAN, S. (1999): «*African AIDS tragedy: Patent rights versus human rights*». Science, July 26.
- (29) UTRERA, F. Y LISSAVETZKY, J. (2002): «*Acceso a los medicamentos y propiedad intelectual*», Eidon, Junio/Septiembre N° 10, 20-31.
- (30) BOLETÍN CORREO DE LA ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD (AIS) N° 48, Diciembre 1999.
- (31) WADE, N. (2003): «*El ADN cambió al mundo, ¿y ahora qué viene?*». Diario El Mercurio, 6 de marzo (publicado en The New York Times).
- (32) WALTER, L. C. ET AL. (2006): «*Inducible proteopathies*», Trends in Neurosciences 29: 438-443.
- (33) RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M. AND FLOWER, R. J. (2007): «*Rang and Dale's Pharmacology*», 6th Edition, 2007, Churchill Livingstone Elsevier Ltd., UK.
- (34) *Información sobre biofármacos proporcionada por el Sr. Antonio Morris de GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda.*, que agradece el autor.
- (35) MURRAY, R.K. ET AL. (2003): «*Harper' illustrated biochemistry*», 22th Ed., Mc Grow-Hill Companies, Inc., New York.
- (36) «*Genome: Unlocking Biology's Storehouse*», (2001): Science 294 (5540), Oct. 5th. (Varios artículos).

- (37) ALIVISATOS, A. P. (2001): «*Nanotécnica en medicina*». Investigación y Ciencia, Nov., pp. 63-69.
- (38) CHRISTEN, Y. (1989), «*El hombre biocultural. De la molécula a la civilización*». Ediciones Cátedra, Madrid.
- (39) ORTEGA Y GASSET, J. (1961): «*El Espectador*». Biblioteca Nueva, 3ª Ed., Madrid.
- (40) LAÍN ENTRALGO, P. (1986): «*Ciencia, Técnica y Medicina*». Alianza Editorial, Madrid.
- (41) RIFKING, J. (1999): «*El siglo de la biotecnología*». Editorial Crítica, Barcelona.
- (42) SAPAG-HAGAR, M. (1996): «*Ciencia, Técnica y Humanismo: Reflexiones Farmacéuticas*». Farmacia Sudamericana, 3 (2): 7-12.
- (43) LOLAS, F. (1995): «*Ensayo sobre Ciencia y Sociedad*». Estudio Sigma, S.A., Buenos Aires.



Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

Farmaindustria

Laboratorios Janssen-Cilag
Alcaliber S. A.
Almirall, S.A.
Bristol-Myers Squibb, S.L.
Grupo Ferrer Internacional
Laboratorios Esteve
Laboratorios MSD
Laboratorios Rovi
Novartis Farmacéutica
Tedec-Mejji Farma S.A.
Sanofi-Aventis
Laboratorios Menarini

Aragofar

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante,
Badajoz, Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real,
Girona, Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife,
Tarragona, Toledo y Zaragoza.

