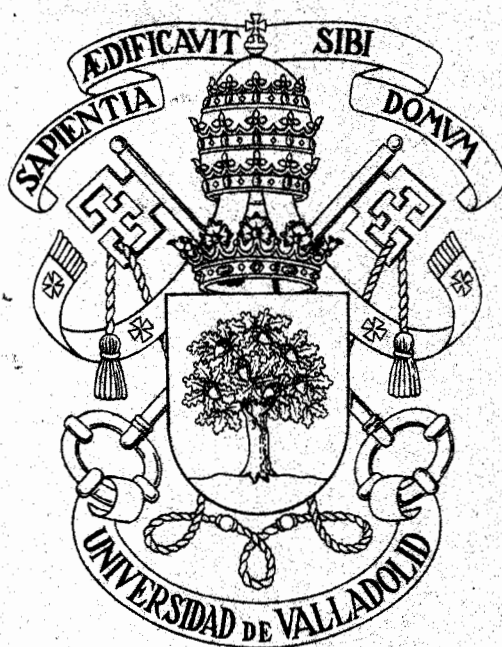


UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



**SOCIOLOGÍA DEL MEDICAMENTO:  
FACTORES QUE INFLUYEN  
EN SU GÉNESIS, PRESCRIPCIÓN  
Y CONSUMO**

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2000-2001

**ALFONSO VELASCO MARTÍN**

MDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

# **SOCIOLOGÍA DEL MEDICAMENTO: FACTORES QUE INFLUYEN EN SU GÉNESIS, PRESCRIPCIÓN Y CONSUMO**

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2000-2001

R.A. 26.049

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**SOCIOLOGÍA DEL MEDICAMENTO:  
FACTORES QUE INFLUYEN  
EN SU GÉNESIS, PRESCRIPCIÓN  
Y CONSUMO**

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2000-2001

**ALFONSO VELASCO MARTÍN**

CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

**VALLADOLID  
2000**



Diseño cubierta: J. M. Báez Mezquita y Santiago Bellido Blanco

Imprime: Gráf. A. Martín, S. L.  
Paraíso, 8. Valladolid

I.S.B.N.: 84-8448-009-7  
Depósito Legal: VA. 191.-2000



*A la memoria de mi hermano Dr. José Luis Velasco Martín  
(1945-1995, q.e.p.d.). Consejero Técnico de la Subdirección  
General de Biotecnología del Ministerio de Industria y Energía  
que dedicó los mejores años de su vida al Plan de Fomento  
de la Investigación en la Industria Farmacéutica.*

**Magfco. y Excmo. Sr. Rector,  
Excmas. e Ilmas. Autoridades,  
Profesores,  
Personal de Administración y Servicios,  
Alumnos,  
Señoras y Señores:**

Cuando a finales de octubre de 1999 el Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid me comunicó que tenía que pronunciar la Lección Inaugural del curso académico 2000-2001, recordé que dos antecesores míos en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid habían desempeñado este mismo cometido. Don Mariano de Monserrat Abad y Maciá que ocupó la Cátedra de Farmacología de nuestra Universidad entre 1906 y 1931 y en la solemne apertura del curso 1923-1924 pronunció el Discurso titulado: «Introducción al Estudio de los venenos mentales» y Don Perfecto Diego García de Jalón y Huetto que ocupó la Cátedra de Farmacología entre 1964-1971, fue el primer Catedrático de Farmacología de esta Universidad adscrito al Régimen de Dedicación exclusiva, ocupó el cargo de Vicerrector de esta Institución entre 1965-1971 y dotó al Departamento de Farmacología de los medios materiales y humanos que permitieron su despegue a nivel internacional con publicaciones en revistas extranjeras de reconocido prestigio. El Doctor García de Jalón en la solemne apertura del curso 1967-68 expuso el tema: «Consideraciones entre las reacciones biológicas y el futuro evolutivo del saber humano». La vida y la obra científica de estos dos ilustres profesores ha sido analizada por Doña María Asunción Gómez Muñoz en su tesis doctoral titulada: «Historia de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid: Período 1906-1979», leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid el día 15 de diciembre de 1997.

El tema que voy a desarrollar «Sociología del Medicamento: Factores que influyen en su génesis, prescripción y consumo» ha adquirido gran preponderancia en los últimos años. Con independencia de la riqueza de un país, los recursos sanitarios son siempre limitados, por lo que es necesario gastarlos de la mejor forma posible. La farmacoeconomía es la descripción y análisis de los costes del tratamiento con fármacos a los sistemas de salud y a la sociedad. En realidad el término

engloba todas aquellas áreas que consideran los aspectos económicos de los medicamentos; impacto en la sociedad; en la industria farmacéutica, en las oficinas de farmacia, en los presupuestos nacionales, etc. Voy a tratar cuestiones tan básicas como el uso racional del medicamento que consiste en que cada paciente tome en el momento oportuno, durante el período de tiempo necesario, en la dosis y forma farmacéutica adecuadas, el medicamento que más conviene a su situación clínica, al menor coste posible para él y para la comunidad. Como decía G. Dukes (Coordinador de la Oficina Regional Europea de la O.M.S.) en 1989 «el uso racional del medicamento es un ideal que descansa en la prescripción racional y ésta se alcanza cuando un médico bien informado, utilizando su mejor criterio, le pauta a su paciente en la forma adecuada y por el período de tiempo adecuada, un medicamento bien seleccionado».

Desde que entré como Alumno Interno por oposición en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en 1962, me he dedicado fundamentalmente a la Farmacología Básica, pero no he descuidado otras facetas de la Farmacología como el «Consumo y la actitud hacia el medicamento en distintas colectividades» y ciertos aspectos de la «Farmacoeconomía», habiendo dirigido seis tesis doctorales, publicado algunos trabajos científicos, uno de ellos en *PharmacoEconomics* en 1996, e impartido cursos y seminarios relacionados con estos temas. Por eso creo que puedo tratar esta cuestión con una cierta autoridad y espero que las reflexiones que voy a someter a su consideración durante los próximos veinticinco minutos, les sean de alguna utilidad.

No me queda más que agradecer al Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Valladolid el que edite esta obra con el esmero y profesionalidad habituales y la ponga a disposición de la Comunidad Universitaria. Finalmente quiero pedir al lector que juzgue esta obra con benevolencia, porque como dice Cervantes en la segunda parte del Quijote (capítulos III y LIX) «No hay libro tan malo que no tenga alguna cosa buena».

Mojados (Valladolid) 16 de diciembre de 1999

## INTRODUCCIÓN

**L**a Farmacología (del griego *pharmakon* = medicamento, *logos* = estudio o tratado) es el estudio de los medicamentos. Un medicamento o fármaco es una sustancia química que interacciona con sistemas biológicos modificando su comportamiento, sea esta modificación favorable o desfavorable para el material viviente, sea éste de origen animal o vegetal. Si la acción es desfavorable se habla de toxicología y la acción de la sustancia química se dice que es nociva. Este concepto de farmacología es demasiado amplio para el médico y los demás profesionales sanitarios, a los que sólo interesan aquellos fármacos que son útiles en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas. El estudio de la farmacología de estas sustancias se puede limitar para el profesional sanitario a aquellos aspectos que proporcionan la base racional para su uso clínico. También interesan al médico aquellos productos químicos que aunque no se utilizan en terapéutica, pueden ser responsables de intoxicación doméstica, ambiental o industrial, porque es muy importante reconocer, prevenir y tratar tales intoxicaciones.

La Farmacología es una ciencia fundamentalmente descriptiva que utiliza la observación y la experimentación para analizar la acción de las sustancias químicas sobre la materia viva; recurre a las técnicas habituales de la física, química y fisiología, careciendo de metodología propia. Tiene puntos de contacto con la biofísica, bioquímica, fisiología, psicología y sociología; como ciencia biológica que es, sus avances dependen de los de las matemáticas, física y química. Es ciencia a caballo entre las disciplinas básicas y clínicas, estableciendo una buena correlación entre ambas. En Farmacología se emplea el método experimental que es un método hipotético-deductivo, cuyas etapas se resumen a continuación: a) se constata un hecho, b) a propósito de este hecho surge una idea, c) a la vista de esta idea se razona, se imagina y se instituye una experiencia, d) de esta experiencia surgen nuevos fenómenos que es necesario observar e interpretar, y así sucesivamente. La mente del experimentador se encuentra siempre entre dos observaciones, una que sirve de punto de partida al razonamiento y otra que sirve de conclusión. El experimentador que vea confirmada su idea por la experiencia debe dudar y exigir una contraprueba que juzga si hay relación causa-efecto y elimina el nefasto principio «post hoc, ergo propter hoc» que tanto daño ha hecho en Terapéutica.



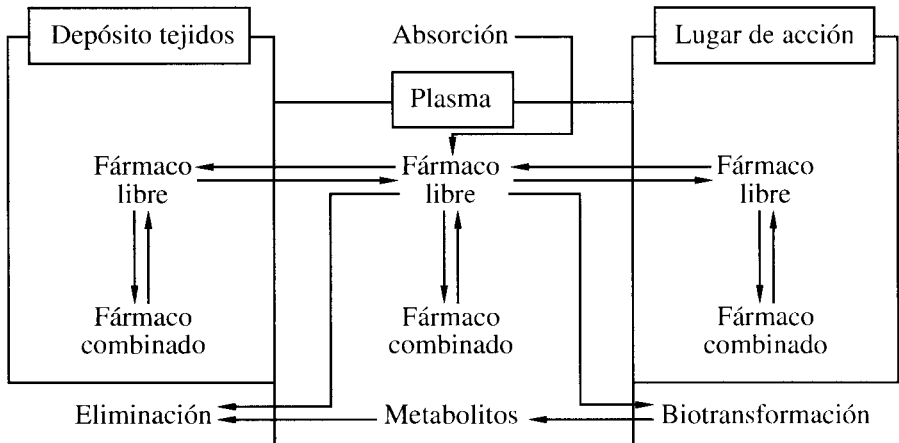
Los fármacos actúan sobre la materia viva de dos formas: específica y no específica. Para explicar la primera posibilidad se recurre a la teoría de receptores formulada por Langley en 1878 (*J. Physiol.*, 1: 339), que estudió el mutuo antagonismo entre las acciones de la atropina y la pilocarpina y concluyó que... «hay alguna sustancia receptora con la que ambas, atropina y pilocarpina, son capaces de formar compuestos... de acuerdo con alguna ley que tenga en cuenta su masa relativa y su afinidad química por la sustancia...». Este concepto fue aplicado por Ehrlich (1913) a la quimioterapia y afirmó «*Corpora non agunt nisi fixata*». Los fármacos que actúan de forma no específica, no presentan relación estructura-actividad y su actividad biológica es función de su potencial químico o actividad termodinámica (Principio de Ferguson, *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 127: 387, 1939). Por este mecanismo actúan fármacos como el dimetilsulfóxido, anestésicos generales, antisépticos, etc.

La secuencia de fenómenos que conduce a una acción farmacológica se representa en la figura 1.

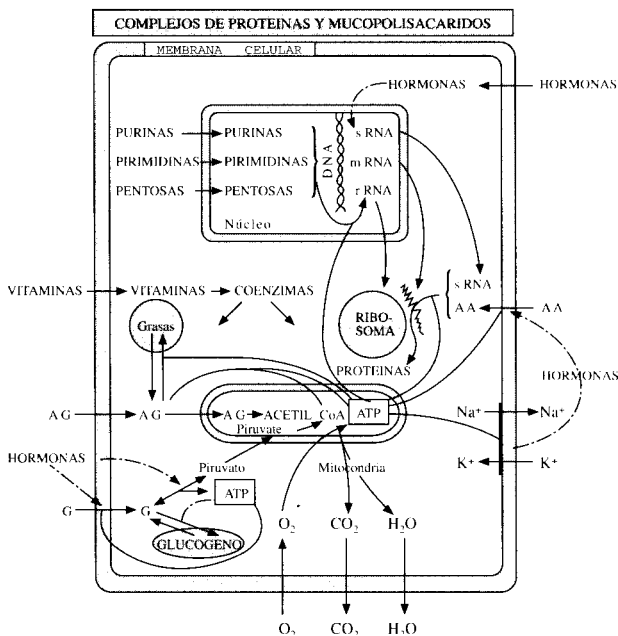
En la figura 2 tomada del clásico tratado de Bioquímica de Cantarow y Schepartz (1969) se representa una célula animal típica con membrana, núcleo y, para simplificar, una sola partícula ribosómica y otra mitocondrial. La célula no existe aislada, está rodeada por el líquido extracelular y el tejido conectivo rico en fibras y glúcidos. La membrana es lipoproteica. Llegan a la célula glucosa, ácidos grasos, iones y aminoácidos que penetran en ella por un mecanismo de difusión pasiva, difusión facilitada o transporte activo. La fuente de energía principal de la célula es la oxidación de la glucosa y ácidos grasos a dióxido de carbono y agua en las mitocondrias. Esta energía se almacena en forma de adenosin trifosfato (ATP) que se utiliza en los fenómenos transporte activo, trabajo mecánico (contracción muscular), trabajo químico de síntesis (polisacáridos, proteínas, triglicéridos, ácidos nucleicos, etc.).

Las potencialidades bioquímicas de la célula están regidas por su composición genética cifrada en el ácido deoxirribonucleico (DNA) del núcleo que rige la síntesis del ácido ribonucleico (RNA) mensajero, ribosomal y de transferencia; los cuales a su vez intervienen en la biosíntesis proteica (dogma fundamental de la biología molecular: «El DNA fabrica RNA y el RNA ordena proteínas»), pero a nivel de los ribosomas no sólo se sintetizan proteínas estructurales, sino también proteínas catalizadoras con misiones reguladoras que comparten también con las hormonas. Estas influyen en los mecanismos de transporte y genéticos anteriormente mencionados.

La Farmacología estudia las modificaciones que los fármacos producen sobre estos procesos tan sumariamente expuestos. Existen fármacos que inhiben la replicación del DNA (mitomicina), transcripción del DNA (actinomicina D y rifamicinas), traducción del mensaje genético (puromicina, cloranfenicol, tetraciclinas), inhibidores de la respiración celular (quinidina, anestésicos generales, hipnóticos), desacoplantes de la fosforilación oxidativa (salicilatos, barbitúricos, dinitrofenol), modificadores de los procesos de transporte activo (glucósidos cardiacos), modifi-



**Fig. 1.** Esquema de absorción, circulación y distribución de los fármacos, tóxicos o xenobióticos.



**Fig. 2.** Prototipo de célula animal: AA = aminoácidos; Acetil CoA = Acetil Coenzima A; ATP = Adenosín trifosfato; DNA = Acido desoxirribonucleico; AG = Acidos grasos; G = Glucosa; RNA = Acido ribonucleico (RNAs = ácido ribonucleico soluble o de transferencia, RNAm = ácido ribonucleico mensajero, RNAr = ácido ribonucleico ribosómico).

cadores de la permeabilidad de membrana (activadores y bloqueantes de los canales iónicos), inhibidores enzimáticos (fisostigmina, acetazolamida), etc.

Es muy importante el estudio científico de los fármacos en el hombre (Farmacología clínica) utilizando métodos estadísticos y la técnica doble ciego a fin de evitar el «post ergo propter hoc» al que me he referido en un párrafo anterior.

Se denomina acción farmacológica la modificación que produce una sustancia de las funciones del organismo.

Las acciones farmacológicas de los medicamentos fueron sistematizadas por Schmiedeberg (1838-1921) en su clásico tratado de Farmacología (Grundriss der Arzneimittellehre, 1883). Tiene que tenerse en cuenta un principio fundamental: «las modificaciones que imprimen los fármacos en los organismos vivos son de carácter cuantitativo y no cualitativo» o sea dicho de otra forma «los fármacos no crean nunca acciones fisiológicas nuevas, se limitan a modificarlas incrementándolas o disminuyéndolas»; este es uno de los pocos dogmas de la Farmacología. Los medicamentos tampoco restauran la integridad de la células lesionadas por la enfermedad; así por ejemplo, los antiácidos, los anticolinérgicos y los antihistamínicos  $H_2$  no curan la úlcera gastroduodenal, pero al neutralizar el ácido clorhídrico gástrico o disminuir su secreción facilitan la cicatrización de la úlcera. El efecto o respuesta de un fármaco es una manifestación de la acción de la sustancia que puede apreciarse con los sentidos del observador o mediante aparatos.

Las acciones farmacológicas fundamentales de los medicamentos son las siguientes:

**Estimulación.**—Se define como el incremento de la actividad de células especializadas; por ejemplo la cafeína estimula la actividad del Sistema Nervioso Central y la anfetamina estimula la actividad del centro respiratorio inhibido por los depresores centrales. La estimulación repetida conduce al agotamiento y a la depresión, recuérdese la muerte de Simpson en la vuelta ciclista a Francia el 13 de julio de 1967 escalando el Mont Ventoux después de haber tomado anfetamina.

**Depresión** es la disminución de la actividad funcional de células especializadas, por ejemplo los hipnóticos y los anestésicos son depresores del Sistema Nervioso Central. Hay que considerar la importancia de la «pseudoexcitación» que producen ciertos fármacos como el etanol y los anestésicos generales inhalatorios que inducen una «inhibición de inhibiciones» de acuerdo con la ley de Hughlings-Jackson de la parálisis descendente, a medida que se deprimen centros superiores se liberan los inferiores como puede comprobarse en las fases iniciales de la intoxicación etílica aguda.

**Irritación** es una estimulación intensa que va seguida de lesión anatómica y se ejerce sobre estructuras y funciones no especializadas. Tiene gran importancia en Dermatología. La irritación excesiva conduce a la necrosis y a la desintegración. La

acción contraria es la «demulcente o protectora» (pomadas, glicerina), también muy importante en terapéutica dermatológica.

Reemplazo o sustitución es el empleo de fármacos para el tratamiento de enfermedades carenciales o debidas a una insuficiencia endocrina, por ejemplo la utilización de la insulina en la diabetes mellitus o el empleo de la vitamina B<sub>12</sub> en la anemia perniciosa.

La acción antiinfecciosa o quimioterápica tiene lugar cuando el organismo humano ha sido invadido por un parásito siendo importante disponer de sustancias que maten o inhiban el desarrollo del agente invasor (poder etiotropo) sin afectar al huésped; el cociente entre poder etiotropo/poder organotropo (efecto sobre el huésped) se denomina índice quimioterápico que debe ser lo más elevado posible.

Las aplicaciones de los conocimientos farmacológicos son obvias, el uso de fármacos ayuda:

En el diagnóstico de las enfermedades usando las sustancias químicas en las pruebas funcionales.

En la prevención de las enfermedades (antisépticos, vitaminas, vacunas, etc.).

En el tratamiento radical de las enfermedades al suprimir o eliminar parásitos (quimioterápicos, antibióticos, etc.).

En el alivio de los síntomas de la enfermedad.

En agricultura para acelerar el crecimiento de las plantas y eliminar insectos y otras plagas vegetales.

Tiene la Farmacología importantes aspectos sociológicos (eutanasia, control de la fertilidad, modificación de la conducta humana, posibilidad ya entrevista por Aldous Huxley en su obra *Un mundo feliz*, toxicología ambiental, etc.).

Desde el punto de vista legal los conocimientos farmacológicos son aplicables en criminología (narcoanálisis basado en el proverbio «in vino veritas», ¿qué decir de farmacodependencia y de los aditivos alimenticios?).

Dentro del contexto general de la Sanidad, el Sector Farmacéutico es, de todos los sectores económicos, uno de los más estudiados, al que se le han dedicado un copioso número de tesis doctorales y artículos y sobre el que ejerce la Administración un mayor control. Se ocupa de las especialidades farmacéuticas o medicamentos, las cuales a su vez, generan en su entorno una amplia serie de actividades industriales y comerciales que comprenden desde la investigación fundamental hasta su destino que es la administración a los seres humanos, pasando por las fases de fabricación, control, distribución, comercialización y dispensación (Velasco, 1983).

La Ley del Medicamento define éste como toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en el hombre o en los animales que se presenta dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar de aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que puedan ser administradas a hombres o animales con cualquiera de estos fines aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988).

También define «sustancia medicinal» a toda materia, cualquiera que sea su origen –humano, animal, vegetal o químico– a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Recibe el nombre de «excipiente» aquella materia que incluida en las formas galénicas se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

Se llama «materia prima» a toda sustancia –activa o inactiva– empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso productivo.

Se designa con el nombre de «forma galénica» o bien forma farmacéutica la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento o especialidad farmacéutica. Un principio activo puede presentarse en diferentes formas galénicas, siendo siempre el mismo medicamento adaptado a diferentes vías de administración. «Especialidad farmacéutica» es el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado (autoridades sanitarias) otorgue autorización sanitaria e inscrita en el Registro de Especialidades Farmacéuticas con un número particular para cada forma farmacéutica y para cada dosificación distinta.

«Medicamento prefabricado» es el medicamento que no se ajusta a la definición de «especialidad farmacéutica» y que se comercializa en una forma farmacéutica que puede utilizarse sin necesidad de tratamiento industrial y que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el registro correspondiente.

«Fórmula magistral» es el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que debe incluir, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

«Preparado oficial» es aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en el Formulario Nacional.

«Producto en fase de investigación clínica» es aquel que se destina únicamente a ser investigado por expertos cualificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas, una vez que ha pasado por las correspondientes fases de estudios en animales y ha demostrado su seguridad y eficacia para poder ser aplicado a las personas.

Hasta aquí se han dado las definiciones referentes a los medicamentos y especialidades farmacéuticas tal y como vienen reseñadas en la Ley del Medicamento.

Pero la historia del medicamento, como tal, comienza en la llamada INVESTIGACION (Domínguez, 1985; Wardell y Sheck, 1983).

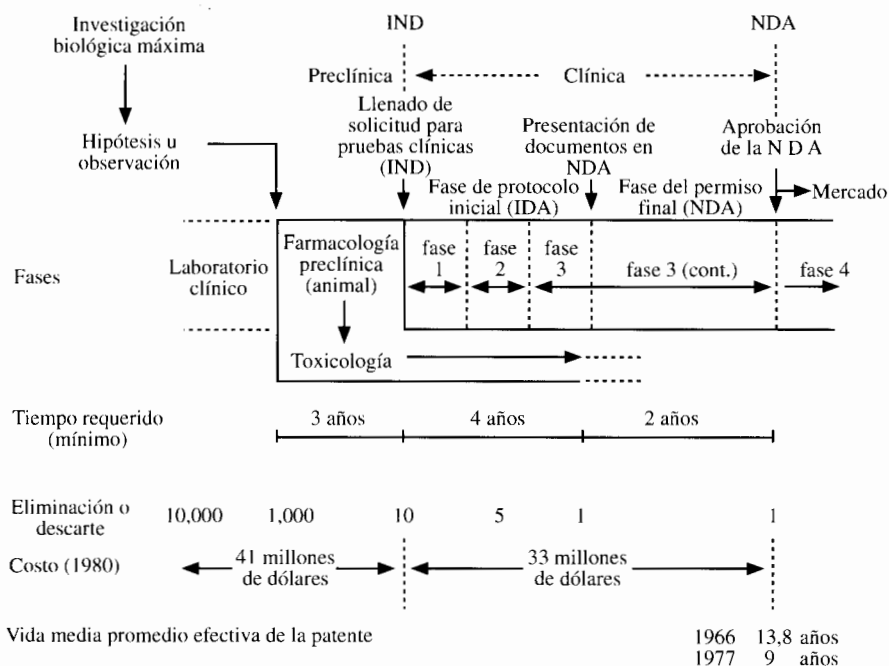
La investigación y desarrollo de un nuevo fármaco es una tarea dura y que se extiende a lo largo de una serie de años, como mínimo unos diez y que cuesta una gran cantidad de dinero, a finales de la década de 1980 unos 125 millones de dólares. En la figura 3 se representa el desarrollo de un nuevo medicamento y las interrelaciones de las fases de evolución, tiempo requerido, índice de eliminación o descarte de los compuestos evaluados, costo estimado y vida promedio de la patente.

Las fases de la investigación son las siguientes: Hipótesis de qué tipo de medicamento se va a buscar, con revisión de la bibliografía y patentes que haya sobre el tema, para ver qué tipo de sustancias hay similares, iguales o que estén directamente emparentadas con el objeto de la investigación.

Con la información anterior se pasa el período de *diseño molecular*, en el cual, sobre una estructura química se hacen diferentes simulaciones químicas, bien sobre el papel o mediante diseños por ordenador, para llegar a una serie de productos interrelacionados, que se pasan a la *fase de síntesis química*. En esta fase se pueden llegar a sintetizar de 300 a 500 moléculas diferentes, en series de productos que pasan al laboratorio, donde se van probando para comprobar si tienen o no actividad farmacológica, la esperada u otra distinta pero no menos interesante (Rodríguez-Villanueva, 1987).

Se ha calculado que para llegar a la obtención de una molécula activa hay que pasar por la batería de test unas 10.000 sustancias de las cuales escasamente una decena de ellas tienen actividad.

Los fármacos se introducen en terapéutica a través de una de las siguientes rutas: por casualidad o serendipia, por screening general, por extracción de principios activos a partir de fuentes naturales, por modificación o manipulación molecular de fármacos conocidos y, finalmente por síntesis planificada de compuestos químicos sobre bases racionales.



**Fig. 3.** Desarrollo de medicamentos en USA. Interrelaciones de las fases de evolución, tiempo requerido, índice de eliminación o descarte de los compuestos evaluados, coste estimado y vida promedio de la patente. En Europa Occidental los plazos son similares.

Serendibidad o serendipia son dos vocablos españoles que corresponden a la palabra inglesa «serendipity» acuñada por el escritor inglés Horace Walpole en el último tercio del siglo XVIII y derivado a su vez de una leyenda «Los tres príncipes de Serendib» o Seremdip, nombre antiguo de Ceilán o de Madagascar. Según cuenta la historia, los príncipes viajaron separadamente por el mundo realizando descubrimientos no buscados, pero valiosos y útiles, gracias a una combinación de suerte y sagacidad. Este término encuentra aplicación frecuente en la Ciencia, especialmente en los casos en el que el descubrimiento de un hecho o fenómeno debe atribuirse a las circunstancias que rodearon a los mismos, junto con condiciones particulares de la persona que ha realizado tal descubrimiento. Sirvan de ejemplo entre otros muchos el descubrimiento del yodo por Courtois de 1811. Bernardo Courtois, antes ayudante en el laboratorio de Thenard, era a la sazón un fabricante de barrillas y salitres artificiales de París y por casualidad al verter ácido sulfúrico en lejíjas obtenidas con cenizas de unas algas marinas (sargazos), observó unos vapores violáceos que se condensaban en pequeñas laminillas de brillo metálico. Así se descubrió el yodo, o mejor dicho el yodo le descubrió a él, debido a sus mediocres descubrimientos científicos. Aunque algunas voces han salido en su defensa, es cierto que si no descubre el yodo, no se vería citado en parte alguna. Sus posteriores estudios sobre el opio no le condujeron a nada útil. El famoso descubrimiento de Fleming

que condujo a la penicilina es un ejemplo muy semejante. Hay otros ejemplos interesantes en Farmacología como el descubrimiento de factor relajante de origen endotelial por Furchgott que dio lugar en última instancia a la comercialización del sildenafil o Viagra, la introducción de la imipramina como antidepresivo pensando que se trataba de un neuroléptico, o el caso del ketotifeno, producto derivado del antiserotonínico pizotifeno, que tiene la propiedad de inhibir la degranulación de los mastocitos siendo muy eficaz en la profilaxis de los ataques de asma bronquial.

El screening general consiste en someter cualquier sustancia química asequible a diversos ensayos biológicos con la esperanza de que de algunos pueda deducirse cierta actividad útil. Como método esencialmente empírico, esta forma de descubrir nuevos fármacos no es muy rentable. Una variante del método consiste en el screening general dirigido racionalmente como el empleado en la Segunda Guerra Mundial para descubrir nuevos antipalúdicos. Otro ejemplo lo constituye la búsqueda de antibióticos a partir de los microorganismos del suelo que dio lugar al descubrimiento de más de tres mil antibióticos y de entre ellos seis o siete docenas se emplean en medicina y en agricultura. Un tercer ejemplo de pruebas al azar dirigidas racionalmente consiste en el aislamiento e identificación de metabolitos de los fármacos, por ejemplo la acetanilida se transforma en paracetamol que es analgésico y antitérmico.

La extracción de fármacos a partir de fuentes naturales como plantas u órganos animales es un procedimiento que ha proporcionado medicamentos muy útiles como la morfina, quinina, cocaína, glucósidos cardiacos, antibióticos, etc., pero en general la medicina popular no es una guía segura para la búsqueda de nuevos fármacos, a pesar del extraordinario desarrollo de la moderna fitoquímica.

El método más rentable es la modificación o manipulación molecular que proporciona una mayor probabilidad de encontrar propiedades parecidas a las del prototipo, patrón o fármaco cabeza de serie, con notable ahorro de tiempo y dinero y que ayuda a establecer la relación estructura-actividad. Los dos métodos de variación más empleados son la «disociación o disyunción molecular», consistente en la síntesis y ensayo sistemático de análogos estructurales cada vez más simples que el compuesto original, por ejemplo la estructura de la meperidina es mucho más sencilla que la de la morfina, y el proceso inverso denominado «asociación molecular» consistente en la síntesis y evaluación de análogos cada vez más complejos que el prototipo, por ejemplo la succinildicolina es un dímero de la acetilcolina. El diseño por modulación se rige por principios bastante bien conocidos: series homólogas, ciclación, bioisosterismo, vinilografía, etc. Sin embargo este procedimiento tiene el grave inconveniente de conducir a la introducción en terapéutica de los denominados fármacos «me-too» (yo también) que muchas veces no constituyen ninguna novedad terapéutica.

Una práctica común en la búsqueda de nuevos fármacos consiste en explorar los efectos secundarios de los fármacos conocidos mediante modificaciones moleculares adecuadas. La exploración de la acción antidepresiva de la isoniacida que se emplea como antituberculoso condujo a los inhibidores hidracínicos e hidracídicos



de la monoamino oxidasa. El efecto sedante central de la prometacina dio origen a la clorpromacina y otras fenotiacinas neurolépticas. De las sulfonamidas antibacterianas han surgido muchos medicamentos nuevos: diuréticos como la acetazolamida y las tiacidas, uricoeliminadores como el probenecid, antidiabéticos orales como las sulfonilureas, antileproso como las sulfonas, etc.

La «síntesis planificada racionalmente» es el sueño dorado de los químicos farmacéuticos y de los farmacólogos, pero las posibilidades de alcanzar este objetivo son muy remotas, porque todavía no se conocen bien los mecanismos enzimáticos de acción a nivel molecular y submolecular y los parámetros físico-químicos relacionados con la actividad de los fármacos. No obstante pueden destacarse algunos fármacos obtenidos mediante este sistema: la metildopa, la pralidoxima regeneradora de la acetilcolinesterasa, el alopurinol inhibidor de la xantina-oxidasa, la tranilcipromina inhibidora de monoamino-oxidasa, el metotrexato inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, los agentes alquilantes, el dimercaprol, el captopril, el enalapril (estas dos últimas sustancias inhibidoras de la peptidil-dipeptidasa o enzima de conversión), la eflornitina o alfa difluormetilornitina inhibidor de la ornitindecarboxilasa que bloquea la síntesis de poliaminas como la putrescina, necesarias para los parásitos y células tumorales; finalmente es necesario destacar la introducción de la moclobemida inhibidor reversible de monoamino-oxidasa (isoenzima A) y del colecoxib y rofecoxib inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa de tipo-2 a punto de comercializarse en España como antiinflamatorios.

Cuando se ha comprobado la actividad de una molécula se procede a realizar los *estudios de toxicidad*, en principio aguda, y posteriormente subcrónica y crónica; (estas experiencias se realizan sobre animales). Las experiencias de toxicidad crónica se deben efectuar sobre, al menos, tres especies diferentes de animales, una de ellas roedores, otra perros y la tercera puede ser otra especie animal en función del efecto terapéutico buscado. La Tabla I detalla las pruebas de seguridad que tienen que realizarse en los animales de experimentación.

TABLA I. PRUEBAS DE SEGURIDAD

PRUEBA	ENFOQUE	COMENTARIO
Toxicidad aguda . . . . .	Dosis aguda para matar el 50% de la población de animales (LD <sub>50</sub> ; mg/kg). Usualmente dos especies, dos vías de administración.	Índice terapéutico calculado (LD <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> )
Toxicidad subaguda . . . . .	Tres dosis, dos especies son necesarios hasta 6 meses antes del curso clínico. Mientras mayor sea la duración del uso clínico esperado, más larga ser la prueba subaguda.	Química clínica, síntomas y signos, estudios de autopsia, hematología, histología, microscopía electrónica.

Toxicidad crónica . . . . .	Uno o dos años. Se requiere cuando la intención es usar el medicamento durante períodos prolongados en el hombre. Por lo general son simultáneas con las primeras fases del ensayo clínico.	Las pruebas subaguda y crónica tienen por objeto demostrar qué órganos son susceptibles a la toxicidad del medicamento. Pruebas iguales a las indicaciones para la toxicidad subaguda.
Efectos sobre reproducción	Efecto sobre la conducta de apareamiento de animales, reproducción, alumbramiento, progenie, defectos de nacimiento.	Exámenes de fertilidad, teratología, efectos perinatales, postnatales, lactancia.
Potencial carcinogénico . .	Dos años, dos especies. Se requiere cuando se intenta usar el agente en seres humanos durante períodos prolongados.	Hematología, histología, estudios de autopsia.
Potencial mutagénico . . . .	Determinar los efectos del medicamento sobre la estructura génica de bacterias o células de mamíferos en cultivo.	Interés creciente en este problema.

Cuando estas fases han sido superadas, se procede a la llamada *investigación preclínica* que realiza estudios de farmacocinética, farmacodinamia, mutagénesis, carcinogénesis y el desarrollo galénico adecuado para que el principio activo ejerza la acción para la cual ha sido diseñado y destinado de la mejor forma. La figura 4 resume la información preclínica necesaria antes de realizar estudios en seres humanos. La Tabla II enumera algunas pruebas típicas que intervienen en la valoración de un medicamento.

**TABLA II. PRUEBAS TÍPICAS QUE INTERVIENEN EN LA VALORACIÓN DE UN MEDICAMENTO**

1. FARMACOLOGÍA

- Hemodinámica cardiovascular
- Electrocardiografía
- Función respiratoria
- Función gastrointestinal
- Función renal
- Acción sobre el Sistema Nervioso Central
- Interacción de fármacos
- Función de glándulas endocrinas

## 2. METABOLISMO FARMACOLÓGICO

Farmacocinética  
Distribución hística  
Identificación y perfil de los metabolitos  
Inducción o inhibición enzimáticas  
Unión a las proteínas plasmáticas  
Transferencia placentaria

## 3. MECANISMO DE ACCIÓN

Acción molecular  
Interacción con receptores  
Acción en modelos experimentales de enfermedad

Cumplimentadas estas fases se pasa a la fase de *experimentación clínica* o «Ensayo clínico», definido en la Ley del Medicamento como:

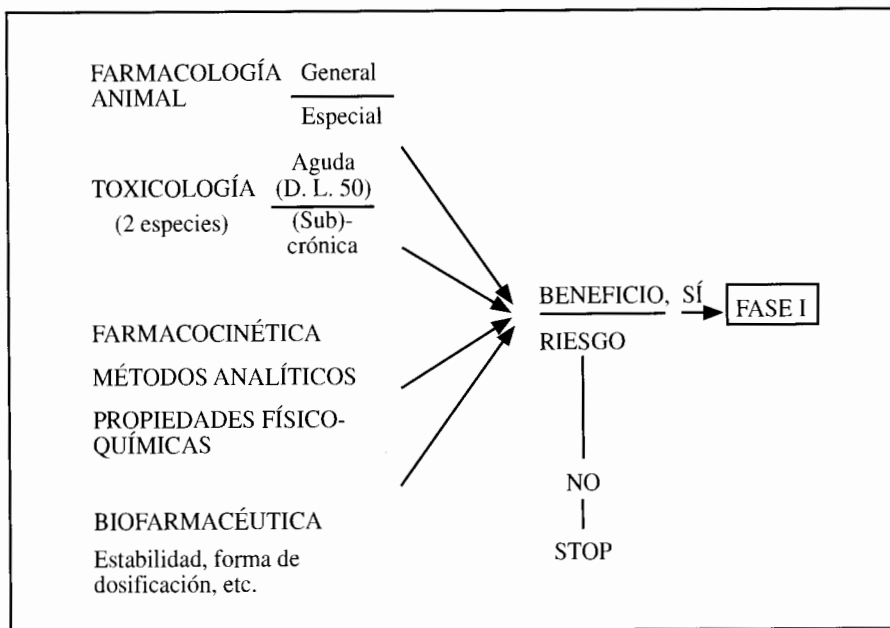
«Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una aplicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

La única herramienta válida que existe para evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco o producto sanitario durante el proceso de desarrollo es el ensayo clínico. Las etapas de desarrollo clínico de un fármaco también aplicables a los productos sanitarios, se establecen convencionalmente en cuatro fases:

Fase I: Que se realiza sobre voluntarios sanos. Está constituida por estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en un número pequeño de voluntarios sanos (frecuentemente varones estudiantes) o en algunos casos en pacientes, y orientan la pauta de administración más adecuada para seguir con el desarrollo clínico del producto. Se trata de estudios de dosis única, que requieren la aprobación del Comité ético, valoran las respuestas inmediatas del nuevo fármaco, ya que normalmente no es posible llevar estudios a largo plazo en estos voluntarios.

Fase II: Que se realiza sobre enfermos controlados y escogidos estudiados intensamente de manera abierta e incontrolada, son utilizados para observar si los efectos farmacológicos deseados son conseguidos en estados patológicos y se ensaya normalmente en un ambiente hospitalario.



**Fig. 4.** Información preclínica necesaria antes de iniciar los estudios en el hombre.

Fase III: Que se realiza sobre enfermos frente a placebos, otros fármacos de similar acción y se debe efectuar de forma ciega para no inducir a resultados falsos o influenciados.

Fase IV: Son estudios que se realizan con un medicamento después de su comercialización; estos ensayos podrían ser similares a los descritos en las fases anteriores si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas. En un cierto sentido esta última fase cubre toda la vida del fármaco y trata de responder a algunas de estas preguntas: ¿Altera algunos de los procesos subyacentes de la enfermedad?, ¿Por qué no responden algunos pacientes?, ¿Cuál es el potencial del fármaco por el mal uso o abuso?, ¿Existen interacciones del fármaco clínicamente relevantes?, ¿Existen reacciones adversas importantes poco frecuentes?, ¿Hay alguna indicación nueva?

En la Tabla III se resumen las distintas fases del ensayo clínico.

Para la realización de las fases clínicas, cualquiera de ellas, se requiere previa autorización de las autoridades y ajustarse a unos protocolos de ensayo clínico que están legislados.

TABLA III. FASES DEL ENSAYO CLÍNICO DE UN FÁRMACO

DURACIÓN	FASES/CARACTERÍSTICAS
24-30 meses	<p><b>Fase I</b>                      Primera administración del fármaco en el hombre en un número reducido de voluntarios sanos.                      Objetivo: determinar la actividad biológica y el metabolismo en el hombre.                      Responsable: Farmacólogo clínico.</p>
12-24 meses	<p><b>Fase II</b>                      A) <i>Inicial</i>                      En un número reducido de enfermos muy seleccionados.                      Objetivo: Determinar posible uso terapéutico y rango de dosis.                      Responsable: Farmacólogo clínico.                      Estudios de toxicidad crónica y reproducción.                      Fertilidad, carcinogénesis en animales.</p>
12-14 meses	<p>B) <i>Tardía</i>                      En un número mayor de enfermos seleccionados.                      Objetivo: Establecer la dosis óptima. Más datos sobre la actividad metabólica del fármaco.                      Responsable: Farmacólogo clínico.</p>
12-14 meses	<p><b>Fase III</b>  <i>Ensayo clínico</i>                      En un número amplio de enfermos.                      Objetivo: Determinar la seguridad y eficacia.                      Responsable: Farmacólogo clínico.</p>
12-36 meses	<p><b>Fase IV</b>                      A) <i>Distribución controlada del fármaco</i>                      En enfermos bajo supervisión médica.                      Objetivo: Efectos del fármaco en uso a mayor escala.                      Responsable: Médicos y hospitales seleccionados.</p>
Indefinida	<p>B) <i>Comercialización del fármaco</i>                      Pacientes en las condiciones normales de comercialización.                      Objetivo: Determinar patrones de utilización del fármaco y control de toxicidad y eficacia a largo plazo.                      Responsable: Médicos que lo deseen.</p>

Una vez superadas estas fases de la investigación es cuando se llega al registro farmacéutico del nuevo medicamento ante las autoridades sanitarias que es un requisito necesario para la puesta en el mercado de una especialidad farmacéutica en cualquier país del mundo.

El medicamento es un producto de la actividad industrial de un Sector Industrial fundamental en la economía de los países.

La razón, pues, de la existencia del medicamento y de su extraordinaria importancia es su propia finalidad, que no es otra que curar o prevenir las enfermedades.

Los medicamentos constituyen, por sí mismos, un bien de carácter sanitario y, a su alrededor, giran toda una serie de intereses económicos y sociales que es preciso contemplar y coordinar. Una importante singularidad es que a menudo el consumidor de medicamentos no es el enfermo, sino el médico que decide el tratamiento y escoge el medicamento para su paciente.

En la configuración más amplia de «producto farmacéutico» se han de tener en cuenta los siguientes aspectos que interesa resaltar:

- Son productos industriales.
- Son fruto de la investigación y desarrollo.
- Son factores esenciales para la salud.
- Representan un beneficio social.
- Están controlados administrativamente en todo el mundo.

Estos criterios determinan, de hecho, industrialmente hablando, la propia peculiaridad del Sector Farmacéutico que comprende dos subsectores muy diferenciados, ya que dentro de la producción de medicamentos hay que distinguir dos fases según el nivel tecnológico requerido;

- *La elaboración de principios activos*, basada en una moderna tecnología relacionada con la identificación, formulación, purificación y síntesis de nuevos fármacos.
- *La elaboración y preparación final de los productos farmacéuticos (especialidades)* en forma apta para ser dispensadas, lo que implica un nivel tecnológico competitivamente más bajo.

Esta división no es tan simple como se plantea en el esquema, puesto que muchas empresas e industrias del Sector combinan ambas actividades, lo que se llama empresas integradas, habiendo industrias del grupo primero que producen principios activos para su autoconsumo y no tienen representatividad en el comercio o mercado general de los mismos.

De ahí las dificultades que entraña el análisis sectorial en profundidad, puesto que siempre se vuelve sobre los temas estudiados por la mezcla que existe en el Sector y las diferenciaciones que no se pueden establecer de forma clara. La investigación es básica para el segundo subsector, pero se halla a caballo entre ambos, puesto que las posibles sustancias investigadas han de pasar, también, por procesos tecnológicos de fabricación para llegar a la posterior investigación profunda.

Pero en realidad el medicamento es una respuesta cultural más a la necesidad de eliminar la enfermedad y el dolor. La Sociedad ha respondido a esa necesidad primeramente a través del efecto mágicocurativo de elixires, piedras filosofales, el bálsamo de Fierabras, los molinillos tibetanos con oraciones grabadas que ejercen su efecto al hacerlos girar por los fieles, etc., esta idea aún subsiste y nos explica el auge ciertamente fugaz de sustancias tales como la jalea real o «el hongo» que mantienen su eficacia en la Medicina científica a través del efecto placebo (o nocebo).

El arte de curar está íntimamente relacionado con el medicamento:

«El Altísimo creó en la Tierra los remedios y el varón prudente no los desecha», dice la Biblia. La terapéutica moderna es enormemente eficaz y su actividad ha trascendido al conocimiento de las gentes. Se toma pues el medicamento con la seguridad de alcanzar la salud o un mayor bienestar. Dice Lain «No parece exagerado decir que en la solución inyectable o en la tableta se materializa y condensa una parte importante de la historia universal. Saberes empíricos, técnicos y científicos de la más diversa índole, directamente unas veces, como en el caso de la quina, la digital y la rauwolfia; indirectamente otras, a través de intuiciones y conceptos que siempre nos conducen hasta la ciencia griega, o acaso más allá, la historia y la prehistoria del fármaco más nuevo se pierden, como suele decirse, en la noche de los tiempos».

El medicamento transforma el espectro de la enfermedad y ha hecho desaparecer prácticamente la mortalidad e incluso la morbilidad por muchas infecciones; los 15 primeros años de la sulfamidoterapia ahorró millón y medio de vidas. La sífilis, la tosferina, difteria, el tracoma, la tuberculosis, la fiebre reumática han sido vencidas por los medicamentos. Ha acortado la duración de las hospitalizaciones. Así en tuberculosis en 1959 sólo los enfermos tenían 416 días de promedio de estancia sanatorial y en 1973 sólo 138 días. Lo mismo pasa en otros muchos procesos incluidos los mentales.

Se van a ir estudiando sucesivamente los distintos eslabones que influyen positiva o negativamente en la salud y el bienestar social como consecuencia del empleo de medicamentos (Domínguez Carmona, 1978).

## RESPUESTA ANTE LA ENFERMEDAD

**E**n el estudio de la enfermedad como ente sanitario y social hay que tener en cuenta la existencia de un lado de enfermos subclínicos, que los exámenes en salud deben descubrir y tratar, y de otro lado, los neurotizados que tienen necesidad de afectos, de dependencia, éxito o castigo. Los simuladores frente a los cuales la Medicina tienen una serie de actuaciones muy importantes.

Me voy a ocupar sólo del paciente que tiene síntomas de una enfermedad, especialmente el malestar, el dolor y la disfunción orgánica que le informan de una merma en la salud y que se traducen en preocupación y en casos extremos en angustia ante el cambio de rol, incluso la muerte que la enfermedad puede condicionarle. Parece que esta preocupación es propia del hombre sea cual fuere su cultura y situación socioeconómica, aún cuando la aceptación del estado de enfermo está relacionada con la personalidad del paciente y su cultura.

Ante la presencia de esta enfermedad, y de acuerdo con el grado de esta preocupación o angustia y con la cultura (ideas, prejuicios...) en la que el paciente está inmerso y el grupo al que pertenece, responde de modos diferentes: así, el campesino resiste más la enfermedad y se trata menos. La aceptación de la enfermedad y el modo de responder a ella tienen una importancia considerable.

Consideremos estos tres tipos de comportamiento:

1. El paciente no actúa.
2. Opta por la automedicación.
3. Recurre a la asistencia médica.

1. *El paciente no actúa*, se inhibe ante su enfermedad, bien por considerarla banal o indigna de prestarle atención, bien por miedo al daño, errores, etc., de la asistencia médica. Porque acepta la enfermedad por fatalismo o como castigo. Por prejuicio religioso considerando que si en su génesis han intervenido poderes sobrenaturales no debe contrariarse a estas potestades.



2. *La automedicación* es una parte de la sociología del medicamento. La persona que nota síntomas de una enfermedad puede decidir que su alteración no necesita del médico, sino que estima que puede bastarle el empleo de un determinado medicamento. Es pues una respuesta cultural ante el hecho de la pérdida de la salud y el comportamiento que determina ésta. Influye tanto por la intensidad y gravedad de los síntomas, la educación, la experiencia y conocimientos adquiridos de la persona en relación a aquellos, como por la cultura en relación con la enfermedad, la medicina naturalmente con el medicamento que tiene y el grupo social al que pertenece la persona. La neurotización individual y social se manifiesta en el abuso de medicamentos, especialmente psicotropos. El que toma estimulantes para neutralizar somníferos que tomó la noche anterior ha entrado en el círculo vicioso de la pastilla. Los analgésicos calmantes, etc., llenan los bolsos de las señoras y los bolsillos de los hombres, es la farmacomanía; por ejemplo, es frecuente la aspirinomanía en mujeres que incluso la toman para prevenir cefaleas, otras veces para reanimarse. No es pues normalmente un Índice de desconfianza hacia el médico. En ocasiones se debe a no desear que el médico conozca la enfermedad, caso por ejemplo, de las enfermedades venéreas o pudor ante el reconocimiento, aunque a veces refleja un rechazo al médico en cuanto a persona, profesional o a su actuación como por ejemplo, si tiene miedo a inyecciones o a que le obligue a dejar de fumar, beber, etc., o bien que le aconseje cambio de su trabajo, que la consulta sea cara, complicaciones de la asistencia como por ejemplo, la necesidad de alguna intervención quirúrgica, petición de análisis, etc. (Herxheimer, 1978).

Influye mucho en el consumo hasta el punto que, cuando en 1971 los países de la C.E.E. se inclinaban a disminuir la venta libre, los fabricantes alarmados se reunieron en Baden para tratar el problema. En el Reino Unido son muy dados al «do Yourself» pese a que tienen un Servicio Nacional de Salud de los mejores del mundo. El más importante de los medicamentos despachados sin receta ascendió en 1970 a 50 millones de libras, y en USA a 7.000 millones de dólares.

En las encuestas sobre automedicación, hay que tener en cuenta que no es igual automedicación que adquirir los medicamentos sin receta, ya puede estar siguiendo un tratamiento puesto por el médico anteriormente o haber perdido la receta, etc.

A la automedicación puede llegarse por rechazo de la Asistencia Médica, bien provocado por contactos anteriores o como consecuencia de una mala relación Médico-enfermo en el curso del proceso actual. El paciente usa la automedicación como complemento o sustitución de la atención médica.

En la automedicación el paciente está influido por:

a) Familiares, amigos, etc., es decir, por personas relacionadas con él, pero sin un conocimiento científico de la medicina, ni de la terapéutica.

El que se ha curado mientras empleaba un determinado medicamento atribuye a éste su curación, cosa posible, y les aconseja a sus amigos que piensa puedan

estar aquejados de un proceso semejante. Los grupos sociales en los que hay poca diversidad de profesiones tienden a recibir consejos de personas no calificadas especialmente. El grupo socio-cultural se refleja también en el tipo de medicamentos usados en la automedicación.

b) Autoexperiencia por el conocimiento a través de usos anteriores del producto con buen resultado.

c) La transmisión vertical, a través de generaciones de unas pautas de medicina tradicional, muchas veces natural, (extractos, jugos, raíces, miel, etc.). Se presenta fundamentalmente en personas para las cuales la Naturaleza es la panacea de todos los males del hombre y en comunidades donde la transmisión cultural es fuerte, como en: etnias, medio rural, familias, etc., donde pueden perpetuarse el conocimiento y empleo de ciertos remedios.

d) Por la propaganda considerando como tal a todo escrito, ilustración o contenido audiovisual (cintas magnéticas, discos, películas, murales, radio, televisión, etc.) dirigidos a aumentar el consumo de un medicamento y obtener beneficios. Es un factor importantísimo del consumo. La publicidad hace que la gente crea que conoce los medicamentos. Un medicamento desconocido es ineficaz socialmente; son muchas las vidas que se han perdido por este hecho. Debería estimularse la de los medicamentos preventivos inocuos. Pero al mismo tiempo al ser la publicidad un formidable método de promocionar un producto se puede caer en el error de querer imponerlo desfigurando la verdad. Una mentira sigue siéndolo aún impresa. Pero aún siendo verídica la propaganda de los medicamentos pueden ser contraproducente y hay que tratarla con gran atención y cuidado. Los pacientes neuróticos son los más afectados por la propaganda.

La importancia de la publicidad es tan grande que en los EE.UU. dedican a ella tres o cuatro veces más que el valor de lo invertido en la investigación. Los gastos de promoción, folletos, publicidad, etc., costaron al enfermo americano unos 1.200 millones de dólares en 1975, y en el conjunto de países desarrollados superó a los 3.000 millones de dólares en 1970. En España se sabe que supone al año bastantes miles de millones de pesetas.

De otro lado, la automedicación tiene estas consecuencias nocivas:

Yatrogenia. El profano sólo conoce, como mucho, el valor positivo del medicamento, pero no las contraindicaciones y la toxicidad, ni el modo correcto de usarlo. Puede ser muy importante. En USA, se calcula que mueren 100 personas al día por automedicación.

Es sintomática, y la enfermedad puede complicarse o bien modificarse en su clínica, haciendo más difícil el diagnóstico a cargo del médico o bien, se emplean dosis inadecuadas o duración indebida del tratamiento.

3. Puede ocasionar el retraso en un tratamiento etiológico.

Para poder obtener de la Automedicación el mejor resultado en Salud, se hace necesario regular estos aspectos:

1. Educación sanitaria de la población, en orden a conocer la trascendencia de la automedicación y sus riesgos, el tiempo de enfermedades, procesos que pueden tratarse ellos mismos y la vigilancia que deben efectuar continuamente.

2. Control de dispensación del medicamento, como se hace con las armas de fuego. La receta en sus diversas modalidades oficiales (receta para estupefacientes), implica que el médico ha estudiado al paciente y ha asumido la responsabilidad del tratamiento prescrito. Los medicamentos que deben prescribirse con la receta se llaman deontológicos, y constituyen el 90 por 100 de todos ellos. De venta libre pueden ser aquellos medicamentos que sean atóxicos, si es que existe alguno (Paracelso decía que todo es veneno, dependiendo de la dosis) sin contraindicaciones, de fácil uso y administración sencilla, con amplio margen de manejabilidad terapéutica, sin que enmascare la tos, enzimas digestivos, anticefaleas, etc.

Por ello, debe ser exigida la receta para los antibióticos, hormonas naturales y sintéticas, cardiotónicos, diuréticos, cornezuelo de centeno, prostigmina, psicotropos, adelgazantes, los que tengan menos de tres años de experiencia clínica, etc. Un caso especial es el de los anticonceptivos.

En Alemania Federal sólo se exige receta cuando el medicamento pueda poner en peligro de salud, directa o indirectamente. En los países escandinavos, sobre todo en Dinamarca se requiere receta, aunque desde 1975 se permite introducir medicamentos comprados en el extranjero con fines personales, incluso aquellos que están prohibidos en el país. En Inglaterra se exige receta para todos los medicamentos, incluida la aspirina. En 1970 se aconsejó que los miembros del «staff» de los Hospitales de la Seguridad Social deberían obtener los medicamentos necesarios para su tratamiento personal, del mismo modo que las demás personas para evitar el autodiagnóstico y la auto prescripción. En Suiza hay cinco categorías de medicamentos, de los que sólo dos pueden venderse en droguerías o en venta libre. En Francia hay también un concepto restrictivo.

La O.M. de 14 de agosto de 1965 («B.O.E.» del 28 de septiembre) y la Resolución de la Dirección General de Sanidad de 2 de noviembre de 1965 («B.O.E.» del 25 de noviembre), dio una lista de medicamentos para los que se exigía receta médica, en la que debe constar el número de colegiado y la fecha de expedición, cosa que suele omitirse, y por supuesto que no contengan algún producto estupefaciente.

La Subdirección General de Farmacia ha establecido en 1976 unos símbolos, que deben estar colocados en la parte superior de los envases, para simplificar la dispensación de los medicamentos:

– Círculo blanco, símbolo que abarca a los medicamentos que deben venderse con receta, con independencia de su composición.

– Círculo blanco, dividido por la mitad, medio círculo blanco y medio negro. Corresponde a los medicamentos que por tener características de psicotropo pueden actuar sobre el psiquismo y deben venderse también con receta.

– Círculo opaco, significa que el fármaco debe venderse también con receta, y se reserva a los estupefacientes, medicamentos peligrosos respecto a dependencia y toxicomanía.

3. Consulta al farmacéutico que es el «experto en medicamentos», que en los casos, y sólo en estos, en los que esté justificada la automedicación aconseje en la elección.

Este aspecto está influido por tres factores sociológicos importantes:

- a) Conocimientos técnicos del farmacéutico.
- b) Influencia que en él haya ejercido la propaganda.
- c) Afán de lucro que le incite, aún inconscientemente, a despachar el medicamento que más beneficio le procure, o el que tiene en existencia.

Ya sólo este papel esencial justificaría la titularidad farmacéutica de las Oficinas de Farmacia, y naturalmente, la presencia funcional ininterrumpida y no delegada del Farmacéutico en ella.

El farmacéutico es el último profesional de la salud con el que el paciente contacta antes de tomar el medicamento (en algunos casos el A.T.S. cuyo papel es también muy importante), y además el que lo dispensa. Por ello tiene un papel muy importante para evitar el hiperconsumo de medicamentos no prescritos. Su consejo en la automedicación debe ser muy cauto, teniendo en cuenta las indicaciones dichas anteriormente; el mancebo nunca debe intervenir por supuesto, en este campo. Su papel se amplifica cuando deba advertir algún posible error en la receta o en la prescripción, pues debe hacerlo con discreción y claridad, teniendo en cuenta que el médico es el principal medicamento, y que todo lo que él prescriba debe tener una acción de placebo. Por consiguiente, debe tener profundos conocimientos profesionales, y conocer las consecuencias técnicas y sociales de la automedicación. Los diversos Estados tienen para todo esto una legislación pertinente (Velasco, 1983; López del Carre y cols., 1987; Gaspar y Caro y col., 1987).

3. *Asistencia Médica.* Asumido por el paciente su rol de enfermo, puede solicitar la ayuda médica, conducta que es en general la más acertada. Esta se traduce primariamente, y de modo esencial, en la relación Médico-Enfermo, relación psicológica de una enorme importancia en el proceso curativo, pues de ella depende en la mayoría de los casos (en procesos crónicos) la mejoría o curación. Gracias a ella el médico interpreta correctamente lo que la enfermedad supone para el paciente. Una vez conseguidos estos datos y los de la exploración, el médico obtiene los elementos necesarios para luego inferir el diagnóstico, proceso básico en la ciencia de curar. Se confiere al medicamento su valor placebo, que colabora con el

farmacológico en sus efectos sobre el paciente, efecto tan importante que puede inducir desde la eidesis a la hipnosis.

No me puedo detener en los condicionamientos sociológicos que influyen en este acto médico. En él destacan los conocimientos teóricos y prácticos del médico, su personalidad, confianza del enfermo, tiempo dedicado a la consulta, etc. De acuerdo con esos parámetros podrá llegar a un diagnóstico, y en este caso, ser o no el del proceso que tiene el enfermo.

El siguiente paso es traducir el diagnóstico a tratamiento, de acuerdo con las peculiaridades del enfermo. En todo tratamiento debe ocupar un lugar muy destacado lo que los antiguos denominaban dieta, es decir, alimentación, hábitos (fumar, beber), vida sexual, ambiciones vitales, ejercicio, reposo, ocupación del ocio, etc. Hay que tener en cuenta aquello que Platón puso en boca de Sócrates: «No hay que irritar a las enfermedades con remedios cuando se ofrecen grandes riesgos, y si por administración de drogas se pone fin a la enfermedad antes del tiempo prescrito, de enfermedades leves nacen de ordinario enfermedades graves, y de enfermedades en escaso número, enfermedades más numerosas.

Sin embargo, e influenciados los dos miembros de la relación médico-enfermo por la presión que el medicamento les ejerce, apoyada por la gran eficacia de algunos de éstos y por la resistencia a un cambio de hábitos por parte del paciente, hoy día la indicación médica va dirigida al medicamento, con más riesgo para la Salud y con mucho mayor costo social.

En cierta ocasión Voltaire respondió a un joven que solicitaba su consejo para estudiar Medicina: «¿Qué se le ocurre a usted, insensato?, ¿Quiere introducir venenos que no conoce, en cuerpos que todavía conoce menos?».

En la decisión terapéutica influyen las motivaciones del médico que desde luego tiene como principal componente el deseo de curar a su enfermo, pero también puede jugar otras como el afán de lucro, o el deseo de quitarse al enfermo de encima, que se reflejará en solicitar exploraciones completamente innecesarias o en prescribirle una medicación anodina.

La gran actividad de los medicamentos modernos hace que la confianza del médico y también la del paciente se hayan dirigido más a esta última forma de tratamiento, olvidando a las otras, a nuestro juicio más importantes, y esto hace que el médico tenga tendencia a recetar. Se exige el medicamento como una estereotipia fijada, por ejemplo, de personas de prestigio, como los ídolos, superiores, mayores, etc. El enfermo se muestra además impaciente si la curación no aparece rápidamente. El médico debe tener en cuenta lo que Michel Bosquet escribía: «las tres cuartas partes de los pacientes que en las aglomeraciones de más de 100.000 habitantes acuden a la consulta no tienen una enfermedad definible: buscan verse reconfortados y aliviados en su angustia, su desdicha, sus dificultades para soportar las condiciones materiales, trabajo, vivienda, familia y morales (soledad, aburrimiento, falta de con-

tacto y comunicación con los otros) en que se desenvuelve su vida. Son personas que no pueden más».

En la indicación de un medicamento, el médico está influido, entre otros, por los siguientes parámetros:

3.1. Por los conocimientos farmacológicos y terapéuticos del médico. Hay grandes fallos en conocimientos farmacológicos del médico, agravados por el enorme cúmulo de datos que hay que saber sobre la eficacia, las indicaciones, las contraindicaciones, así como los factores que influyen en su acción, como la edad, gestación, estado del riñón, estómago, hígado, etc.

El conocimiento de los médicos sobre los antibióticos es malo. En USA un test elaborado por el Prof. Harold C. Neu, de la Columbia University College de Nueva York, demostró que la mitad de 4.513 médicos, que de modo voluntario se sometieron al test, sólo dieron un 68 por 100 de respuestas correctas, cuando lo deseable sería al menos el 80 por 100 (Laporte y col., 1976; Domínguez Carmona, 1978; Velasco, 1983).

3.2. Exigencia del enfermo para que el médico le prescriba medicamentos, incluso aún sin estar seguro de que el médico ha formado juicio sobre él, pero como tienen puesta su confianza mucho más en los fármacos que en el médico, éste está obligado a recetar más que a estudiar al paciente; un médico que no recetara ciertos medicamentos no tendría clientes, y aquí juega un papel la competencia profesional, si no receta antibióticos nuevos o productos caros decepciona a su cliente. Así, condicionado el médico, receta, y como la mayoría de los enfermos curan solos y en otros como la amplitud de las acciones terapéuticas es grande, se puede curar sin haber hecho un diagnóstico ni siquiera sindrómico.

El médico se ve abrumado por la demanda del paciente, que de modo tácito o expreso, le exige recetas abundantes de medicamentos caros. A veces no tiene tiempo de estudiar al enfermo, y por ello o por falta de preparación y autoconfianza actúa complacientemente y como hay varios síntomas, receta sintomáticamente para quitarse al enfermo de encima y receta varios medicamentos; es la polifarmacia. El médico hace así una terapéutica de complacencia que hace creer al enfermo que el médico conoce su enfermedad. Hay que tener en cuenta que el médico puede usar el medicamento sólo por su acción placebo, sobre todo en neuróticos, aunque tienen el inconveniente en estos casos, que contribuye a fijar la enfermedad en el paciente si el médico no sabe dirigir la «curación» de ese enfermo.

En ocasiones la enfermedad es menos peligrosa que el camino que el medicamento señala para la curación; supone el engaño de hacer creer al enfermo que está diagnosticado. Esto tiene el riesgo, aunque el medicamento sea inocuo, de dar una justificación a unos síntomas, es decir, de crear una enfermedad en el paciente que además pudiera quedar enmascarada en su clínica y evolucionar por una medicación inadecuada, reforzando la unión mágica que el enfermo establece con el medicamento. Creo que dos tercios de las prescripciones de antibióticos son al

menos innecesarias, y que el 60 por 100 de las recetas son inútiles o irreflexivas. El mal uso de aquéllos podría disminuirse mucho haciendo previamente un antibiograma y sabiendo interpretar sus resultados.

En todo esto influye muchísimo la formación del médico y su prestigio profesional, que hará por un lado que el enfermo tenga confianza en él y espere a que el diagnóstico esté establecido correctamente y aumenta la seguridad del médico en su actuación. El médico con categoría científica prescribe sólo lo necesario e ino-  
cuo, una vez establecida correctamente la prescripción. Los médicos con más autoridad y experiencia suelen recetar menos que los que tienen menos personalidad profesional. Pero con frecuencia el médico carece de información básica sobre todo en el variable campo de la farmacología y terapéutica, por lo cual queda incapacitado para resistir la presión del enfermo y recetar por complacencia, cuya institucionalización es un hecho entre nosotros y en otros países. Es raro atender a un enfermo sin recetarle «algo». Los organismos asistenciales con prestigio, como son los Hospitales, deben educar al público en este campo. Lo que se prescribe en el Hospital tiene tendencia a perpetuarse como tratamiento del enfermo, pues los médicos de cabecera suelen continuar con las mismas prescripciones, y el paciente desea en general seguir tomando los mismos medicamentos. De ahí el interés de una buena formación farmacológica de los médicos del Hospital y de la existencia de un Servicio de Farmacología Clínica en ellos.

3.3. Elección del medicamento. Una vez decidido a emplear medicamentos surge el problema, la elección de los mismos. En esto va a estar también condicionado por el conocimiento del nombre y composición y propiedades de las especialidades. Esto plantea otro problema con muchas facetas, destacando las siguientes: número de especialidades, el problema de la publicidad dirigida al médico, etc. (Arranz, 1979; Alonso, 1989; De la Fuente, 1986; Rodríguez, 1988; Alberti, 1987; Alloza, 1985; Farmaindustria, 1988; Laporte y Tognoni, 1983; Valle, 1990).

3.4. Consumo de medicamentos. La adquisición del medicamento nos conduce a un importantísimo aspecto sociológico del medicamento que es el consumo del mismo que repercute socialmente por el conjunto de sus efectos sobre los pacientes de modo que podríamos establecer un índice de consumo medicamentoso que sería un parámetro importante de la «contaminación medicamentosa» de la población y de otro lado por su costo. Es un importante parámetro epidemiológico en el que se refleja no sólo la morbilidad sino una gran cantidad de factores socio-culturales. Es enorme, se estima un consumo mundial de 20 millones de píldoras diarias, o sea, más de media pastilla diaria por persona.

El consumo de medicamentos debería ser una consecuencia de la morbilidad manifiesta (especialmente de los procesos crónicos) y de la descubierta por los exámenes en salud y por tanto dependerá de la organización asistencial y de los medios puestos en ellas y de la composición de la población.

El consumo de medicamentos puede evaluarse por el balance a nivel nacional de la producción, importación, y exportación, o por los datos de mayoris-

tas o farmacias: Se expresa en unidades monetarias o peso, en UI., en cantidad de productos o de presentaciones dando los resultados por persona, por usuario potencial, por razón de edad, sexo, status, etc., o por enfermo (caso por ejemplo de los hospitales) (Ministerio de Sanidad, 1980, 1982, 1988).

El empleo de la dosis media diaria permite evaluar el número de personas que han consumido un medicamento dado, pero hay que tener en cuenta que pueden variar en las distintas enfermedades y también con el tiempo, como pasó con la penicilina que al comienzo de su introducción en el mercado suponía unas ciento cincuenta mil unidades y actualmente se usan millones.

El cálculo por envases o por unidades de condicionamiento pueden variar con el país o con el transcurrir del tiempo. En Bélgica se consumen 20 envases al año, en Italia 23, en Alemania y Francia 24. La razón de que en Bélgica se consuman menos se debe a que los envases son aunque más caros mayores, de modo que el consumo medio es semejante en los cuatro países. En cuanto al precio no corresponde siempre al real. Debería indicarse en función del PVP sin impuestos sobre todo para establecer comparaciones internacionales. También en este caso habría que tener en cuenta si son vendidos en farmacias, con más gastos o en otros comercios. Dividiendo el valor de lo consumido por el precio medio de la unidad, puede evaluarse el número de unidades empleadas (García Iniesta, 1988-1985; García, 1989).

Nuestro grupo (Muñoz y col., 1991, 1998; Cortejoso y col., 1994; Recio y col., 1996; Velasco y col., 1997) ha publicado varios trabajos encuadrados dentro de los denominados estudios de utilización de medicamentos (E.U.M.), realizados en la Zona Básica de Salud Rural de Portillo (Valladolid), Clínica Universitaria de Navarra y en el Consultorio urbano de Gamazo en Valladolid. Se ha observado un bajo consumo de medicamentos en los tres medios analizados, siendo mayor en el ámbito hospitalario (2,17 medicamentos por encuestado en el mes previo a la entrevista) que en atención primaria (1,47 en Valladolid ciudad y 1,71 en el centro de salud rural). Vista la prescripción en su conjunto, los grupos globalmente más consumidos son los fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central (40,1%), Aparato cardiovascular (38,6%), Aparato digestivo y metabolismo (30,3%), Aparato respiratorio (16,4%), Aparato locomotor (13,7%) y Terapia antiinfecciosa por vía sistémica 10,2%). La prescripción en el medio urbano obtiene unos porcentajes mejores de calidad que la obtenida en la zona rural teniendo en cuenta criterios como uso de monocomponentes, medicamentos esenciales de la O.M.S., valor intrínseco elevado, alto grado potencial de uso y medicación óptima.

En relación con los medicamentos el enfermo tiene dos alternativas.

a) Una, la de no tomarlo. El enfermo puede rechazar el medicamento de modo consciente si estima que el médico no le ha interpretado correctamente; sería un rechazo del médico más bien que del medicamento. En este aspecto el médico también debe explicar claramente y con tiempo lo que espera del medicamento para que el enfermo lo acepte, y muy especialmente el tiempo en que espera se presente la mejoría.



En otros aspectos no lo toma por miedo a los efectos tóxicos. Es lo que expresa esa conocida frase de «voy al médico porque tiene que vivir, compro el medicamento porque el farmacéutico tiene que vivir y no lo tomo porque tengo que vivir yo también». También por prejuicios culturales o religiosos (testigos de Jehová por ejemplo).

Más frecuente es una negación de su estado de enfermedad; suprime los aspectos circunstanciales del estar enfermo, como es el tomar un medicamento, o bien el no desear curarse para conseguir beneficios secundarios (afectivos o económicos) del estar enfermo. A veces lo toma, tal vez forzado, pero lo devuelve por vómitos provocados o espontáneos. Esta faceta psicológica es importantísima y el médico debe conocerla.

El rechazo puede no ser absoluto y revelarse en tomar el medicamento en menor cantidad o ritmo. El olvido de efectuar alguna toma puede tener este origen o bien ser debido a que el médico no insistió en la importancia de seguir la prescripción correctamente y así por comodidad no lo toma en forma indicada, por ejemplo, deja de tomar la dosis nocturna, o bien, toma sólo algunos de los medicamentos recetados.

La organolepsia, que tiene también efecto placebo o nocebo, no debe infravalorarse, pues va a influir mucho en la utilización del medicamento e incluso puede causar una sobredosificación o una administración continuada como por ejemplo, lo tienen los analgésicos y laxantes infantiles de sabor dulce.

En el medio rural o con poca cultura los medicamentos sofisticados, tales como inyectables impresionan como de más efecto. Los supositorios son mal acogidos salvo tal vez para niños (está lejos del lugar donde actúan, por ejemplo, para curar la tos).

En ocasiones no se utiliza porque se desconoce o se duda en el modo de empleo. En este aspecto el médico debe hacer la prescripción muy detallada por escrito expresando todos los aspectos que el paciente debe conocer.

El prospecto del medicamento es otro aspecto a cuidar. Hay personas que los leen muy atentamente (La Pharma-Information Basel encuestó en 1972 a 1.400 personas y resultó que el 89 por 100 se interesaban mucho o bastante por los prospectos) y pueden sacar de ellos una idea falsa del medicamento, rechazando la medicación, por ejemplo, deben dar solo claras indicaciones, que puedan ser útiles al enfermo y un recordatorio de urgencia para el médico, como es la composición preferente con nombres genéricos internacionales, dosificación y modo de empleo, contraindicaciones, posibles efectos adversos y modo de evitarlos, estabilidad y tiempo de conservación. En algunos países como Canadá, Noruega y Suecia no llega el prospecto al paciente.

El medicamento adquirido y no usado tiene dos destinos. Uno es el ser tirado, lo que supone un derroche innecesario y una carga social más. El medicamento no sólo es objeto de consumo, sino de desperdicio.

En Francia se tiran anualmente 56.000 Tm. de medicamentos, es decir, el 40 por 100 del consumo total; se tiran más los medicamentos que no han costado nada, es decir, los suministrados por la Seguridad Social y los baratos.

En muchos casos se conservan constituyendo un botiquín casero. Estimamos que tres cuartas partes de las familias tienen un botiquín casero. Koos vio en Estados Unidos que el 90 por 100 de las personas tienen en casa laxantes y el 98 por ciento de la clase alta y el 52 por ciento de la baja tienen analgésicos. En cuanto a la existencia de medicación renal, para el hígado o estómago en las clases altas sólo esporádicamente se hallaban, mientras que en las bajas se tenían en el 70 por ciento. Weelm en Alemania Federal encontró que el 66 por ciento de las personas tenían almacén de medicamentos en su casa, teniendo el 70 por 100 de ellos analgésicos.

Estos depósitos van a ser utilizados como automedicación por la familia o amigos, con los riesgos consiguientes de falta de indicación, medicamentos a veces muy peligrosos, etc. El enfermo manipula a capricho la dosis y la duración del tratamiento, mezcla diversos productos o continúa el tratamiento con otros que le parecen semejantes. Además la conservación puede inactivar a muchos medicamentos o hacerlos peligrosos. Las tetraciclinas pasadas de fecha no sólo son inactivas sino que se hacen nefrotóxicas.

Un riesgo importante de estos botiquines es el riesgo de intoxicación, especialmente de los niños. En 1971, los bomberos de París han contado, fuera de los incendios, 3.224 intervenciones para socorro de urgencia. De este número 1.674 (o sea 52 por 100) han sido provocados por intoxicaciones medicamentosas.

Muy importante es disponer los medicamentos en envases que no puedan abrirse fácilmente. En Canadá han reducido en un 90 por 100 los envenenamientos de niños menores de 5 años, usando frascos roscados que requieren para abrirlos apretar y desenroscar simultáneamente gracias a la existencia de unas aletas de plástico.

Hace años se pensó añadir a ciertos medicamentos una pequeña dosis de emético de modo que hubiera que tomar varias pastillas para tener vómito. En la práctica falló porque la sustancia activa y la emética se absorbían simultáneamente de modo que cuando se producía el vómito ya estaba la intoxicación en marcha. Grany patentó la idea de preparar medicamentos en grageas conteniendo un núcleo con el medicamento, una capa protectora con un excipiente indiferente —el acetato de celulosa, por ejemplo— que retrasa su disgregación en el estómago.

Otro riesgo es la facilitación del suicidio. Es cada día más frecuente el suicidio por medicamentos. En el Reino Unido el 42 por 100 de las mujeres y el 22 por 100 de los varones que se suicidaron en 1963 fue por medicamentos y los porcentajes aumentan. En muchos hospitales constituyen el 20 por 100 de las urgencias médicas por delante del infarto. En más de la mitad de los casos se debe a barbitúricos y en la cuarta parte a analgésicos. El optalidón<sup>R</sup> ha sido la causa de un gran

número de intoxicaciones infantiles, pese a que en el envase se advierte el peligro de dejarlo al alcance de los niños.

b) El paciente puede decidir no tomar el medicamento, pero esta toma puede ser o no correcta. Para conseguir que lo sea es importante que el médico dé instrucciones claras y precisas sobre la vía, ritmo, relación con comidas, etc. (por ejemplo, la ampicilina debe darse en ayunas, la griseofulvina por el contrario se absorbe mejor si hay grasa en el intestino, los antibióticos tópicos en el impétigo deben ponerse quitando previamente las costras, etc.).

Muchos enfermos por vergüenza no se atreven a pedir aclaraciones. El médico debe descender a dar todos los detalles aunque sean obvios pues la comprensión del paciente puede ser baja. Por ejemplo, se han dado casos peregrinos como meunas por supositorios antihemorroidales introducidos con su envoltura. Estimamos que el 40 por 100 de los enfermos no toman correcta la prescripción.

Aceptado que el enfermo toma el medicamento de modo correcto, teniendo en cuenta solo, como final de estas posibles eventualidades que se plantean en relación con el medicamento, que este haya sido prescrito correctamente y utilizado de acuerdo a la ciencia médica hemos de estudiar los efectos que el medicamento tiene.

Aquí influirá también el efecto placebo derivado de la buena relación médico-enfermo o el de nocebo si la relación fue deficiente. El grupo social por otra parte a través de estímulos sensoriales y estados de ánimo modifica la respuesta a los medicamentos. Así, las anfetaminas dan síntomas de excitación más acusados cuando se toman en grupos, que cuando el sujeto está solo (fenómeno de toxicidad de grupo que también se presenta con otros estimulantes del Sistema Nervioso Central como la cocaína).

## YATROGENIA

**N**ombre que procede de Itarones, uno de los apelativos de Apolo, es la otra cara de la moneda de la medicación. El medicamento ejerce su acción yatrogénica por toxicidad directa o indirecta, determinando alergia, resistencias, mutaciones o teratogénesis. De la resultante de la yatrogenia con el beneficio depende el juicio de su valor en terapéutica. Ha sido conocida desde que la Medicina se evaluó a sí misma. Al Razi, médico jefe del Hospital de Bagdad (865-925) la estudió y el también árabe Al Nadim escribió hacia 935 estas tres obras: «Los errores de las intenciones de los médicos sobre las purgas de los enfermos con fiebre antes de que el tiempo haya madurado», «Sobre la razón por la que los médicos ignorantes, las personas ordinarias y las mujeres de las ciudades tienen más éxito que los hombres de ciencia en el tratamiento de ciertas enfermedades y de los pretextos que los médicos alegan para excusarse» y finalmente una carta que explica «por qué un médico hábil no tiene el poder de curar todas las enfermedades» (García Valdecasas, 1990; Sánchez García, 1990; García 1989; Martín, 1989).

Entre la potencia cada vez mayor del medicamento ha ido quedando absuelto el antiguo concepto del «*primum nihil nocere*» de modo que suele preferirse el actuar, aunque sea con riesgo, que el evitar que el medicamento tenga algún efecto nocivo. Los medicamentos son cada vez más potentes y con más riesgo de efectos colaterales importantes.

La Yatrogenia es el aspecto negativo del consumo de medicamentos; tiene una trascendencia enorme. La carga social de la yatrogenia puede evaluarse en función de las muertes, hospitalizaciones, tratamientos, pérdidas de actividad, incapacidad, molestias, teratogénesis (incluso en sinergia con insecticidas, aditivos alimenticios o con colorantes). El Index Medicorum incorporó en 1963 el capítulo de la Yatrogenia. Incluso se ha llegado en Alemania a crear un fondo para indemnizar las lesiones y la muerte producida por medicamentos.

El 5 por 100 de los enfermos que se hospitalizan lo son por medicamentos y causan reacciones en el 15 a 20 por 100 de los enfermos hospitalizados.

1. El médico debe estar perfectamente informado en cuanto a las acciones perjudiciales de los medicamentos. Debería reactualizar continuamente estos conocimientos y para ello, Sanidad debería explorar periódicamente la apreciación de la yatrogenia por el médico, como parámetro de eficacia asistencial.

2. Debe ejercerse un control de calidad del Medicamento, calidad que debe imperar en el medicamento (Jausas, 1982).

3. Vigilancia de los fraudes. Existen falsificaciones, todo el mundo defrauda al fisco, aunque sea muy poco. ¿Es verdad también que todos los investigadores son fraudulentos, aunque sólo sea un poco? Lo cierto es que varios casos que saltaron a la primera plana de los periódicos terminaron con una completa rehabilitación de los acusados. Otros han permitido concluir en negligencias, en artefactos. En suma, entre el delito caracterizado, más bien raro y una ligereza culpable, pero raramente intencionada, hay mil y una maneras, para un investigador de flirtear con la inmoralidad. Lo nuevo, es la inmensa presión que se ejerce sobre un número creciente de equipos de investigación inmersos en la feroz competencia mundial: «Publish or perish». No es de extrañar que lo publicado no suela estar a la altura requerida. Desde su origen la ciencia experimental produce unos resultados que son presa de artefactos, contaminaciones o fraudes. En su forma más benigna y generalizada, el fraude se manifiesta por un retoque de los datos empíricos, quitando de aquí o sumando allí con objeto de atenuar diferencias excesivas entre diferentes mediciones, y proporcionar así mayor credibilidad al trabajo científico y a sus conclusiones. Se trata de una «inocente» práctica ancestral, que se puede reconocer en las estadísticas perfectas de Mendel o en la exactitud de los cálculos de Newton que los ajustaba para que se correspondiesen con sus formulaciones teóricas y no a la inversa, Galileo, padre del método experimental, no llevó a cabo los famosos experimentos que probaban el movimiento rotatorio de la tierra. En su forma más avanzada, esta práctica puede conducir a una selección de los datos empíricos, descartando todos aquellos que no se ajustan a la teoría que se quiere demostrar. Notorio a este respecto es el caso de Samuel G. Morton, apreciado científico norteamericano de mediados del siglo XIX por sus mediciones de la capacidad craneal perfectamente concordantes con la superioridad de la raza blanca, frente a negros e indios. Más de cien años después un trabajo de Gould demostró que el estudio de Morton estaba plagado de errores, omisiones y cálculos estadísticos adulterados. La forma más grave del fraude científico es la falsificación de resultados, como ocurrió en el caso Summerlin que pintó manchas negras en sus ratones para demostrar trasplantes de piel imposibles en conejos genéticamente incompatibles. Otro grave atentado a la verdad es la falsificación inflacionaria de publicaciones en el currículum vitae con la pretensión de competir con ventaja por recursos de investigación escasos sometidos a concurso público, obtener plazas de profesor numerario de universidad o lograr los sexenios de investigación que premian la labor del profesor-investigador universitario. Desde que la ciencia pasó de vocación a profesión se engaña por dinero: para poder financiar investigaciones, proyectos, instituciones, o por el mero afán de lucro, gracias al cobro de patentes. Otro grave fraude puede ser el firmar trabajos científicos que el candidato no ha realizado, así se da el caso de profesores universi-

tarios que en veinte años no han cogido una pipeta, pero tienen amigos que les ponen como autores de trabajos publicados en revistas de elevado factor de impacto, robar trabajos científicos de otros investigadores, reproducir como propios trabajos publicados en revistas de escaso impacto publicados en otro idioma (plagio), el uso de «negros», es decir, utilizar mano de obra barata, ignorada y llevarse el grueso de los beneficios materiales y del prestigio (caso de Shakespeare, Dumas, Bertold Brech, etc.). Más sutil y difícil de precisar son los abusos de confianza por parte de los editores de revistas que disponen de información privilegiada sobre artículos enviados a publicar, es el caso de Robert G. Gallo, experto de Science, que recibió el trabajo de Montagnier y su grupo sobre el descubrimiento del virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Llevo algunos años trabajando en Bibliometría analizando las revistas farmacológicas de la Postguerra española y observo cada vez con más frecuencia el fenómeno de inflación del currículum; los trabajos científicos son firmados cada vez por mayor número de autores y no se observa correlación entre el número de autores que firma un artículo científico y su calidad. El lector interesado puede ampliar estas breves líneas sobre el fraude científico leyendo algunas de las siguientes referencias (Velasco y col., 1998; Skrabanek y McCormick, 1992; Domínguez, 1995; Di Trochio, 1995; Pestaña, 1999; Vidal, 1999; Agazzi, 1996). En la Industria Farmacéutica el fraude científico no se da desde hace bastantes años, porque los ensayos clínicos están controlados por un comité ético y porque si aparecen efectos no deseados de un fármaco que previamente se habían ocultado, la cuantía de las indemnizaciones es tan elevada que supondría la ruina y el desprestigio para una compañía farmacéutica. La situación descrita en la magnífica novela «Medicina peligrosa» de Arthur Hailey, editorial Planeta, Barcelona, 1984 del Dr. Vincent Lord científico amargado, director científico de un laboratorio farmacéutico que oculta el efecto teratógeno de una molécula, pertenece al terreno de la ficción. La Industria Farmacéutica en estos momentos es la primera interesada en proporcionar una información veraz seriamente contrastada. (Spilker y Cuatrecasas, 1992; Investigación y Ciencia, 1995).

4. Vigilancia de las Reacciones Adversas de los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud ha sugerido como definición de «reacción adversa de un medicamento» a cualquier respuesta perjudicial que no fuera buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico. En consecuencia no se consideran como reacciones adversas medicamentosas las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento. A la hora de valorar los efectos indeseables de los medicamentos, es conveniente definir algunos términos:

*Sobredosificación.* Se trata de un efecto farmacológico característico, pero excesivo, producido por la administración de un medicamento a dosis superiores a las que normalmente se recomienda. Puede ser absoluta o relativa: en la absoluta hay exceso de dosis; en la relativa la dosis es correcta, pero se administra a sujetos hipersensibles, hipotiroideos, recién nacidos, ancianos, insuficiencia hepática o renal, etc.).

*Efecto colateral* es aquel efecto producido con las dosis habituales del medicamento, pero que no se desea en un determinado momento, por ejemplo la somnolencia que se presenta con los antihistamínicos H-1 clásicos utilizados como antialérgicos o los trastornos de visión provocados por los fármacos anticolinérgicos en el tratamiento del úlcus gastroduodenal, o los cuadros de despersonalización en ancianos que reciben antidepressivos tricíclicos clásicos, o la ginecomastia inducida en adolescentes por los neurolépticos.

*Idiosincrasia* es una respuesta atípica de un enfermo a un medicamento, que habitualmente, no se produce al administrarlo a la mayoría de las personas y que reconoce unas bases genéticas. Por ejemplo las crisis hemolíticas que provocan las sulfonamidas en personas con un déficit de glucosa-6-fosfatodhidrogenasa. Puede ser farmacocinética, relacionada con el metabolismo de los fármacos, o farmacodinámica relacionada con sus efectos.

*Hipersensibilidad.* Se trata de una reacción que no se explica por las acciones farmacológicas de ese medicamento, que se debe a una reactividad alterada de ese enfermo y que se considera que es de tipo inmunológico. Una de las características diferenciales de las reacciones por idiosincrasia de las debidas a hipersensibilidad es que estas últimas requieren que haya existido una exposición previa al medicamento.

*Efecto secundario* es un efecto farmacológico que es consecuencia indirecta de la acción principal del medicamento y que no es debido a sobredosificación, idiosincrasia, hipersensibilidad, por ejemplo la hipotensión provocada por los diuréticos del tipo de la furosemida o las tiazidas.

*Interacción medicamentosa* es una respuesta farmacológica no habitual que no puede explicarse por la acción de un solo fármaco y que se debe al efecto simultáneo de dos o más medicamentos. Por ejemplo la arritmia causada por la administración simultánea de un glucósido cardíaco y un diurético depletante de potasio.

En términos generales se puede afirmar que las reacciones adversas de los medicamentos son de dos tipos: de tipo «cuantitativo» y de tipo «cualitativo». Las primeras sólo se diferencian de las respuestas normales en cuanto a la intensidad, pero son farmacológicamente iguales, dependiendo de la dosis (sobredosificación) o de una susceptibilidad especial de la persona (intolerancia) y pueden evitarse ajustando las dosis a las necesidades de un enfermo concreto, son frecuentes, no suelen ser graves, están relacionadas con la dosis y la respuesta es previsible. Las reacciones adversas de tipo cualitativo son farmacológicamente distintas de las respuestas normales y dependen de una reactividad especial del enfermo (idiosincrasia o hipersensibilidad) y en general no pueden predecirse ni evitarse, son muy poco frecuentes, suelen ser graves, no están relacionadas con la dosis. Son reacciones adversas de distinto tipo las debidas a tratamientos prolongados como la nefropatía ocasionada por los analgésicos no esteroideos o la toxicidad retardada como la teratogénesis o carcinogénesis cuya descripción rebasa considerablemente los límites que me he propuesto en este trabajo.

En la detección de las reacciones adversas se utilizan los siguientes métodos:

- Revisión de la literatura médica local.
- Análisis de las estadísticas vitales.
- Ensayos clínicos.
- Estudios de casos y controles.
- Monitorización intensiva hospitalaria.

Notificación espontánea, obligatoria en España para todos los profesionales sanitarios desde la entrada en vigor de la Ley del Medicamento.

No voy a comentar estos métodos que rebasan ampliamente los límites que me he marcado al escribir este trabajo, pero proporciono algunas referencias esenciales para que sean consultadas por cualquier persona interesada (Laporte, 1993; Carvajal, 1993; Abajo y col., 1992; Bada y Salvá, 1980; Dukes, 1996; Matos, 1995; Portolés y Vargas, 1993).



## COSTES DE LOS MEDICAMENTOS

### 1. Estructura de costes de las empresas farmacéuticas investigadoras-innovadoras

En este apartado nos referimos exclusivamente a aquel sector de empresas de la Industria Farmacéutica que asumen todo el proceso económico que implica la comercialización de un medicamento, desde la investigación básica hasta la venta al sistema de distribución (Rosch, 1973; Tisseyre-Berry y Belaisch, 1981; Flaquer, 1982; Domínguez, 1985; Arranz, 1990).

#### Costes del proceso de producción de un medicamento:

Teniendo en cuenta las distintas fases de dicho proceso de producción de los medicamentos, se van a analizar las características de los recursos que absorben y de los costes que generan:

**Costes de investigación y desarrollo.** Los muy elevados requisitos de seguridad, eficacia y tolerancia a que están sometidos los fármacos, han hecho de la investigación de medicamentos una de las más caras. Las largas series de ensayos tecnológicos, farmacológicos, bioquímicos, galénicos y clínicos de los preparados, se han vuelto imprescindibles. Para generar un medicamento y superar estos ensayos, deben transcurrir varios años, en muchos casos de ocho a diez años, dependiendo de la magnitud del equipo investigador, de la costosa instalación técnica y de la previsión de animales para ensayos (Rodríguez-Villanueva, 1987).

Sobre este campo de actividades inciden elevados costes de desarrollo y proceso. Los resultados obtenidos de la investigación deben desarrollarse galénicamente y preparar los procesos técnicos para su producción industrial y mejorarlos continuamente, en interés de un acabado industrial, racional y sometido a una farmacovigilancia.

La investigación de una nueva sustancia activa, de un nuevo preparado, no termina cuando el medicamento se ha introducido, puesto que después se ponen de manifiesto nuevos conocimientos y también, eventualmente, nuevas acciones inde-

seables del mismo, que deben ser aclaradas, bien mediante nuevas pruebas farmacológicas, bien mediante ensayos en clínica. También los médicos proporcionan datos valiosos sobre utilizaciones especiales o nuevos campos de indicaciones que deben ser comprobados por farmacovigilancia.

Además, todos los medicamentos aplicables para una misma indicación se encuentran en competencia entre sí. Esta competencia viene revestida de caracteres comerciales y de eficacia. Es necesaria una investigación posterior para elaborar mejor el perfil de acciones y efectos secundarios del propio preparado frente a los productos de la competencia y poner dicha información científica a disposición del médico.

El coste de la investigación es cada vez más caro, pero menos productivo; para ello nada mejor que estudiar atentamente la gráfica siguiente (Figura 5), donde se refleja el gasto de Investigación y desarrollo de la Industria Farmacéutica en los Estados Unidos y el número de nuevas sustancias activas registradas. Puede apreciarse en ella una reducción histórica en lo que a resultados de investigación se refiere. Cada vez es más difícil un nuevo y efectivo medicamento de resultados espectaculares. Por ello la repercusión de los costes de investigación tiende a ser cada vez mayor.

#### Estructura del precio de los medicamentos.

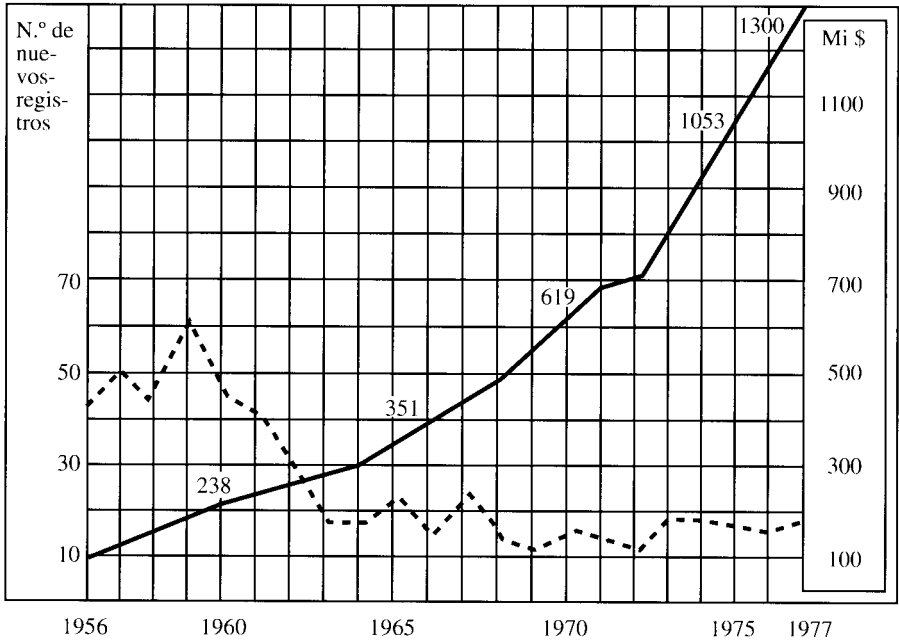
En general se acepta que el precio de los medicamentos por la industria investigadora está formado por los elementos de costes, cuya estructura aproximada se representa en la figura 6.

En realidad, para pasar de la estructura de costes de la empresa a la del coste unitario de un producto concreto, es preciso resolver una serie de problemas de imputación de los costes que en caso de una industria farmacéutica es poco menos que imposible.

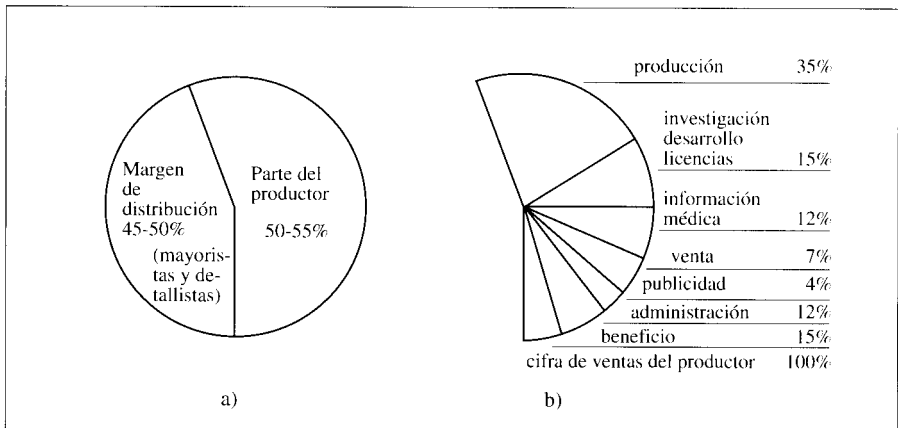
En pocas palabras, el problema de la imputación consiste en asignar a cada unidad producida los costes que ha generado su fabricación. Existen una serie de gastos, como la materia prima, o los gastos de fabricación, que son fáciles de asignar a cada unidad producida, porque o bien se trata de sustancias que se incorporan al producto o existe una relación de causalidad evidente entre la actividad que genera el coste y la unidad producida. Se denominan costes directos.

Sin embargo, la industria farmacéutica se caracteriza por un volumen importante de costes denominados indirectos, cuya imputación objetiva a una unidad de producto final es prácticamente imposible. Los costes indirectos se dan en todas las industrias, sin embargo, en pocas tienen la importancia que poseen en la industria farmacéutica.

Los costes de investigación de un nuevo preparado comprenden varios años anteriores a su introducción. El período que va desde la síntesis química hasta que



**Fig. 5.** Relación entre el número de nuevos registros y los costes en miles de dólares (\$). Fuente Haen, New Products Parade et Pharmaceutical Manufacturers Association USA.



**Fig. 6.** Estructura de los precios de los medicamentos producidos por la Industria Farmacéutica de investigación. La figura b) representa la estructura de los costes de la industria investigadora.

el producto está listo para la introducción dura actualmente, entre 8-12 años. Durante todo este tiempo no se tiene ninguna seguridad de que de todo este trabajo vaya a salir un producto apto para el mercado. Los costes de esta investigación, por lo tanto, no pueden ser atribuídos ni acumulados para ser imputados al preparado cuando éste se produzca. En consecuencia, estos costes que pertenecen al período que se producen, deben ser soportados por el producto de productos existentes en cada momento. Por ello, no existe un nexo causal entre los costes de investigación y los preparados consiguientes. La investigación que se produce después de la introducción, tampoco se suele cargar directamente al producto. Los costes de información científica y asesoramiento, se presentan ya con la introducción de un preparado, pero se desarrollan a un ritmo muy distinto al de las ventas. El punto más alto de estos costes aparece por regla general, inmediatamente antes y después del período de introducción; pero dado que durante el período inmediato a la introducción, no se sabe aún a ciencia cierta si el preparado será o no un éxito, y la cuantía del mismo, es imposible por motivos comerciales, acumular estos costos de introducción para luego distribuirlos como gastos durante la vida útil del medicamento. Por ello estos costes deben ser soportados por la totalidad del vademécum en vigor.

Los costes indirectos de una empresa farmacéutica investigadora pueden recuperarse por tres vías:

- a) Venta de información y tecnología, a través de licencia de patente o marca, contratos de asistencia técnica, etc.
- b) Venta de principios activos a un precio superior al de su costo estricto de fabricación, que se denomina precio de transferencia.
- c) Venta de especialidades, es decir, del producto final, en cuyo precio se carga un determinado porcentaje de costos indirectos.

Respecto a la vida del producto, cualquier previsión se enfrenta con varias causas de incertidumbre:

- a) La posibilidad de que se descubra un nuevo producto de efectos más positivos que acorte súbitamente la vida comercial del producto obtenido.
- b) El descubrimiento de nuevas acciones que amplíen el volumen de ventas y la vida del producto.
- c) El descubrimiento de efectos adversos que puedan provocar un arrinconamiento del fármaco en cuestión.

En la mayor parte de las empresas, las ventas se concentran en unos pocos productos, por ejemplo el cinco por ciento de los productos suponen el cincuenta por ciento del volumen de las ventas. Sin embargo, los costes de la investigación de cada producto no guardan relación con su éxito comercial. Si los costes de investigación se imputasen estrictamente a los productos que los han generado, los productos de menos venta alcanzarían unos precios exorbitantes. Como ello no parece socialmente deseable, las empresas intentan recuperar los costes de investigación a través de la venta de los productos de mayor éxito, lo cual es objeto muchas veces de críticas a todas luces injustificadas.

En conclusión, dada la estructura de costes de la Industria Farmacéutica, el cálculo de los mismos NO brinda un instrumento adecuado para deducir el precio de venta a partir de los costes. El cálculo de costes puede ayudar a comprobar la conveniencia de las posibilidades de precio resultantes de la situación de mercado, sea libre o intervenido, desde el punto de vista de la Empresa, pero no suministra un criterio socialmente aceptable de determinación de los precios individuales de los medicamentos.

Esto explica las dificultades con que se encuentran la Administración y la Industria en los países en que la regulación de los precios de los medicamentos se basa en una propuesta de escandallo por parte de la Empresa que debe ser aceptada por la Administración Sanitaria; cual es el caso de España.

## 2. Costes, beneficios y precios en empresas investigadoras-innovadoras (E.I.) y en empresas no investigadoras-innovadoras (E.N.I.)

La estructura de costes de una empresa farmacéutica depende de la clase y amplitud del proceso productivo y de las funciones que asume.

Las E.I. basan su surtido en productos procedentes de su propia investigación, manteniendo además un flujo constante de innovaciones, suministrando información científica y médica y dedicando una atención intensiva a todo su surtido. Las E.I. aseguran la producción y logística de sus productos para satisfacer en todo momento la demanda mundial, lo que implica dedicar recursos adicionales al mantenimiento de elevados niveles de existencias y a una capacidad productiva infrautilizada.

Por su parte, las E.N.I. concentran su actividad en la producción de preparaciones imitadas o estándar y se aprovechan de la extrema tarea pionera desarrollada por las E.I.

Las E.N.I. escogen productos de gran venta con un mercado ya establecido, conocidos por la profesión médica, lo que les evita los riesgos de lanzar nuevos productos al mercado y los costes que supone la introducción de un nuevo ingrediente. Normalmente no proporcionan información médico-científica o bien se limitan a copiar la que facilita el producto original.

En resumen, las E.N.I. no tienen que soportar los elevados costes de Investigación y Desarrollo (I y D) y de información médica. Sus inversiones son mucho menores que las de las E.I. pues no tienen que dedicar un gran volumen de capital en Investigación y Desarrollo, ni en existencias, ni en capacidad productiva excedentaria, pues en general no asumen la responsabilidad de un suministro continuo y permanente del mercado.

En consecuencia, no tiene sentido comparar los precios de las E.I. con los de las E.N.I. como si produjesen bienes idénticos. En realidad existen diferencias fundamentales en los servicios suministrados por cada tipo de empresas que se reflejan en sus costes y en sus precios.

Se trata en realidad de dos sectores diferenciados de la Industria Farmacéutica que operan con estructuras de costes totalmente distintas, lo que permite a las E.N.I. que operan en el mismo país que las E.I. establecer precios inferiores en un cincuenta por ciento a los de estas últimas.

Como además las E.N.I. suelen localizarse en países con niveles de costes más bajos y monedas débiles, sus costes pueden ser todavía más bajos.

Cuando se compara el beneficio respecto al precio o respecto al volumen de ventas de E.I. y E.N.I., hay que tener presente que un mismo porcentaje de beneficio supondrá para la E.I. un menor beneficio sobre el capital invertido, pues ya hemos visto que la relación volumen de ventas/capital es menor en el caso de las E.I.

Aún cuando se compare la tasa de beneficio sobre el capital invertido, hay que tener en cuenta el mayor riesgo asumido por las E.I. tanto en lo que respecta al resultado de investigación como en la introducción de los nuevos productos en el mercado (Figura 7).

La división utilizada entre E.I. y E.N.I. constituye una simplificación de la realidad. Dentro de las E.N.I. se podrían distinguir diversas subcategorías, por ejemplo:

E.N.I. que ofrecen un amplio surtido de buena calidad y con una garantía de suministro satisfactoria, lo que les supone elevados costes de producción, control de calidad, distribución y stocks.

E.N.I. que se concentran en un pequeño número de preparados con costes de producción bajos para beneficiarse de las economías de escala. Se interesan especialmente en operaciones ocasionales y temporales sin asumir la responsabilidad de

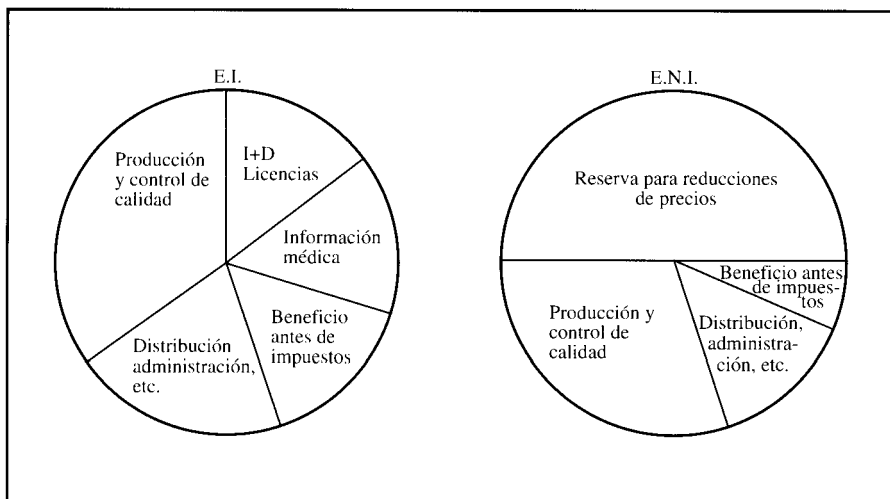


Fig. 7. Diferentes estructuras de costes de la empresa investigadora (E.I.) y de la empresa no investigadora (E.N.I.).

suministros continuados, por lo que tienen inversiones en stocks y costes de distribución muy bajos.

E.N.I. que aprovechan excedentes de capacidad para producir imitaciones, de los cuales obtienen una contribución adicional a la cobertura de sus costes indirectos.

Por otra parte están las empresas que no asumen directamente los procesos de investigación y producción, contribuyen a los mismos a través del pago de licencias, royalties o precios de transferencia.

También es preciso diferenciar dentro de las E.N.I. aquellas que operan en base a patentes caducadas, que en realidad producen para un mercado que no es fundamental de las E.I. que aprovechan la inexistencia o menor protección del sistema de patentes del país en que están localizadas para competir con la E.I. en sus mercados básicos y con costes muy inferiores.

También debería tenerse en cuenta al tratar la problemática de los costes, las empresas investigadoras –no innovadoras– aquellas cuya investigación no se orienta al descubrimiento de novedades terapéuticas, sino que por medio de la manipulación molecular se limitan a intentar «duplicar» un producto existente para rodear la protección de la patente (productos *me too*). Este tipo de empresas soporta unos costes de investigación y un riesgo comercial menor que una empresa propiamente innovadora.

Cuando los precios son determinados por el mecanismo del mercado, son los demandantes quienes valoran a través de la información que pueden obtener y de su propia experiencia los méritos relativos de los distintos productos que se ofrecen en el mercado y los precios a que se ofrecen y según sus propias necesidades y la evaluación de la relación calidad/precio hacen su elección del producto. (En el caso de los medicamentos, esta explicación no es del todo adecuada por el hecho de que el médico, que es quien hace la elección, no soporta el coste de su decisión, es decir el pago del medicamento. Pero esta es otra cuestión que no se analiza en este momento).

En un mercado intervenido, en el que es la Administración la que fija el precio, es importante que ésta realice una correcta valoración de la relación calidad/precio en el momento de fijar el precio –o aceptar el precio propuesto por la empresa– de un medicamento. Si no se tiene en cuenta este aspecto y se tiende a fijar precios similares para productos similares, pero de distinta calidad, la consecuencia previsible será la eliminación del mercado de los productos de más calidad, pues dado que más calidad implica en general mayor coste, los mejores productos se ven penalizados con un margen de rentabilidad comparativamente más bajo.

La conclusión que se desprende de lo anterior es que sin un conocimiento muy profundo de los costes de cada empresa, la regulación de los precios puede provocar fácilmente un deterioro general de la calidad de los medicamentos.

## CAMBIOS SIGNIFICATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

**E**l paisaje industrial de la investigación durante los últimos diez años puede describirse acertadamente con el lema: «Nada es tan constante como el cambio».

Hasta principios de los años setenta, las actividades de investigación todavía se desarrollaban ampliamente dentro de la interacción mercado y empresa.

La investigación química aplicada, sustento de la Industria Farmacéutica, recibió su dinámica ofensiva propia de la demanda y capacidad de absorción del mercado, así como del potencial de transformación de una floreciente petroquímica y química polimérica.

La situación ha cambiado en el transcurso de los años, puesto que del libre despliegue de energías, la investigación industrial ha desembocado en un campo central de tensiones, y recibe la influencia de una serie de factores –o incluso es dominada por ellos– cuya existencia no tenía apenas importancia hace diez años (recursos, mercado, estado, sociedad, medio ambiente, conocimientos básicos...).

Esto cuenta, especialmente, para los imperativos que se derivan del cambio de situación del mercado, en las materias primas y en la energía. Los mismos quedan agravados e intensificados por una creciente problemática medioambiental, debida al rápido crecimiento económico.

Por otra parte, han desencadenado un sinnúmero de disposiciones legislativas y han dado lugar, igualmente, a una relación entre perturbada y hostil de la sociedad frente a la ciencia y el progreso.

De igual forma, debido a la creciente actividad investigadora a nivel mundial, aparecen nuevos descubrimientos precursores en la investigación fundamental que acentúan la carrera por su utilización técnica.



De este modo, surgen nuevas posibilidades, pero también problemas adicionales como se demuestra en la figura 8.

En el Sector Farmacéutico, el panorama patológico ha experimentado una transformación debido al aumento de la esperanza de vida y al cambio en sus condiciones.

Las crecientes exigencias en el campo de la seguridad, eficacia y preparación de los medicamentos representan, además, un nuevo reto a la investigación farmacéutica.

En los campos de indicación clásicos, ya se ha trazado el camino para la mejora de los medicamentos existentes, que deja aún mucho que desear, de un modo especial, en las afecciones crónicas y subcrónicas.

Por otra parte, hay todavía sectores en los que no existen hasta el presente posibilidades terapéuticas decisivas, como por ejemplo en la virosis, afecciones autoinmunitantes y arteriosclerosis.

Es poco satisfactorio tener que constatar que hasta la fecha aún no se vislumbra una solución decisiva al problema del cáncer. Las tres direcciones que toma el estudio de la investigación tumoral:

Diagnóstico

Terapéutica

Profilaxis

no ha satisfecho en modo alguno, hasta la fecha, las exigencias de la medicina.

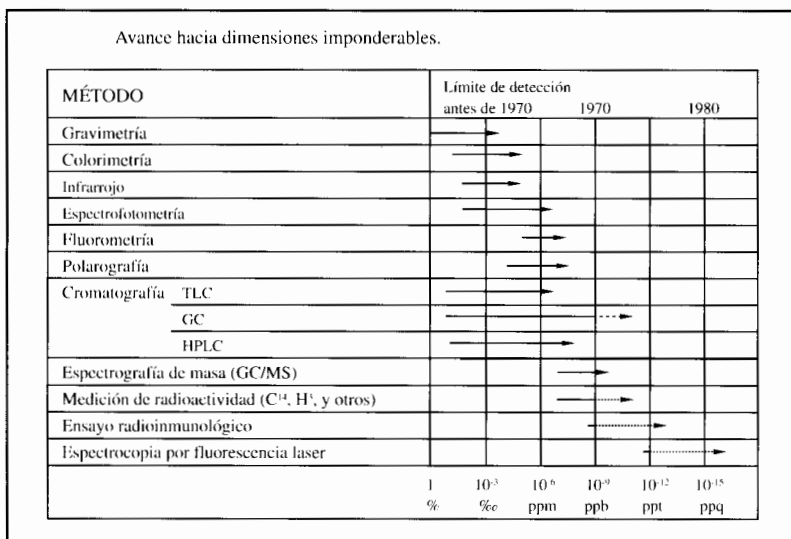


Fig. 8. Avance hasta dimensiones imponderables.

Incluso los éxitos terapéuticos obtenidos hasta el presente con los citostáticos, son muy modestos si se tiene en cuenta lo que aún queda por hacer.

Con el tiempo, las enfermedades aún no vencidas se podrán mantener dentro de unos límites prudenciales únicamente si se completa el tratamiento sintomático, en la actualidad casi exclusivamente curativo, por una medicina preventiva.

En la farmacología se encuentra la clave del éxito en el desarrollo de modelos más sugestivos que no sólo suministren resultados reproducibles, sino que correspondan a la realidad clínica mejor que hasta el presente, y permitan una valoración específica.

También se espera realizar adelantos en la aclaración de los mecanismos patofisiológicos que determinan las génesis de una enfermedad.

Pero, en el momento actual, el campo más sugestivo y más deslumbrante en el sector científico natural de la biología, es la ingeniería genética.

Utilización de la célula viva como biorreactor:

Los procedimientos clásicos de fermentación, utilizan el maravilloso potencial de síntesis de los organismos para la obtención de un gran número de productos para los más diversos campos de aplicación. Abarcan desde los productos alimenticios y estimulantes, hasta los antibióticos de gran eficacia, pasando por los esteroides y la insulina.

El objetivo de la biotecnología moderna es optimizar determinados rendimientos fisiológico-metabólicos y bioquímicos de sistemas biológicos y utilizarlos en buenas condiciones económicas. Como «productores» son apropiados los microorganismos, de preferencia las bacterias y las levaduras, y en un futuro no muy lejano, también los cultivos celulares y tisulares. A diferencia de lo que ocurre en la síntesis orgánica, el «reactor célula viva» necesita para las biorreacciones, únicamente fuentes fácilmente accesibles de hidrocarburos, nitrógeno, minerales y oligoelementos; las posibilidades de utilización del potencial de biosíntesis, son muy amplias y ofrecen una cantera de invención e innovación prácticamente no exploradas en la actualidad, más que en unas pequeñísimas parcelas, (enzimas, hormonas, antibióticos, aminoácidos, grasas, proteínas, interferón, alcohol, hidratos de carbono, biogás con producción de energía, etc.).

El campo de la ingeniería genética, comprende la técnica de penetrar en la célula viva, aislar la sustancia genética responsable de la herencia y de la reproducción y modificarla casi a medida.

A este fin, era, naturalmente, premisa indispensable el conocimiento de la composición genética, que se llama «genoma».

Esto se ha logrado y ahora la biblioteca biomolecular crece diariamente.

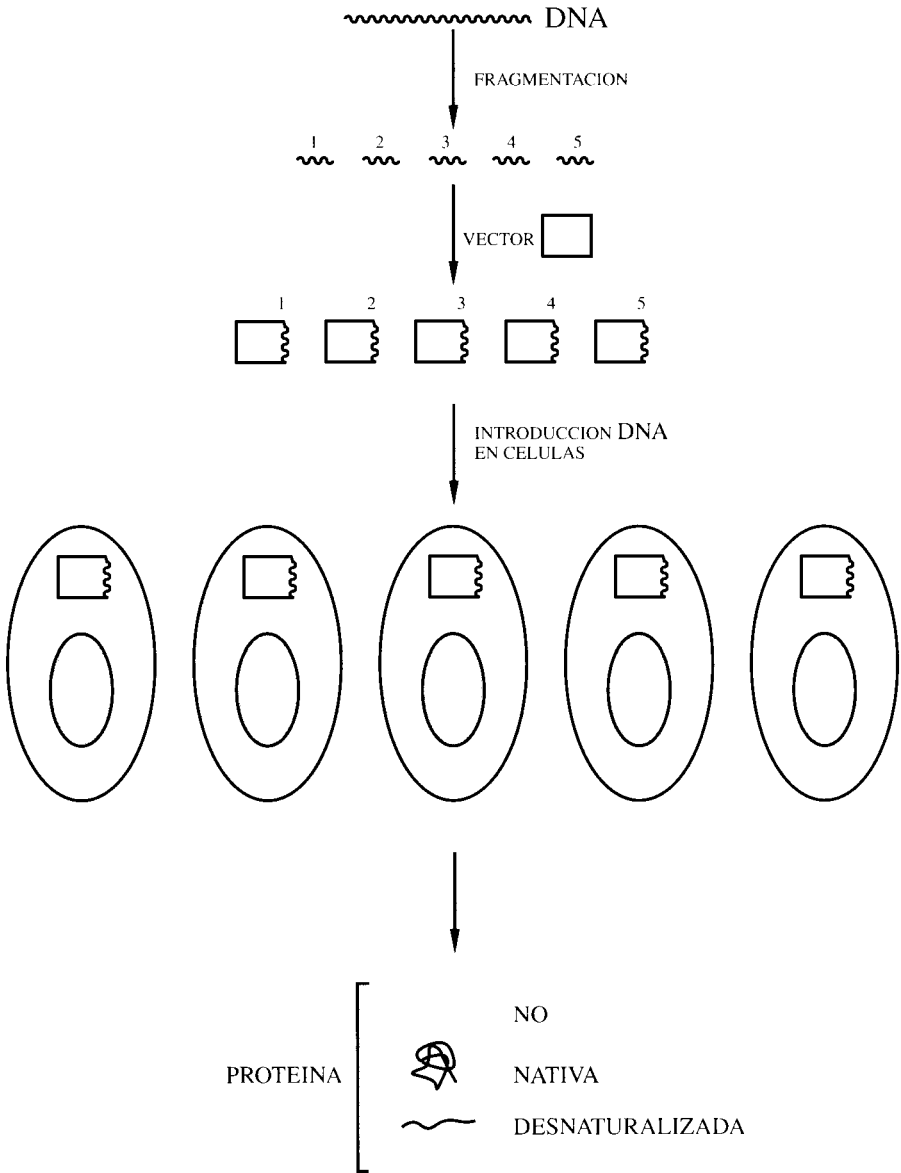
Pero durante mucho tiempo no hubo herramientas moleculares, con las que

fuese posible extraer o intercalar selectivamente una determinada información hereditaria a partir de esta composición, hasta que, no hace mucho tiempo, se descubrió que la naturaleza misma suministra tales instrumentos de corte, es decir, los enzimas restrictivos y también los correspondientes enzimas cohesivos en forma de ligasas para intercalar nuevos elementos de información genética. La tecnología consiste fundamentalmente en aislar el genoma de un organismo, cortarlo en trozos diferentes, esperando que en uno de esos trozos del genoma (DNA) se contenga el gen que va a expresar la proteína. Una vez cortado el DNA, los fragmentos resultantes se introducen en otro organismo mucho más simple, que puede ser un plásmido de una bacteria o un virus, para luego una vez introducido en ese vector, analizar cuál de todos los diferentes virus o bacterias transformados (que contienen cada uno un fragmento de DNA) es el que contiene el gen que se quiere buscar para ser expresado (Figura 9). Esta misma técnica se emplea en la «Terapia Génica» que no es otra cosa que la transferencia de genes con fines terapéuticos. Las enfermedades hereditarias comprenden trastornos de muy diversa índole en los que un gen defectuoso determina que no se sintetice una proteína particular o que se elabore una anormal. Hay que insertar DNA exógeno utilizando vectores virales o plásmidos. La terapia génica está todavía en sus albores, pero brinda la posibilidad de lograr progresos importantes en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades entre las que destacan: la hipercolesterolemia familiar, el enfisema pulmonar, la fibrosis quística, inmunodeficiencia genética o adquirida, etc. En la Tabla IV se detallan los genes potencialmente útiles para la terapia génica.

TABLA IV. GENES POTENCIALMENTE UTILES PARA LA TERAPIA GENICA

ENFERMEDAD	GEN PARA USO TERAPÉUTICO
Inmunodeficiencia . . . . .	Adenosin deaminasa.
Fibrosis quística . . . . .	Regulador transmembranoso de la fibrosis quística.
Hipercolesterolemia . . . . .	Receptor LDL.
Enfisema . . . . .	Alfa-1-antitripsina.
Anemia falciforme . . . . .	beta globina
Talasemia . . . . .	beta globina
Hemofilia . . . . .	factor VIII, factor XI
Cáncer-melanoma . . . . .	HLA-B <sub>7</sub>
SIDA . . . . .	«lazo TAR» (*)
Fenilcetonuria . . . . .	Fenilalanina hidroxilasa
Diabetes . . . . .	Transportador de glucosa GLUT-2, glucokinasa

(\*) El «lazo TAR» se refiere a unas secuencias nucleotídicas cortas, diseñadas para mimetizar la región TAR de los mRNA transcritos del HIV, con objeto de intentar el secuestro de la proteína transactivadora tar de este virus.



**Fig. 9.** *Clonaje de un gen.* Se intenta, mediante un modo muy esquemático, indicar los pasos para clonar un gen (ver texto). Brevemente, se fragmenta el genoma (DNA) de donde se quiere aislar el gen. Se unen los fragmentos al genoma (DNA) de un vector, por ejemplo un plásmido, y se introduce el DNA mixto resultante en células en las que pueda expresarse. La expresión de dicho gen en un organismo foráneo puede, o no, dar lugar a una proteína funcional.

El instrumental de cirugía genética ya conocido, se sigue ampliando y nos pone en condiciones de variar casi a nuestro antojo la composición molecular de la información y de incorporarla por medio de la técnica de trasplante genético a los microorganismos, es decir, a las fábricas químicas más diminutas y, de este modo, desencadenar y dirigir selectivamente la producción de biomasa.

Con estas técnicas se ha logrado producir ya a escala de laboratorio una serie de hormonas peptídicas y otros polipéptidos, entre los que cuentan la insulina, la hormona del crecimiento, los anticuerpos monoclonales como el OKT-3 destinado a prevenir el rechazo en el trasplante de riñón, el péptido atrial natriurético, el factor de crecimiento epidérmico, la eritropoyetina, el factor VIII de coagulación, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), la interleucina-2, la interleucina-3, el factor de necrosis tumoral (TNF), el activador tisular del plasminógeno y el interferón, con ayuda de bacterias o cepas de levaduras genéticamente modificadas.

Probablemente aparezcan también nuevos aspectos en relación con la medicina preventiva y con la obtención de sueros y vacunas. Una vez que se conoce la composición molecular de los antígenos y se intercalan las informaciones genéticas en un microorganismo, ya no existe ningún obstáculo para la obtención fermentativa y selectiva de antígenos especiales: como por ejemplo puede mencionarse aquí el antígeno de la malaria o de la hepatitis.

## EL MEDICAMENTO EN EL CONTEXTO DE LAS ACTUACIONES MÉDICAS

**A**l estudiar la evolución de las actuaciones sanitarias a lo largo de los tiempos, percibimos cómo en un principio, aquellas que tenían un carácter curativo, eran distintas en su naturaleza de las preventivas, por lo cual, unas y otras estaban separadas, hasta que se comprobó que para una mejor efectividad en la lucha contra las enfermedades, las realizaciones de la Medicina Curativa y las de la Medicina Preventiva deberían compaginarse. No basta con la fusión de estos dos cuerpos de la medicina, pues en una posterior etapa, habría que considerar el rehabilitar a los que perdieron aptitudes físicas o psíquicas en enfermedad congénita o adquirida o por accidente.

La integración del medicamento en estos tres niveles de actuaciones sanitarias es obvia, por cuanto no solamente se le ha de considerar como un elemento curativo, sino también como un eficaz instrumento del que dispone la Medicina Preventiva para sus fines. Buena prueba de ello, nos lo ofrecen las vacunas, la seroterapia preventiva y la gammaglobulina-profilaxis y al quimioprofilaxis en las enfermedades transmisibles, así como otras actuaciones preventivas por medio de medicamentos en el campo de las enfermedades crónicas y mentales. El papel que los fármacos juegan en los procesos de rehabilitación, estriba en la necesidad de recurrir a ellos ante los numerosos casos morbosos surgidos en el curso de los mismos, de lo que las infecciones hospitalarias habidas en los centros de rehabilitación son ejemplo de ello.

Las Medicinas Curativa, Preventiva y Rehabilitadora, por fin han de convertirse en la Medicina Integral o Comprensiva de nuestros días, con el aporte de la Medicina Social y el de la Educación Sanitaria. Si la participación del medicamento en aquellas tres, era en virtud de ser un medio de extraordinario valor con el que lograr sus fines curativos, preventivos o rehabilitadores, respectivamente, en estas otras dos ramas, el medicamento ya no es un medio para sus logros, sino un campo de estudio y actuación por parte de las mismas.

Así, la Medicina Social tratará por medio de los correspondientes servicios de la Seguridad Social y Asistencia Social, de prestar la adecuada asistencia farmacéutica, de forma que la adquisición de medicamentos necesarios para el tratamiento de las enfermedades no sea un hecho exclusivo de las clases pudientes.

Por su parte, la Educación Sanitaria tiene en materia medicamentosa, un gran campo para orientar y educar al individuo y a la población sobre la utilización de los fármacos, en el sentido de que se vea en ellos la bipolaridad utilidad-toxicidad. Sus objetivos serían en este terreno el enseñar a la colectividad:

- Utilizar los fármacos únicamente cuando sea preciso y no recurrir a su uso sistemático e irracional, reprimiendo la exigencia del enfermo para que el médico le prescriba medicamentos, muchas veces sin diagnóstico previo, reclamando recetas abundantes de medicamentos caros.

- Mostrar el régimen de vida tal que, manteniendo e incluso incrementando la salud, haga innecesario el recurso de los medicamentos. Situada nuestra reflexión en este orden de cosas, es objeto de la Educación Sanitaria el hacer ver a la colectividad la conveniencia de una vida sosegada, de un régimen alimenticio adecuado, relaciones y ambiente favorable, conducta sana y en general de una forma de vida tal que no hagan necesario recurrir a medios artificiales como los hipnóticos, tranquilizantes y otros semejantes que alejen al individuo de la concepción positiva que actualmente se tiene de la salud, que no sólo implica la ausencia de las enfermedades, sino el completo bienestar físico, psíquico y social.

- La utilidad de las campañas de vacunación y otras medidas farmacoterápicas de carácter preventivo y extensibles a la totalidad de la población.

- Total necesidad de seguir las medicaciones prescritas por el médico.

- Los peligros de la automedicación tales como la iatrogenia, el hecho de que casi siempre es sintomática y puede retrasar o impedir un tratamiento etiológico. La automedicación llega a ser del 20-25% del consumo total de medicamentos, frente al 10-15% de fármacos consumidos en el Hospital y 60% por medio de receta en medicina ambulatoria.

- Principios elementales sobre la conservación y administración de medicamentos en el hogar, bien entendido que, esto se hace aplicable a aquellos encuadrados dentro de los necesarios para primeros auxilios, así como los recetados por el médico para un tratamiento y momento dados.

- Las nefastas consecuencias de la farmacodependencia.

Con estas dos nuevas aportaciones, esquematizaremos la Medicina Integral como un pentágono (figura 10) cuyos lados sean:

- \* Medicina Curativa,
- \* Medicina Preventiva,
- \* Medicina Rehabilitadora y Constructiva (que abarca todo lo que suponga la mejora del sano),

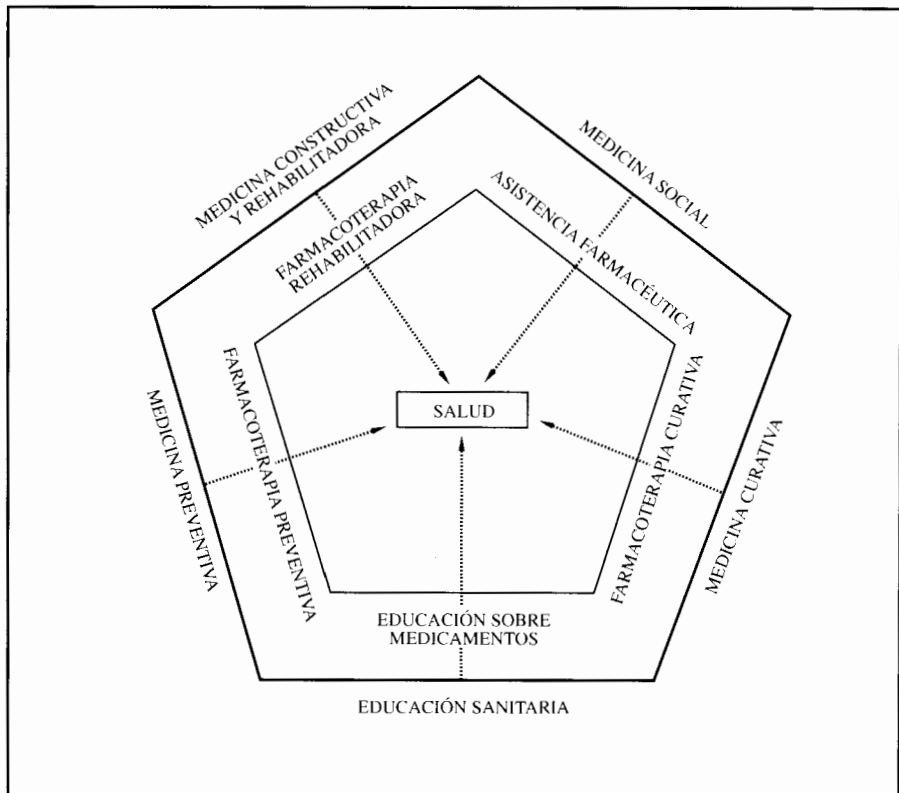
- \* Medicina Social y
- \* Educación Sanitaria.

Dentro de este pentágono incluimos otro concéntrico, cuyos lados son:

- \* Farmacoterapia curativa,
- \* Farmacoterapia Preventiva,
- \* Farmacoterapia Constructiva-Rehabilitadora,
- \* Educación Sanitaria en materia de medicamentos y la
- \* Asistencia Farmacéutica,

de forma que la salud, representada en el centro de la figura 10, sería un logro fruto de esos cinco cuerpos de actuaciones médicas que han de pasar por sus correspondientes en el campo de los medicamentos (véase figura 10).

Esto nos lleva en resumidas cuentas, a la conclusión de que las actuaciones farmacoterápicas de distinto signo, se potencializan en el marco de una acción con-



**Fig. 10.** Esquema de la Medicina Integral.



junta entre sí, con la asistencia farmacéutica, educación sanitaria sobre medicamentos y a su vez todas ellas, con las de las otras ramas de las ciencias y técnicas sanitarias en general.

El gran dominio logrado por la humanidad en el terreno de las enfermedades transmisibles, es un hecho que cabe atribuir no sólo a los logros proporcionados por los antibióticos y vacunas –como generalmente se cree– sino a la acción conjunta de estos dos aportes y al encuadramiento de los mismos en el marco de otras actuaciones: mejoras del medio ambiente, técnicas de diagnóstico en la población, controles de alimentos y aguas, etc. Por ello, las campañas contra las diversas enfermedades, comprenden un vasto programa de operaciones de índole diversas, dentro del cual se potencializan cada uno de los elementos integrantes y por tanto, la acción de los fármacos.

#### 1. Consideración que se tiene del medicamento.

Como ya indicamos al principio de este capítulo, el medicamento –como producto de la cultura– está plenamente integrado en la mentalidad de la sociedad, de manera que se recurre a ellos con una mayor facilidad de la debida. Su utilización se ha generalizado de tal manera, que la gente sabe, o mejor aún, cree saber, cuándo recurrir a ellos, a qué tipo de específico y en qué cantidad. Este tipo de conocimientos son totalmente empíricos, de manera que en determinados momentos pueden dar con la solución y en otros, producir verdaderos desastres.

El conocimiento científico de los fármacos se debe a un pequeño número de especialistas, bajo cuya custodia permanece. Profesionalmente, los agruparemos fundamentalmente en médicos y farmacéuticos. Aunque los rudimentos de un concepto científico del medicamento, se han difundido cada vez más entre la mayoría profana, mucha gente tiene tan pocos conocimientos científicos de los mismos, que llaman «drogas milagrosas» a los antibióticos y a otros fármacos. La actitud común del profano hacia el medicamento, no es distinta de la nuestra respecto al resto de la Ciencia; la aceptamos y damos por hecho los considerables beneficios de su tecnología, pero conocemos sólo muy vagamente los pilares científicos sobre los que se basa. Por otra parte, los conocimientos farmacológicos y terapéuticos del médico son muy escasos, agravado el problema por el enorme número de datos que acerca de los mismos hay que conocer.

Los conocimientos vagos que el profano tiene del medicamento, le pueden venir de:

- a) De un sanitario (médico, farmacéutico, A.T.S.)
- b) Del prospecto adjunto a las especialidades farmacéuticas.
- c) De otro profano (consejos o sugerencias de familiares y amigos).
- d) Publicidad.
- e) De su autoexperiencia a través de usos anteriores del producto con buen resultado.
- f) Transmisión vertical a través de generaciones de unas pautas de medicina tradicional muchas veces natural (extractos, jugos, raíces, etc.).

Dentro de los casos comprendidos en el apartado a), la información que el farmacéutico titular de oficina de farmacia pueda dar al público, merece ciertas consideraciones por ser tema de polémica. La gente en general, no cree que sea labor del titular de farmacia el informarles acerca de los productos adecuados para sus dolencias, como refleja el cuadro A.

CUADRO A. Frecuencia con que la gente acude a los farmacéuticos para informarse sobre algún medicamento adecuado para sus dolencias

Frecuencia	Porcentaje de población
Muchas veces .....	2,3
Bastantes veces .....	11,0
Raras veces .....	34,1
Nunca .....	52,6

Por su parte, la frecuencia con que los farmacéuticos informan a su clientela sobre específicos, aparece recogida en el cuadro B.

CUADRO B. Frecuencia con que los farmacéuticos informan a su clientela sobre específicos

Frecuencia	Porcentaje de farmacéuticos
Muy frecuentemente .....	8,8
Frecuentemente .....	24,6
A veces .....	54,5
Nunca .....	12,3

En consecuencia, se puede afirmar que esta modalidad por la que el profano llega al conocimiento sobre medicamentos, no está muy difundida. A este respecto, es de interés ver que los sectores más familiarizados con la problemática de las farmacias son aquellos que consideran que el acto farmacéutico no se limita exclusivamente a la dispensación. En el polo opuesto de esta opinión, se sitúan los médicos y hospitales (Velasco, 1983; García, 1988; López del Carre y col., 1987; Ascunce y col., 1987; Altimiras y col., 1987).

Sirva como demostrativo de lo anterior el cuadro C.

CUADRO C. Encuesta a personas relacionadas con la asistencia sanitaria, que se pronuncian en qué consiste el acto farmacéutico

El acto farmacéutico consiste en	A	B	C	D	E
La sola dispensación de medicamentos . . . . .	3,8	11,6	20,4	39,3	46,7
Dispensación y orientación sobre el uso de medicamentos . .	28,3	23,8	23,4	21,5	22,4
Dispensación, orientación e información: . . . . .	67,1	61,6	55,2	36,6	29,1
Otra pregunta . . . . .	0,8	-	1,0	2,6	1,8

- A. Porcentaje de farmacéuticos con oficina de farmacia.
- B. Porcentaje de responsables de centros de distribución de medicamentos.
- C. Porcentaje de responsables de laboratorios farmacéuticos.
- D. Porcentaje de médicos.
- E. Porcentaje de responsables de hospitales.

En lo que respecta a la publicidad que sobre específicos llega directamente al profano (periódicos, revistas) digamos que se encuentra muy limitada por las autoridades sanitarias, por cuanto pueden dar lugar a malas interpretaciones. En encuesta a la población sobre este tipo de publicidad, se obtuvieron los datos que aparecen en el cuadro D.

CUADRO D. Encuesta sobre la necesidad de la publicidad de fármacos

Juicio	Porcentaje de población
Es necesaria . . . . .	11,4
Es innecesaria . . . . .	39,2
Es perjudicial . . . . .	35,6
Otra respuesta . . . . .	13,8

La opinión que la juzga más innecesaria y hasta perjudicial, se da entre los niveles culturales más altos.

Aunque el conocimiento por parte del profano depende del conocimiento científico del medicamento y viene informado desde sus perspectivas generales, es –de por sí– muy imperfecto, tanto en detalles como en generalidades.

El especialista, evalúa la eficacia de un fármaco en base a los conocimientos que posee, si bien la casuística sea una importante fuente de información. El profano cambia notablemente su consideración respecto a un medicamento determinado. Ello es debido a que su enfermedad le condiciona emocionalmente, de forma que su opinión sobre tal medicamento será subjetiva en el sentido de que si cura es bueno, y si no cura, es malo. Lo que no sabe es que en cualquier enfermedad, la complejidad de los factores biológicos que entran en juego es tan variable, que puede hacer

fracasar medicaciones tenidas como infalibles. Hay fármacos que tienen su acción beneficiosa después de un tratamiento continuado, por lo que en tales casos, para el profano tal tratamiento es malo en sus comienzos y muy bueno a la vista de los resultados finales. Un especialista (un médico, un farmacéutico) tendrá una opinión de ese medicamento sustancialmente distinta y en virtud de los conocimientos que posee.

La volubilidad de opinión del profano respecto a un medicamento se hace ver en las automedicaciones de las afecciones que le acontecen con frecuencia. En un momento dado se autorreceta un específico que él considera infalible porque le fue bien en un proceso anterior que tuvo y que en los síntomas era muy semejante al que ahora siente. Pero puede ser que se trate de otra enfermedad, o que siendo la misma haya una serie de factores adicionales, que hagan que ese medicamento resulte ineficaz o que incluso esté contraindicado o que el tratamiento no se instauró a tiempo. En cualquier caso, ese individuo tendrá un mal concepto en lo sucesivo de un medicamento que en otros tiempos consideró de una alta eficacia.

Una gran parte de enfermos y profanos, tiene una gran confianza en sus médicos, motivada en parte, porque la perspectiva cultural del enfermo considera la enfermedad como un fenómeno que requiere conocimientos especiales y, ello lleva a depender a los profanos de los buenos oficios de los profesionales, hasta el punto que creen que los medicamentos que les receta el médico son buenos por el simple hecho de quien los prescribe. Esa persona, no dudará cuando se halle ante un conocido en recomendarle ese mismo medicamento ante síntomas semejantes a los de su enfermedad, y aducirá que se le recomendó el médico X.

Como ya indicamos, los fármacos al mismo tiempo que deben ser considerados como agentes terapéuticos, lo son también potencialmente peligrosos por su toxicidad en mayor o menor grado. Ello motiva que muchos enfermos después de una medicación continuada, en la que no experimentan síntomas de mejoría, entran en un estado de alarma por cuanto no ven más que la parte negativa del medicamento, el cual en un momento dado pueda llegar a intoxicarle. A partir de ese momento, la consideración que tendrá del mismo será como la de un veneno (aunque no haya experimentado síntomas de intoxicación) y su reacción más habitual consistirá en el abandono de la medicación.

En general, podemos afirmar, que el equilibrio psicológico de una persona es fácilmente alterado y perturbado por el hecho dramático de la enfermedad. Ello explicaría la subjetividad y volubilidad que el enfermo tiene con los medicamentos.

## INFORMACIÓN EN MATERIA DE MEDICAMENTOS

### 1. Información al médico

La utilización racional de los medicamentos, exige a todo médico disponer de fuentes de información que le permitan una actitud terapéutica racional, basada en la evaluación de los beneficios y de los riesgos, si se debe tratar o no farmacológicamente, elección de medicamento y posología. Para ello el médico tiene que conocer los siguientes aspectos acerca de los medicamentos que prescribe:

- Identificación: origen, química, grupo terapéutico al que pertenece, etc.
- Farmacocinética: liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación.
- Farmacodinamia: Mecanismo de acción y acciones farmacológicas.
- Toxicidad, efectos no deseados, interacciones medicamentosas, tratamiento en caso de intoxicación, etc.
- Indicaciones, contraindicaciones, su eficacia comparada con otros tratamientos.
- Preparados, vías de administración, dosificación, precio, naturaleza de los excipientes, etc.

Las fuentes de información farmacológica de acuerdo con su origen, se dividen en comerciales y no comerciales.

*Las fuentes de información comercial*, proporcionadas por la industria farmacéutica, se hacen cargo del médico desde el fin de su formación universitaria e incluso antes y le acompañan a lo largo de todo su ejercicio profesional; destacan las siguientes fuentes comerciales: visitas de los representantes de las casas farmacéuticas, publicidad en cartas o revistas médicas, muestras, monografías, listas de medicamentos, etc. Salvo algunas casas comerciales serias, que consideran la importancia de transmitir una información sólida y verdaderamente formativa, se impone cierta prudencia ante la información farmacoterapéutica de origen comercial (Erill, 1981; Carvajal y col., 1988; Castillo, 1987).

*Las fuentes de información no comercial*, son consultadas raramente por el médico en ejercicio, a pesar de su superior calidad científica; se publica mucho sobre Farmacología y el médico se siente abrumado ante su impresionante volumen, por ello sólo vamos a citar algunas fuentes útiles:

a) En primer lugar es fundamental la lectura de un buen tratado de Farmacología sistemática. Existen excelentes libros españoles y extranjeros que el médico debe consultar y renovar cada cinco años.

b) En segundo lugar, es importante disponer de un buen texto de Terapéutica, aconsejo cualquiera de los siguientes:

FOZ, M.; ERILL, S. y SOLER, C., *Terapéutica en Medicina Interna*, 2.<sup>a</sup> edic. Doyma, Barcelona, 1987.

FABRE, J. (ed.), *Terapéutica Médica*, Ateneo, Buenos Aires, 1982.

PERRAULT, M. et LAPLANCHE, C., *Elements de Therapeutique*, Flammarion 8.<sup>a</sup> edic., París, 1977.

ENCICLOPEDIA MÉDICA QUIRÚRGICA en 10 volúmenes revisados cada año, Editions Techniques, París.

SPEIGHT, T. M. (ed), *Avery's drug treatment* 4.<sup>a</sup> ed., Adis Press, Sydney, Aukland, 1997.

CLAIBORNE-DUNAGAN, W. y RIDNER, M. L., *Manual de Terapéutica Médica*, 7.<sup>a</sup> edic., Salvat Editores, Barcelona, 1990.

RAKEL, R. E. (ed.), *Conn's Current Therapy 1990*, Saunders Co, Philadelphia, 1990.

LORENZO-VELÁZQUEZ, B., *Formulario con sus Fundamentos de Terapéutica Clínica*, 15.<sup>a</sup> ed, Editorial Oteo, Madrid, 1980.

ALSTEAD, S.; MACGREGOR, A. G. and GIRWOOD, R. H., *Textbook of Medical treatment*, 14th ed., Churchill-Livingstone, London, 1978.

RAMSEY, P. G.; LARSON, E. B., *Manual de Terapéutica Médica*, 3.<sup>a</sup> Edición, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1999.

c) Para información monográfica de medicamentos, es importante disponer de obras tales como:

MARTINDALE, *The Extra Pharmacopeia 32th Edition*, Pharmaceutical Press, London (1999); obra exhaustiva de la que se debe poseer la última Edición.

LECHAT, P. y col., *Dictionnaire de Medicaments principaux*, Masson et Cie, París (1982); se limita a los medicamentos básicos en línea con la selección de Medicamentos esenciales de la O.M.S.

Dentro de esta línea está la Guía Farmacológica para la asistencia primaria editada por el Ministerio de Sanidad en 1987. Las Farmacopeas Inglesa y Norteamericana, constituyen una excelente fuente de información para los medicamentos clásicos, así como el AMA DRUG EVALUATION. En 1989 el Ministerio de Sanidad y Consumo ha traducido la última edición de la Farmacopea Norteamericana al castellano, actualizando su contenido (Laporte y Arnau, 1982).

d) Es importante consultar algunas publicaciones periódicas tales como *Drugs and Therapeutics Bulletin*, *Medical Letter*, *Farmacoterapia*, Revistas generales como *Lancet*, *Nouvelle Presse Medicales*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, etc. que traen excelentes trabajos en el campo de la farmacología. «Es paradójico como dice Melmon, que los métodos de diagnóstico hayan alcanzado un nivel técnico refinado, mientras que el tratamiento se basa aún demasiado a menudo, en impresiones y en sentimientos y en una publicidad no crítica y a veces engañosa». (Melmon, K.L. and Morelli, H.F.: *Clinical Pharmacology*, 3rd Edition, McGraw-Hill Co. New York, 1992).

## 2. Información al paciente

Los ciudadanos son cada vez más conscientes de la importancia de disponer de información clara y veraz sobre los bienes que consumen y muestran particular interés por la relacionada con la salud y, en concreto, con los productos farmacéuticos.

Por ello, y en cierto modo presionados por las organizaciones europeas de consumidores, la Comisión de la CE ha reunido recientemente en Bruselas a expertos comunitarios de la industria farmacéutica (estaban representados tanto los fabricantes de especialidades de prescripción como los de publicitarias) y de las Asociaciones antes mencionadas: BEUC (Bureau Européen des Unions des Consommateurs), para estudiar desde distintos ángulos el tipo de información que se está proporcionando al paciente, si es suficiente y si existen mecanismos para mejorarla (García, 1988).

Entre los canales de información posibles figura uno especialmente importante, porque llega inevitablemente al consumidor de medicamentos: el prospecto. En todos los países de la CEE, a excepción de Gran Bretaña y los Países Bajos, donde tienen sistemas de distribución diferentes, es obligatorio incluir, junto con el material de acondicionamiento, ciertos datos sobre el producto que, en general, son revisados previamente por las autoridades. Los prospectos y en esto coinciden todos los participantes de la consulta, suelen resultar incomprensibles para el enfermo que, indudablemente, los lee. Un estudio llevado a cabo por el Insalud en 1986 demostraba que el 80 por 100 lo hace habitualmente. Si bien el prospecto debe tener un carácter científico y no promocional, es importante no sobreestimar los conocimientos médicos de los enfermos, que suelen ser reducidos, como se deduce de una encuesta realizada en EE.UU. entre una población que había superado la formación secundaria, en la que el 20 por 100 de los entrevistados no conocían el significado de la palabra «crónico».

Este problema se ha intentado solucionar en algunos países como, por ejemplo, en Alemania, donde se hizo una experiencia piloto redactando la mitad del prospecto con la terminología habitual –ya que se destinaba al médico y farmacéutico– y la otra parte era una versión simplificada e inteligible dirigida al paciente.

La información contenida en el prospecto suele ser, en general, vaga y poco concreta, dando lugar a interpretaciones diversas y a veces erróneas; es muy habitual encontrar recomendaciones como las siguientes: «tomar preferentemente antes de las comidas» sin precisar si se trata de algunos minutos o de una hora, como ocurre en algunos antibióticos, u otras como «no utilizar durante períodos prolongados» sin especificar la duración de los mismos.

Los efectos secundarios tienen que exponerse de forma exacta y –como normalmente se hace– comprensible para el consumidor. No se puede hablar de ‘hipokalemia’, pues es un término científico difícil de entender para el no experto, cuando sería más eficaz referirse a debilidad muscular, que es una consecuencia directa de la deficiencia de potasio. Por supuesto, es importante no ocultar ninguna de las consecuencias indeseables que pudiera traer consigo el uso de algunos medicamentos, porque conduciría a la pérdida total de confianza en el prospecto por parte del paciente.

También se ha debatido en Bruselas la conveniencia de dar una información completa sobre algunas enfermedades, así como los problemas éticos que puedan derivarse de este hecho y en el caso de que lo fuera, de qué manera habría que facilitarla.

La posología no siempre se presenta de forma clara, tanto en su contenido como en su forma. Sería interesante al respecto que apareciera con caracteres mayores, palabras subrayadas, colores, recuadros, etc. En cuanto al capítulo «advertencias», BEUC señaló que deberían figurar al principio los casos en los que no se recomienda el uso de un determinado fármaco, así como las razones que hacen que se desaconseje; el consumidor rechaza el bombardeo con excesivos datos; por el contrario, quiere conocer los argumentos de los más significativos.

En lo que se refiere a declaración de la fórmula de la especialidad, BEUC señaló el interés de que se haga referencia a los excipientes, ya que pueden estar contraindicados en algunos enfermos, como ocurre con la glucosa en diabéticos o la lactosa en aquellos que padecen el síndrome de intolerancia a este azúcar (González y González, 1984).

Considerando todas las deficiencias que presentan los prospectos, los consumidores presentaron un modelo, cuyo objetivo era proporcionar la información que en su opinión necesita el paciente y que incluía los puntos que se citan a continuación:

- El nombre del medicamento.
- Su finalidad.
- De qué modo puede el paciente juzgar su eficacia, así como detectar que el medicamento es ineficaz y cómo reaccionar ante este supuesto caso.



- En qué circunstancias no se debe tomar ese producto.
- Cuáles son las consecuencias de abandonar el tratamiento demasiado pronto o de no seguir la pauta terapéutica establecida.
- Dosis de fármaco por toma y por día, modo de administración y momento exacto.
- Advertencias razonada sobre las actividades en que la utilización combinada del medicamento con otros, con alimentos, alcohol y otras sustancias es contraproducente.
- Precauciones de uso en grupos especiales: lactantes, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, ancianos, etc.
- Efectos secundarios, forma de reconocerlos y cómo reaccionar ante ellos.
- Medidas que se deben tomar en caso de sobredosis accidental.
- Cómo dejar el tratamiento cuando éste entrañe riesgos de habituación.
- Temperatura, lugar y condiciones de conservación de la especialidad.

El contenido de un prospecto diseñado especialmente para el paciente debe ser lo suficientemente claro como para que éste lo siga y pueda reaccionar correctamente ante los problemas que puedan surgir.

Por ello, sería interesante que el prospecto se elaborara conjuntamente por médicos, farmacéuticos, expertos de la industria y con los consumidores (López del Carre y col., 1967; Gaspar y Caro y col., 1987).

En el apartado 6 se ha comentado la información que el farmacéutico titular de oficina de farmacia puede dar al público. Es un tema objeto de polémica, aunque la información al paciente mejora el cumplimiento terapéutico (Ascunce y col., 1987; Velasco, 1983a; Girona y Carnela, 1986) y muchos farmacéuticos clínicos consideran que éste es uno de sus más importantes cometidos; a pesar de la falta de apoyo institucional en gran número de Hospitales (Altimiras y col., 1987; Ascunce y col., 1987; Carre, 1990; Bogaert y col., 1989; Boada y col., 1989).

El Ministerio de Sanidad y Consumo en 1992 editó la obra: «Información de Medicamentos: Consejos al paciente», traducción de la USP DI norteamericana de 1991, 11th Edition, que repartió gratuitamente a todas las Asociaciones de Consumidores y Usuarios que está en franca contradicción con las normas de sencillez y claridad expuestas en los párrafos anteriores y con una información farmacológica muy superior a la que reciben los Alumnos del Nuevo Plan de Estudios de Medicina en Farmacología y Terapéutica.

## SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Informe Técnico n.º 615, publicó una selección de medicamentos esenciales, es decir, un mínimo arsenal terapéutico para aquellos países que por motivos económicos o por carecer de una industria farmacéutica propia, tienen que cuidar el orden de prioridades en los medicamentos que han de importar. Pero éste no es el caso de los países desarrollados con una industria farmacéutica adecuada. En modo alguno puede creerse que con los 200 medicamentos de la OMS basta y sobra para curar todas las enfermedades. Esta lista no es más que el arsenal terapéutico mínimo exigible y deja fuera muchos fármacos útiles y ampliamente utilizados. La publicación de esta lista ha creado un gran confusionismo, los alumnos de Farmacología creen que sólo hay que explicar estas 200 sustancias. (Hay que tener en cuenta que en Farmacología deben explicarse sustancias que producen farmacodependencia y son ampliamente consumidas –cafeína, tabaco, etanol, etc.– Muchos alumnos protestan después de haber aprobado la asignatura por el hecho de no haberseles explicado en 3.º curso sustancias introducidas con posterioridad en el arsenal terapéutico). En los medios sanitarios de nuestro país se piensa que hay que reducir drásticamente el número de medicamentos, además ha dado lugar a la publicación de algunos libros de marcado carácter oportunista y escaso rigor científico. Se olvida algo fundamental y es que el descubrimiento de nuevas sustancias químicas ha ampliado nuestros conocimientos sobre la bioquímica y fisiología de los seres vivos, piénsese a este respecto en la caracterización de los nuevos subtipos de receptores muscarínicos, dopaminérgicos, alfa, etc. en la farmacología de los antagonistas del calcio, etc., además es fundamental continuar investigando sobre nuevas sustancias, más activas, menos tóxicas, más selectivas, etc. Hay que racionalizar la prescripción, pero ningún Formulario de Hospital en España se limita a incluir únicamente los 200 medicamentos de la O.M.S. (Rodríguez, 1988; Salvá, 1982; Alfonso San Juan, 1981; Lunde, 1982; Laurence, 1982; Rodríguez, 1988; Gervás, 1989).

## CUMPLIMIENTO O DOCILIDAD TERAPÉUTICA

**E**ste término (traducción de la palabra inglesa «Compliance»), se refiere al cumplimiento de las prescripciones médicas por parte de los pacientes. La falta de cumplimiento de la prescripción se debe a la incapacidad de tomar el medicamento correcto a la dosis adecuada y en el momento preciso (Durán y Figuerola, 1987). Según Cuskey y Litt, 1980, se calcula que el incumplimiento en la población pediátrica es de alrededor del 50%, variando hasta un 20%-80% según las series. Se debe sospechar de él, cuando la respuesta al tratamiento parece insatisfactoria o bien los lógicos efectos secundarios no aparecen. Generalmente ocurre en los controles ambulatorios (Portugal y col., 1986; Myerts y Calvert, 1984; Suchman y Matthews, 1988; Litt, 1985; Haynes y col., 1977).

Es importante en ocasiones determinar el cumplimiento o no de un régimen terapéutico cuando hay dudas. Esto se puede hacer mediante:

a) Análisis de los niveles de fármaco en los líquidos orgánicos y algunos tejidos (Chaput de Saintonge, 1977; Johnston y McDeust, 1978; Puche y Mota, 1985; Castillo, 1987). Se aconseja determinar los niveles plasmáticos en casos sospechosos de niños que toman: anticonvulsivantes, salicilatos, digoxina, fenotiacinas y teofilina.

Se puede estudiar también su concentración en orina, en los sometidos a medicamentos del tipo de la penicilina, fenotiacinas, isoniacida, salicilatos y otros antiinflamatorios (ácido mefenámico, etc.). Incluso es aconsejable hacer determinaciones salivares de anticonvulsivantes y litio.

En todos los casos recomendamos realizar estudios tanto cualitativos o cuantitativos, sin previo aviso al paciente, a la madre o al niño (dependiendo de la edad).

b) Entrevista. A veces dependiendo de la medicación, es útil preguntar ¿Dígame lo que siente al tomar la medicina?, observando la certeza de la respuesta (Martín Sánchez y col., 1988; Finney y col., 1985).

c) Contaje de los comprimidos o cápsulas. Consiste en hacer traer a la consulta el envase de la medicación prescrita (o bien el médico puede objetivarlo en la casa del paciente si es una visita domiciliaria). Aplicándose la siguiente fórmula que mide el cumplimiento (Asplund y col., 1984):

$$C = \frac{\text{número de píldoras tomadas}}{\text{número de píldoras prescritas}} \times 100$$

El cuadro E resume los principales métodos de valoración del cumplimiento (Durán y Figuerola, 1988; Roth y col., 1970; Mucklow y Dollery, 1978; Porter, 1969; Haynes, 1976; Figuerola y col., 1986; Feely y col., 1987; Gehmacher, 1982; Sagalés y col., 1990).

El incumplimiento se relaciona en la mayoría de los estudios a múltiples factores: las características del régimen terapéutico, del paciente, de la familia, de la enfermedad, de la relación médico-paciente, etc. Aconsejándose para evitarlo: simplificar los regímenes terapéuticos, educación del paciente, emplear envases-calendario, incrementar la supervisión del tratamiento, etc. (Lucker, 1984; Hamilton-Miller, 1984; Stark y col., 1975; Foerster y col., 1985; Bellamy y col., 1984; Mucklow y Dollery 1978; Raskin, 1985; Meager y col., 1985; Pullar y col., 1988; Lambert y Buchanan, 1985; Peck y Knig, 1985; Vallve y col., 1983; Durán y Figuerola, 1988; Dirks y col., 1987; Editorial Lancet, 1990; Wandless y Davie, 1977; Laekeman, 1984; Sagales y col., 1990; Lucena, 1983; Litt y Cuskey, 1980, Wade, 1979).

## CUADRO E. MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO

---

### 1. MÉTODOS DIRECTOS

1. Monitorización de los niveles plasmáticos.
2. Medición de la excreción urinaria de los fármacos o sus metabolitos.
3. Empleo de marcadores.
4. Cuantificación de las concentraciones salivares.
5. Detección en cabellos y uñas.
6. Identificación de los fármacos o sus metabolitos en el aire espirado.
7. Detección en heces, sudor, semen y lágrimas.

### 2. MÉTODOS INDIRECTOS

1. Informe verbal o escrito del paciente, familiares, enfermeras y médicos.
2. Recuento de comprimidos o cápsulas.
3. Resultado del tratamiento.
4. Aparición de efectos indeseables.

## CONCLUSIÓN

**E**n esta lección inaugural he revisado muy someramente la importancia sociológica del medicamento, un bien de carácter sanitario alrededor del cual giran una serie de intereses económicos y sociales que es necesario contemplar y coordinar, que influye de forma decisiva en la relación médico-paciente. El medicamento actúa como coartada moral de una conducta sanitaria individual y colectiva incorrecta. Los medicamentos nos curan enfermedades que no hubiéramos debido adquirir y que contraemos porque no adoptamos personal o socialmente las medidas de prevención adecuadas. El medicamento justifica psicológicamente la escasez de esfuerzos para establecer una medicina preventiva y un saneamiento que le harían en muchos casos innecesario. Socialmente actúa mitigando el daño que la actuación social, la educación sanitaria y la Medicina Preventiva deberían haber evitado.

Quiero concienciar al médico que la prescripción de un medicamento no es un acto trivial y automático en el que son numerosos los errores. En la mayor parte de los casos, no es el consumidor el enfermo, sino el médico que decide el tratamiento y elige el medicamento para su paciente; a este último o a la Seguridad Social les corresponde pagar la factura, creando una situación muy singular, originando problemas desconocidos en otras ramas de la producción distintas de la industria farmacéutica, cuyo volumen de negocio ocupa el primer lugar entre las ramas de la industria química. En España los gastos de Farmacia en 1982, se sitúan en el 20% del presupuesto total de asistencia sanitaria de la Seguridad Social.

La Farmacología estudia la interacción entre moléculas químicas y moléculas biológicas y el conocimiento de esta interacción puede ser útil para ayudar en la curación, alivio o consuelo del enfermo. Desde Schmiedeberg se conoce que las modificaciones que imprimen los fármacos en los organismos vivos son siempre de índole cuantitativa y que no restauran la integridad de las células lesionadas por la enfermedad; según los asclepiadas griegos la enfermedad es un desequilibrio o una alteración de la armonía de la naturaleza, y los fármacos en algunas ocasiones pueden contribuir a restablecer dicho equilibrio.

En los últimos cincuenta años, nuevos medicamentos han proliferado con tal rapidez que la vida útil de un agente incluido en la lista de los más prescritos puede establecerse en años o a lo más en décadas. Uno de los resultados de este vertiginoso ajuste es el hecho de que la mayoría de los medicamentos son descubiertos y caracterizados por la Industria Farmacéutica y no por los laboratorios académicos. Una razón para esta tendencia es que la investigación farmacológica contemporánea requiere una afluencia mayor de recursos multidisciplinarios en Biología Molecular, Química, Farmacología, Toxicología, Medicina clínica, etc. más de lo que cualquier Laboratorio y Departamento académico modesto podría razonablemente contemplar. Los costes y la ganancia potencial financiera han contribuido más a la búsqueda de nuevos medicamentos.

Se ha calculado que por cada 10.000 moléculas probadas sólo 10 alcanzan la etapa de notificación de un medicamento en investigación. Entonces se inician los estudios en seres humanos para evaluar su seguridad y su eficacia y es probable que de estas diez moléculas sólo una se convertirá en un medicamento nuevo. Cada vez es más difícil desarrollar nuevas sustancias debido a que cada vez se exige más eficacia y mayor seguridad.

Utilizando técnicas de recombinación de ADN ha sido posible obtener la secuencia de aminoácidos de las subunidades de algunos receptores de los principales neurotransmisores. Ha sido posible clonar el gen que codifica este receptor y expresarlo en oocitos de rana en su forma funcional. La profundización en el campo de la patología de los receptores tendrá importantes consecuencias dentro de muy pocos años. El conocimiento detallado de la estructura de los receptores permitirá en muy poco tiempo el diseño de fármacos asistido por ordenador. La Biología molecular ha logrado en esta última década avances absolutamente insospechados, por lo que si las circunstancias económicas no lo impiden estamos a las puertas de una nueva revolución terapéutica de mayor intensidad que la que tuvo lugar al finalizar la Segunda Guerra Mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

- AGAZZI, E.: *El bien, el mal y la ciencia: Las dimensiones éticas de la empresa científico-tecnológica*, Editorial Tecnos S. A., Madrid, 1996.
- ALBERTI, L.: *Reflexiones sobre el sistema sanitario: Aspectos relacionados con el factor tiempo y los medicamentos*. Farmaindustria, Madrid, 1987.
- ALFONSO SANJUAN, M.: *Medicamentos esenciales*. Publicaciones Médicas Aguilar, Madrid, 1981.
- ALONSO, R. (ed.). *Principios de Marketing Farmacéutico*. Idepsa, Madrid, 1989.
- ALTIMIRAS, J.: *Los medicamentos y el usuario. Uso y abuso*. El Farmacéutico, 11: 60-64, 1985.
- *¿La información y educación sobre los medicamentos al usuario es una función importante para el farmacéutico de oficina?* El Farmacéutico, 11: 62-66, 1985.
- *El Management en la educación sanitaria sobre los medicamentos*. Farmacia Clínica, 3 (2 suppl.): 37-41, 1986.
- ALTIMIRAS, J.; BASSONS, I.; GELONCHA, A.; SELVA, C.: *Evaluación del conocimiento de los pacientes crónicos sobre su tratamiento (Primera fase de un programa de educación sanitaria sobre los medicamentos)*. Farmacia Clínica 4 (2): 150-158, 1987.
- ALTIMIRAS, J.; BONAL, J.; CANVOAS, P.; GISBKRT, R.: *El medicamento y su entorno*. Laia/paperback. Barcelona, 1978.
- ALLEN, K. F.; SWEENEY, S. J.: *The availability and design of patient information leaflets*. The Pharmaceutical Journal, 10: 181-183, 1985.
- ALLOZA, J. L.: (ed). *Clinical and Social Pharmacology Postmarketing Period*. Cantor Aulendorf, 1985.
- ARRANZ ALVAREZ, L.: *La prestación Farmacéutica*. Instituto Nacional de Previsión. Madrid, 1979.
- ARRANZ, L.: *La prestación farmacéutica ¿Paradigma del Sistema de salud para todos en el año 2000?* Rev San Hig Pub, 64: 9-15, 1990.
- ARRANZ, L.: *La utopía farmacéutica. Una experiencia de gobernabilidad, 1946/86*. Madrid, INSALUD, 801 páginas, 1990.

- ASCUNCE, P.; LÓPEZ DEL CARRE, P.; FERRANDIZ, J. R.: *Información de medicamentos al paciente en el hospital*. Farmacia Clínica, 4 (7): 553-562, 1987.
- ASPLUND, J.; DANIELSON, M.; OHMAN, P.: *Patients compliance in hypertension - the importance of number of tablets*. Br J Clin Pharmacol, 17: 547-552, 1984.
- AVENDAÑO, C. (Editor): *Introducción a la Química Farmacéutica*, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1993.
- AYD, F. J.: *Rational pharmacotherapy: Once-a-day drug dosage*. Dis Nerv Syst, 34: 371-378, 1973.
- BADIA, X.; ROVIRA: *Evaluación económica de medicamentos*, Luzán-5 S.A. de Ediciones, Madrid, 1994.
- BAKKE, O. M.; CARNE, X.; GARCÍA-ALONSO, F.: *Ensayos Clínicos con medicamentos*. Mosby/Doymá Libros, Madrid, 1994.
- BEGAUD, B.; MARTÍN-ARIAS, L. H.: *Diccionario de Farmacoepidemiología*, Masson, Barcelona, 1997.
- BARSKY, A. J.: *Hidden reasons some patients visitors*. Ann Intern M. ed, 94 (4pt 1): 492-498, 1981.
- BLACKWELL, B.: *Drug therapy. Patient compliance*. N Engl J Med, 289: 249- 252, 1973.
- *Treatment adherence*. Br J Psychiatry, 129: 513-531, 1978.
- BOADA, J.; DUQUE, J.; SANZ, E.: *Parent Drug prescription in Children*. Eur J Clin Pharm (IV World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics), 36: A155 suppl. 1989.
- BOGAERT, M. G.; VAUGER, R.; BRAEM, M.; VAN HEACHT, K.: *Attitude of the public towards package inserts for drug information in Belgium*. Eur J Clin Pharm (IV Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics), 36: 24, 1989.
- BOUQUIVANNI, M.: *Pharmacists have important role in patient education*. Am Drug, 191: 120-123, 1985.
- BOYLE, C. M.: *Difference between patients 'and doctors' interpretation of some common medical terms*. Br Med J, 2: 286-289, 1984.
- CARON, H. S.; ROTH, H. P.: *Patients' cooperation with a medical regimen*. JAMA, 203: 922-929, 1968.
- CARRE, M. C.: *Mejorar la información sobre medicamentos*. Med Clin (Barcelona), 89: 87-88, 1987.
- CARVAJAL, A. (Director): *Farmacoepidemiología*, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993.
- CARVAJAL, A.; GONZÁLEZ, T.; MANSO, E.: *Información sobre fármacos en la prensa diaria*. Med. Clin, 90 (6): 607-610, 1988.
- CASTILLO, P.: *Medicamentos, innovaciones farmacológicas y Medicina Clínica*. Med Clin (Barcelona) 91: 665-670, 1987.
- *La información farmacológica y la industria del medicamento. Papel de sus departamentos médicos*. Med Clin, 89 (7): 288-295, 1987.
- CORTEJOSO, F. J.; MUÑOZ, J. G.; DUEÑAS, A.; VELASCO, A.: *Estudio del consumo de medicamentos en una zona básica de salud rural*, Farm. Clin., 11 (7): 558-570, 1994.



- CUSKEY, W. E.; LITT, J. F.: *Compliance with Pediatric Medication Regimens in «Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice»*, págs. 79-91. Jaffe SJ (ed.). Editor Grune & Stratton. New York, 1980.
- DAVIS, M. S.: *Variations in patients 'compliance with doctors' advice: analysis of congruence between survey responses and results of empirical observations*. J Med Educ, 41: 1037-1048, 1966.
- DOLINSKY, D.; GROSS, S. M.; DEUTSCH, L.; Demestinas, E., Dolinsky, R.: *Application of psychological principles to the design of written patient information*. Am J Hosp Pharm, 40: 266-271, 1983.
- DOMÍNGUEZ, A.: *Investigación y desarrollo de Fármacos*. Ediciones Universidad de Salamanca, 1985.
- DOMÍNGUEZ CARMONA, M.: *Sociología del medicamento, en Medicina Preventiva y social, Higiene y Sanidad ambiental*. Tomo II, págs. 947-1000, 6.ª edic. Ediciones Amaro. Madrid, 1978.
- *La publicación médica como problema sanitario social*, Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, 112: 213-246, 1995.
- DUNNELL, K.; CARTWRIGHT, A.: *Medicine takers, prescribers and hoarders*. Routledge and Kegan Paul. London, 1972.
- DURAN, J. A.; FIGUEROLA, J.: *Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo*. Med Clin, 90: 338-343, 1988.
- DURÁN, E., FERNÁNDEZ, I., SANJURJO, M., ARMENTIA, L.: *Calidad en Farmacoterapia: un proceso integral*, Medicine 7.ª Serie, 134: 6361-6366, 1999.
- EATON, M. L.; HOLLOWAY, R. L.: *Patient comprehension of written drug information*. Am J Hosp Pharm 37: 240-243, 1980.
- EDITORIAL: *Compliance a precondition for the success of therapy. Review of a Symposium on Hypertension, coronary heart disease and arteriosclerosis. Therapy and Prevention with Ca++ antagonists*. 16-19, Excerpta Médica, 1987.
- *Seminario de Educación Sanitaria sobre Medicamentos (Sociedad Europea de Farmacia Clínica)*. Inf Ter Segur Soc, 12 (5): 99-100, 1988.
- *Educación Sanitaria sobre Medicamentos 1.º Seminario 13 y 14 junio 1988*, Madrid, Inf Ter Segur Soc, 12 (7): 160-164, 1988.
- *Informar al paciente sobre los medicamentos*. Farmacia al día. 15: pág. 3, 1988.
- *La automedicación, la forma más extendida del autotratamiento*. El Médico, 46-60, 1989.
- *Criterios éticos para la promoción de medicamentos: objetivos, ámbito de aplicación, publicidad e información*. Boletín Epidemiológico de Castilla y León, 5: 29 y 30, 1989.
- *¿Está Ud. tomando la medicación?* The Lancet (Ed. Esp) 16: 382-383, 1990.
- *Compliance a precondition for the success of therapy. Review of a symposium on hypertension, coronary heart disease and arteriosclerosis. Therapy and prevention with Ca++ antagonist*. Excerpta Médica, 16-19, 1987.

- ELLIS, D. A.; HOPKIN, J. M.; LEITCH, A. G.; CROFTON, J.: «Doctors orders»: controlled trial of supplementary written information for patients. *Br Med J*, 1: 456, 1979.
- ERAKER, S. A.; KIRSCHT, J. P.; BECKER, M. H.: *Understanding and improving patient compliance*. *Ann Intern Med*, 100: 258-268, 1984.
- ERILL, S.: *Información sobre medicamentos y su repercusión en la prescripción farmacológica*. *Avances en Terapéutica*, 11: 18-28, 1981.
- ESCAPA, E.: *Anuario de Castilla y León*, 1990. Ambito, Valladolid, 468 págs. 1990.
- FARMAINDUSTRIA: *La industria Farmacéutica en España*. *El Médico*, número extraordinario, 1988.
- FEELY, M.; COOKE, J.; PRICE D. et al.: *Low-dome phenobarbitone as an indicator of compliance with drug therapy*. *Br J Clin Pharmacol.*, 24: 77-83, 1987.
- FIDALGO, F. J.; FIDALGO, S.: *Estudio de utilización de analgésicos en la Atención Primaria en el Principado de Asturias*. *Inf Ter Segur Soc*, 13 (5): 103-105, 1989.
- FIGUEROLA, J.; DURAN J. A.; LLUCH, D.; SERRANO, J. S.: *Cumplimiento de la medicación en convulsiones infantiles*. *Rev Farmacol Clin Exp*, 3: 9-12, 1986.
- FLAQUER VIVER, A.: *La importancia económica de la industria farmacéutica*. *Jano*, 546: 61-72, 1982.
- FLETCHER, C. M.: *Communication in medicine*. Nutfield Provincial Hospitals Trust, London, 1973.
- FRANCIS, V.; KORSCII, B. M.; MORRIS, M. J.: *Gaps in doctor-patient communication. Patients response to medical advice*. *N. Eng J Med*, 280: 535-540, 1969.
- FREIREICH, E. J.: *Unproven remedies: lessons for improving techniques of evaluating therapeutic efficacy*. In: *Cancer chemotherapy Year Book Medical Publishers, Chicago*, 1975.
- FUENTE DE LA, L.: *Marketing Farmacéutico 2.ª Edic.* Gráficas Dehon. Madrid, 1986.
- FUNDACIÓN CEFI: *Investigación, Tecnología y Regulación del Medicamento*, CEFI, Madrid, 1997
- GARCÍA, A. G.: *Prescripción racional de fármacos*. *Noticias Médicas*. n.º 210-390, pág. 9, 1990.
- *Uso de psicofármacos en el marco de la medicación general*. *Noticias Médicas*. N.º 310-589, pág. 12, 1989.
- GARCÍA, C.: *Información de medicamentos dirigida al paciente*. *Tribuna Médica*. págs. 8-12, 1988.
- GARCÍA INIESTA, A.; PRIETO, I.: *Estudios de la evolución del consumo de medicamentos por grupos terapéuticos durante el período 1974-1984*. *Inf Ter Segur Soc*, 9: 44-53, 1985.
- GARCÍA INIESTA, A.: *La utilización de medicamentos en los ancianos*. *Geriatrka*, 1: 195-212, 1985.
- *Estudios de utilización de medicamentos, revisión sobre la experiencia española*. *Pharmaclinik*, 2: 133-148, 1988.

- GARCÍA INIESTA, A.: *Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica*. En: Estudios de utilización de medicamentos, Ed. INSALUD, Madrid, 13-48, 1988.
- GARCÍA VALDECASAS, F.: *La problemática del abuso de las drogas. Perspectiva de un médico farmacólogo*. JANO, 38 (906): 51-54, 1990.
- GARRASTAZU, R.: *El usuario acude más a la farmacia que al médico*. Previsión (Revista de P.S.N.) Suplemento n.º 47, pág. 17, Marzo 1990.
- GASPAR, M. J.; SEDANO, E.; SUBIRA, M., BORREL, F.: *Información del medicamento al usuario: Proyectos y Realizaciones*. Farmacia Clínica, 4 (4): 292-302, 1987.
- GEORGE, C. F.; WATERS, W. E.; NICHOLAS, J. A.: *Prescription information leaflets: a pilot study in general practice*. Br Med J, 287: 1193-1196, 1983.
- GERVAS, J. J.: *Análisis de los factores que inducen la prescripción*. Farmacia Clínica, 6: 588-594, 1989.
- GERVÁS, J. J.; PÉREZ FERNÁNDEZ, M. M.; ABRAIRA, Y.; ZAPLANA, J.: *Concordancia entre médico y paciente en una consulta de Medicina General*. Med Clin (Barc) 84: 400-404, 1985.
- GERVÁS, J. J.; ESCOLANO, C.; PÉREZ-FERNÁNDEZ, M. M.; GARCÍA SAGUEDO, P.; DURÁN S: *Los médicos y los farmacéuticos de cabecera*. El Farmacéutico 46: 61-64, 1987.
- GERVÁS, J. J.; GARCÍA SAGREDO, P.; PÉREZ FERNÁNDEZ, M. M.: *Médicos y farmacéuticos*. Clínica Rural, 310: 38-42, 1988.
- GILLUM, R. F.; BARSK, A. J.: *Diagnosis and management of patient noncompliance*. JAMA, 228: 1563-1567, 1974.
- GIRONA, L.; CANELA, M.: *Información y dispensación de medicamentos a pacientes con autorización de salida temporal del hospital*. Farm Clin 3(4): 64-68, 1986.
- GÓMEZ, B.; CODINA, C.; CARNE, X.; RIBAS, J.: *Conceptos, Metodología y Práctica de los Ensayos Clínicos*, Medicine 7.ª Serie, 134: 6341-6346, 1999.
- GONZÁLEZ, J. L.; GONZÁLEZ, H.: *Valor de la información contenida en el prospecto de las especialidades farmacéuticas para su adecuada utilización*. VIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos, pág. 80, 1984.
- GORDIS, L.: *Conceptual and methodological problems in measuring patient compliance*. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in health care, págs. 23-45. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979.
- GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K.: *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2nd Edition, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- GRUPO DE ESTUDIOS DE LA O.M.S.: *Farmacología Clínica: actividades, servicios y enseñanza*. Serie de Informes Técnicos, N.º 446, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1970.
- HAMILTON-MILLER, J. DE T.: *Use and abuse of antibiotics*. Br J Clin Pharmac, 18: 469-474, 1984.

- HAYNES, R. B.; SACKETT, D. L.; GIBSON, E. S. ET AL.: *Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension*. Lancet, 1: 1265-1268, 1976.
- HAYNES, R. B.: *A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens*. En Sackett DL, Haynes RU eds. *compliance with therapeutic regimens*. págs. 24-40. Baltimore, John Hopkins University Press, 1976.
- HAYNES, R. B.; SACKETT, D. L.; TAYLOR, D. W., ROBERTS, R. S.; JOHNSON, A. L.: *Manipulation of the therapeutic regimen to improve compliance: conceptions and anticonceptiozis*. Clin Pharmacol Ther, 22: 125-130, 1977.
- HERMAN, F.; HERXHEIMER, A.; LIONEL NDW.: *Package inserts for prescribed medicines: what minimum information do patients need?* Br Med J, 2: 1132-1135, 1978.
- HERRERO, M. D.; PRIETO, L.: *Evolución y estacionalidad en el consumo de medicamentos en el período 1980-86*. Inf Ter Segur Soc, 11: 133-138, 1987.
- HERXHEIMER, A.: *L'Automedication en Therapeutique medicales*, editada por J. Fabre, págs. 125-129. Flaumarion, París, 1978.
- INSALUD: *Encuesta sobre salud, medicamentos y calidad de los servicios*, 1985.
- INVESTIGACIÓN Y CIENCIA: *La Investigación Preclínica y Clínica en España*, Fundación de Ciencias de la Salud, Madrid, 1995.
- JASAS, A.: *Medicamentos y administración sanitaria*. JANO, 546: 75-77, 1982.
- JIMENO, V.: *Uso racional de los medicamentos*, Farmaindustria, Madrid, 1991
- J.M.S.: *España tiene los medicamentos más baratos de Europa*. 7 DM n.º 20/150989, pág. 12, 1989.
- JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN: *La Salud en Castilla y León (2 Volúmenes)*. Junta de Castilla y León, Salamanca, 1990.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H.: *Compendio esencial de Química Farmacéutica*, Editorial Reverté, S. A., Barcelona, 1983
- LACHAUX, B.; LEMOINE, P.: *Placebo: Un medicamento que busca la verdad*, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1989.
- LAEKEMAN, GM.: *Drug information leaf lets for patients*. Pharmacy International, 5: 103-106, 1984.
- LAMOTTE, M.: *Estadística Biológica*. Principios Fundamentales, 5.ª Edic. Barcelona, Toray-Masson, 1976.
- LAPORTE, J.; DU SOUICH, P. Y ERILL, 5: *Conocimiento por parte del médico de la composición y propiedades de las especialidades farmacéuticas más prescritas*. Rev Clín Esp. 140: 269-274, 1976.
- LAPORTE, J. R.: *Drug consumption in Spain*. Lancet, 1: 103-104, 1981.
- *Principios básicos de Investigación Clínica*, Ergon, S. A., Madrid, 1993.
- LAPORTE, J. R.; ARNAU, M.: *Guías farmacológicas para la asistencia primaria*. Avances en Terapéutica, 12: 135-153, 1982.
- LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.: *Principios de epidemiología del Medicamento*. Salvat Editores, S. A. 2.ª Edición, Barcelona, 1993.

- LASAGNA, L.: *Clinical Pharmacology, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 6, Pergamon Press, Oxford, 1966.
- LAURENCE, D. R.: *Psicología de la regulación oficial de los medicamentos*. Avances en Terapéutica, 12: 27-39, 1982.
- LEVINE, S.; CROOG, S.: *Quality of life and the patient's response to treatment*. Journal of cardiovascular Pharmacology. 7: 5132-136, 1985.
- LITT, I. F.; CUSKEY, W. R.: *Cumplimiento de los regímenes médicos durante la adolescencia*. *Pediatr Clin North Am* (ed. esp) 1: 3-16, 1980.
- LOBATO, M.: *El nuevo marco legal de las patentes químicas y farmacéuticas*, Editorial Civitas, Madrid, 1994.
- LOBO, F.: *Medicamentos: Política y Economía*, Masson, S. A., Barcelona, 1992.
- LOBO, F.; VELASQUES, G. (Compiladores): *Los Medicamentos ante las nuevas realidades económicas*, Biblioteca Civitas de Economía y Empresa, Editorial Civitas, Madrid, 1997.
- LUCKER, P. W. *Compliance: One of the most important correlationa in clinical Pharmacology* Meth and Find. *Exptl Clin Pharmacol*. 6 (10): 557-559, 1984.
- LOBATO, D.: *Comparación internacional de precios de los medicamentos*. Estudio de las comparaciones de Francia, Reino Unido e Italia con España. Oficina de Economía de la Salud, 1989.
- LÓPEZ DEL CARRE, M. P.; ASCUNCE SALDAÑA, M. P.; FERRANDIZ GOSALBEZ, J. R.: *Valoración de la comprensión de un folleto de información de medicamentos al paciente*. *Farmacía Clínica* 4 (5): 392-401, 1987.
- LUCENA, M. I.: *Cumplimiento de la prescripción como elemento de respuesta terapéutica*. *Medicine (Madrid)*, 58: 3729-3737, 1983.
- LUNDE, P. K. M. et al. *The methodology of drug utilization studies*. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. eds. *Studies in drug utilization*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 17-28, 1979.
- *Selección de Medicamentos a nivel internacional, nacional y local*. Avances en Terapéutica, 12: 154-164, 1982.
- LLAVONA, A.; DAGO, A., ZARDAIN: *Automedicación en oficinas de farmacia de Asturias*. *El Farmacéutico*, 59: 75-88, 1988.
- MARINO, M.<sup>a</sup> A.; MARTÍN-SOBRINO, N.; VELASCO, A.: *Análisis de la financiación selectiva de medicamentos en España*, *Farm. Clin.*, 11 (8): 665-674, 1994.
- MARINO, M.<sup>a</sup>; MARQUÉS, J. M.; VELASCO, A.: *Impact of Selective Financing of Drugs on Pharmaceutical Expenditure Control in the Province of Valladolid (Spain)*, *Pharmaco Economics*, 10 (3): 269-280. 1996.
- MARTÍN, A.; GENE, J.; SANZ, E.; SABRÍA, F.: *La entrevista como método de valoración del cumplimiento*. *Med Clin (Barc)*, 90: 62, 1988.
- MARTÍN-ARIAS, L. H.; CARVAJAL, A.: *El Consumo de medicamentos en España*, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1994.
- MARTÍN-ESCUADERO, J. C.: *Resultados y explotación de un programa de monitorización intensiva de Reacciones Adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados*. (Tesis Doctoral) Facultad de Medicina, Valladolid, 1989.

- MARTÍN, C.: *La asistencia farmacéutica en el marco de la Atención Primaria de Salud*. Rev San Hig Pub, 63, 7-17, 1989.
- MARTÍNEZ, M.<sup>a</sup> J.; PERAL, J.; SANTOS, A. y col.: *Farmacoeconomía aplicada a la decisión terapéutica*, Medicine 7.<sup>a</sup> Serie, 134: 6354-6360, 1999.
- MATTHEWS, D.; HINGSON, R.: *Improving patient compliance A guide for physicians*. Med Clin North Am, 61: 879-889, 1977.
- MATOS, L. (Editor): *Farmacoepidemiología*, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, 1995.
- MATTHEWS, D. A.; FEINSTEIN, A. R.: *A new instrument for patient's appraisals of physician performance (Abstract)*. Clin Res; 33: 758A, 1985.
- MAZULLO, J. M. et al. *Variations in interpretation of prescription instructions*. JAMA, 227: 929, 1979.
- MELÉNDEZ-ANDREU, E.: *Diseño y Síntesis de Fármacos*, Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza, 1988.
- MELMÓN, K. L.; MORRELLI, H. F. (Editors): *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 2nd Edition, MacMillan Co. New York, 1978. La tercera edición ha sido editada por McGraw-Hill, New York, 1992
- MICHAEL, D.; DURRAY et al. *Factors contributing to medication non compliance in elderly public housing tenants*. Drug intelligence and clinical pharmacy, 20: 146, 1986.
- MICHAEL, W.; JOHNSON, M. D. et al. *The impact of a drug information sheet on the understanding and attitude of patients about drugs* JAMA, 256: 21, 1986.
- MINISTERIO DE INDUSTRIA, COMERCIO Y TURISMO: *Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica: Balance Farma I (1986-1990), Proyección Farma II (1991-1993)*, MICYT, Madrid, 1992.
- MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGÍA: *FARMA: Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica, Balance FARMA II (1991-1993). Proyección FARMA III (1994-1996)*, MINER, Madrid, 1996.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL. *Estudio Farmacológico-clínico de los principios activos de mayor consumo en la Seguridad Social*. Instituto Nacional de la Salud. Madrid, 1980.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *La Farmacia Hospitalaria en 1980*. Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social. Madrid, 1982.
- *Medicamentos para el anciano*. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
  - *Guía para aliviar síntomas menores*. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
  - *El asesor de Medicamentos en Atención Primaria*. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
  - *Encuentro sobre la Ley del Medicamento*, Madrid, 1988.
  - *Estudios de utilización de medicamentos*. Ruan, S. A., Madrid, 1988.
  - *Uso de medicamentos en la Tercera Edad*. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *El sistema español de Farmacovigilancia. Listado de reacciones adversas, 1984-88*. Madrid, 1989.
- MORENO, A.; LUCENA, M. I.: *Farmacología Clínica: Ensayo Clínico*, en «Velázquez Farmacología», 16.<sup>a</sup> Edición, Interamericana/McGraw-Hill, págs. 1.189-1.212, Madrid, 1993.
- MORRIS, L. A.; HALPERIN, M. J. A.: *Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: A literature review*. Am J Pub Health, 69: 47-52, 1979.
- MOSQUEIRA, A. (Coordinador): *Diseño de medicamentos*, Farmaindustria, Madrid, 1994.
- MUCKLOW, J. C.; DOLLERY, C. T.: *Compliance with anticonvulsivant therapy in a hospital clinic and in the community*. Br J Clin Pharmacol., 6: 75-79, 1978.
- MUIR GRAY, J. A.: *Aspectos Sociales y comunitarios del envejecimiento*. En: Pathy MSJ. Principios y práctica de la medician geriátrica. Tomo 1, 15-56, Eds. Cea, S. A., Madrid-Barcelona, 1988.
- MUÑOZ, J. G.; DUEÑAS, A.; VELASCO, A.: *Consumo y actitud hacia el medicamento en una comunidad rural*, Farm. Clin., 8 (6): 491-508, 1991.
- MUÑOZ, J. G.; CORTEJOSO, F. J.; ALONSO DEL TESO, F.; RECIO, J. M.<sup>a</sup>, VELASCO, A.: *Análisis comparativo del consumo y calidad de prescripción en tres modelos asistenciales*, Farm. Clin., 15 (6): 316-325, 1998.
- MUSHLIN, A. L.; APPEL, F. A.: *Diagnosing potential non compliance. Physicians ability in a behavioural dimenmion of medical care*. Arch Intern Med, 137, 318-321, 1977.
- O'HANRAHAN, M.; O'MALLEY, K.: *Compliance with drug treatment*. Br Med J, 283: 298-300, 1981.
- O'MALLEY, K.; MEAGHER, F.; O'CALLAGHAN, W.: *La farmacología del envejecimiento*. En: Pathy NSJ. Principios y práctica de la medicina geriátrica. Tomo I. 187-203, Eda. Cea, S. A. Madrid-Barcelona, 1988.
- O.M.S. *Selección de Medicamentos esenciales*. Informes Técnicos. N.º 615 y 641. Ginebra, 1977 y 1979.
- *Nuevos métodos de Educación Sanitaria en la Atención Primaria de Salud*. Serie Informes Técnicos. N.º 690, Ginebra, 1983.
- PECK, C. L.; KING N. J.: *Increasing patient compliance with prescription*. JAMA, 248: 2874-2878, 1982.
- PÉREZ-ACCINO, C. M.<sup>a</sup>; GARCÍA, I.; VELASCO, A.: *Perspectivas sobre Educación en Farmacología*, Cienc. Pharm., 5 (5): 210-214, 1995.
- PÉREZ FERNÁNDEZ, M. M.: *Recetar o no recetar*. Farmacia al día. 15: 13, 1988.
- PORTUGAL, J.; BARRUECO, M.; MARTÍN, J.: *Incumplimiento terapéutico y calidad de tratamiento*. JANO. 30: 1888-1890, y 2080-2082, 1986.
- PESTAÑA, A.: *¿Fraude científico en España?*, Mundo Científico, 206: 63, 1999.
- PITA, E.: *Respuesta a los placebos: Ventajas e inconvenientes*, Medicine, 60: 114-126, 1980.

- PRICE, D.; SINGLETON, S.; COOKE, J.; FEELY, M.: *Hospital outpatients: who knows what drugs they are taking*. Proceedings of Br Pharm Soc, pág. 38, 1984.
- PRIETO YERRO, I.: *Consumo de medicamentos por los pensionistas en la Seguridad Social*. Inf Ter Segur Soc, 11: 170-174, 1987.
- PULLAR, T.; BITWELL, J.; WILES, P. G.; HAY, A.; FEELY, M. P.: *Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily*. Clin Pharmacol Ther, 44 (5): 540-545, 1988.
- PUCHE, E.; MOTA DE C.: *Causas productoras del fallo del tratamiento medicamentoso*. Med Clin. (Barcelona), 84: 72-73, 1985.
- RAVIÑA, E. (Coordinador): *Introducción al diseño de fármacos. Monografías Científicas Roche*, Madrid, 1987.
- RECIO, J. M.<sup>a</sup>; CORTEJOSO, F. J.; VELASCO, A.: *Análisis de la calidad de prescripción de medicamentos en las consultas externas de un medio hospitalario*, Farm. Clin., 1381): 14-24, 1996.
- REIDENBERG, M. M.: *Should unevaluated therapies be available for sale?* Clin Pharmacol Ther, 42 (6): 599-600, 1987.
- REQUENA, T.; SANTAOLAYA, R.: *Evidencia científica en Farmacoterapia. Aplicaciones y limitaciones*, Medicine 7.<sup>a</sup> Serie, 134: 6347-6353, 1999.
- RICHARDS, A. D.: *Attitude and drug acceptance*. Br J Psychiatry, 110: 46, 1964.
- RIDOUT, S.; WATERS, W. E.; GEORGE, C. F.: *Knowledge or attitudes to medicines in the Southampton community*. Br J Clin Pharmacol., 21: 701-712, 1986.
- RÍO DEL C.: *Estudio del consumo, actitud y conocimiento del alcohol en universitarios*. (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina, Valladolid, 1986.
- ROBERTS, R. M.: *Serendipia: Descubrimientos accidentales en la Ciencia*, Alianza Editorial, Madrid, 1992.
- ROBERTSON, W. H.: *Patient compliance and the short term treatment regimen*. Chemotherapy, 28: 80-86, 1982.
- RODRÍGUEZ DE E.: *La selección de medicamentos como objetivo educativo en Farmacología*. (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina, Valladolid, 1988.
- RODRÍGUEZ-VILLANUEVA, J.: *La investigación Biomédica y Farmacéutica en España*. Farmaindustria Ediciones. Universidad de Salamanca, 1987.
- ROSCH, G.: *Economie medicale*. Flammarion. París, 1973.
- ROTH, H. P.; CARON, H. S.; HSI, B. P.: *Measuring intake of prescribed medication: a bottle count and a tracer technique compared*. Clin Pharmacol Ther, 11: 228-230, 1970.
- ROTH, H. P.; CARON, H. S.: *Accuracy of doctors' estimates and patients' statements on adherence to a drug regimen*. Clin Pharmacol Ther, 23: 361-370, 1978.
- RUÍZ-JIMÉNEZ: *Seguimiento de la estrategia de salud para todos en el año 2000*. Salud 2000, n.º 24, 10-24, 1990.
- RUDD, P.: *In search of the gold standard for compliance measurement*. Arch Intern Med, 139, 627-628, 1979.



- SACKETT, D. L., HAYNES, R. B., GIBSON, E. S. et al. *Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension*. *Lancet*, 1: 1205-1207, 1975.
- SACKETT, D. L.; SNAU, J. C.: *Magnitude of compliance and non-compliance*. En: Haynes RB, Taylor Dw, Sackett DL, eds. *Compliance in Health Care*. Págs. 11-22. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.
- SACRISTÁN, J. A.: *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*, Editores Médicos, S. A., Madrid, 1995.
- SAGALES, M.; PARDO, C.; MAS M. P.: *Cumplimiento del tratamiento farmacoterapéutico*. *Farmacia Clínica*, 7 (5): 415-421, 1990.
- SALVA, J. A.: *Medicamentos esenciales y Medicamentos suficientes*. *Jano*, 546: 51-55, 1982.
- SAMMONS, J. H.: *Written instructions and patient compliance*. *JAMA*, 248:2890, 1982.
- SÁNCHEZ GARCÍA, P.: *Farmacología de los placebos. Ponencias sobre Farmacología Clínica*, Congreso de Medicina Interna, 1974, pp. 4148, Ediciones Sandoz, Barcelona, 1976.
- *Medicamentos hoy*. *Sístole*, 12-1, 1990.
- *Reflexiones de un farmacólogo en el umbral del siglo XXI. Del Laboratorio a la Clínica*, Discurso leído en la solemne sesión inaugural del curso académico 1999 en la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1999.
- SANZ, F.; GIRALDO, J.; MANAUT, F. (Editores): *QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tools and Biological Applications*, J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, 1995.
- SCOTT, T.; EAGLESON, M.: *Enciclopedia concisa de Bioquímica*, Editorial Acribia, S. A., Zaragoza, 1997.
- SEARS, C. L.; CHARLSON, M. E.: *The effectiveness of a consultation: compliance with initial recommendations*. *Am J Med*, 74: 870-876, 1983.
- SILVA, G. A.: *Las incorrecciones del chi cuadrado*. *Med Clin*, 95 (3): 116, 1990.
- SKRABANECK, P.; MCCORMICK, J.: *Sofismas y desatinos en Medicina*, Doyma, Barcelona, 1992.
- SMITH, A.; MUCKLOW, J. C.; WANDLESS, I.: *Compliance with drug treatment*. *Br Med J*, 1: 1335-1336, 1979.
- SMITH, M. C.: *Principios de Marketing Farmacéutico*, IDEPSA, Madrid, 1989.
- SMITH, D. L.: *The informational needs for the patient*. *Pharmacy international*, 4.7: 168-172, 1983.
- SPAGNOLI, A.; OSTINO, G.; DANA BORGA, A. et al. *Drug compliance and unreported drugs in the Elderly*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 37: 619-24, 1989.
- SPEIGHT, T. M. (Editor): *Avery's drug treatment: principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*, 4th Edition, Adis Press, Auckland, Sidney, 1997.

- SPLIKER, B.; CUATRECASAS, P.: *La Industria Farmacéutica: Una visión interior*, J. R. Prous Editores Internacionales, Barcelona, 1992.
- STARK, J. E.; ELLARD, G. A.; GAMMON, P. T. Y FOX: *The use of isoniazid as a marker to monitor the self-administration of medicaments*. Br J Clin Pharmac, 2: 355-358, 1975.
- STEWART, R. B.; CLUFF, L. E.: *A review of medication errors and compliance in ambulant patients*. Clin Pharmacol Ther, 13: 463-468, 1972.
- SUCHMAN, A. L., MATTHEWS, D. A.: *What makes the patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the connexional dimension of medical care*. Annals of Internal Medicine, 108: 125-130, 1938.
- TOGGART, A. J.; JOHNSON G. D.; MCDEVITT, D. G.: *Does the frequency of daily dosage influence compliance with digoxin therapy?*. Br J Clin Pharmacol., 1: 31-34, 1981.
- TATO, F.: *Bases metodológicas del Ensayo Clínico*, Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Santiago de Compostela, 1998.
- TATÓN, R.: *Causalidad y accidentalidad de los descubrimientos científicos*, Editorial Labor, Barcelona, 1967.
- TAYLOR, D. W.; SACKETT, D. L.; HAYNES, R. B.; JOHNSON, A. L.; GIBSON, E. S.; ROBERTS, R. S.: *Compliance with antihypertensive drug therapy*. Ann NY Acad Sci, 304: 390-403, 1978.
- TISSEYRE-BERRY, M.; BELASICH-SCEMAAA, F.: *Economie du médicament*. Maason et Cie. París, 1981.
- TROCCHIO, F. DI: *Las mentiras de la ciencia ¿Por qué y cómo engañan los científicos?*, Alianza Editorial, Madrid, 1995
- VALLVE, C.; BOADA, R.; ARNAU, C.: *¿Con qué exactitud siguen los pacientes la prescripción del médico?* Med Clin (Barc), 81: 252, 1983.
- VALLE, M.: *Medicamentos, el eje de la Farmacia*. Farmacéuticos, 139: 53- 56, 1990.
- VALTUEÑA, O.: *Fármacos fundamentales*, Alhambra, Madrid, 1985.
- VELASCO, A.: *Reflexiones sobre la Enseñanza de la Farmacología*, Farmacoterapia, 11 (6): 246-248, 1994.
- *Farmacometría y Bioestadística*. En: Lorenzo Velázquez B (ed.) Farmacología y su proyección a la Clínica, 14 ed., págs. 91-111. Editorial Oteo, Madrid, 1979.
- VELASCO, A.; ALVAREZ, F. J.; QUEIPO, D.: *Las drogas y los universitarios de Valladolid*. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, Valladolid, 1986.
- VELASCO, A.: *Compendio de Farmacología General*, Monografías Científicas Roche, Madrid, 1991.
- *Compendio de Farmacología Aplicada y Terapéutica Clínica*, J. R. Prous Editores Internacionales, Barcelona, 1992.
- (Coordinador): *Introducción a la Farmacología Clínica*, Ediciones Simancas, Valladolid, 1997

- VELASCO, A.: *Mecanismo de acción de los fármacos*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica, 1: 9-40, 1993.
- *Reacciones adversas a los medicamentos*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica, 3: 9-20, 1993.
  - *Relación estructura química-actividad farmacológica. Diseño de Fármacos*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica, 6: 6-14, 1993.
  - *Desarrollo y evaluación de fármacos nuevos*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica, 6: 138-145, 1993.
- VELASCO, A.; BENEIT, J. V.: *Sociología del medicamento: Factores sociales que intervienen en su prescripción y consumo*, Páginas de Farmacología, 30: 9-31, 1992.
- VELASCO, A.; PÉREZ-ACCINO; C. M.<sup>a</sup>; PUENTE, M.<sup>a</sup> J. et al.: *Estudio crítico y bibliométrico de algunas revistas farmacológicas españolas aparecidas a partir de 1939*, Farm. Clin., 15 (7): 440-448, 1998.
- VELASCO, A.; PÉREZ-ACCINO; C. M.<sup>a</sup>; GÓMEZ, A.: *Historia de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid: Periodo 1906-1979*, Médicos de Castilla y León, 14: 20-26, 1998.
- VELASCO, A.; ALONSO DEL TESO, F.; CORTEJOSO, F. J.: *Consumo y actitud hacia el medicamento en el medio urbano*, Inforum 5, 86: 64-81, 1997.
- VELASCO, A.; PÉREZ, E.; CORTEJOSO, F. J.: *Monitorización a reacciones adversas a medios de contraste yodados en pacientes hospitalizados y ambulatorios*, Farm. Clin., 13 (9): 596-609, 1996.
- VELASCO, J. L.: *Clinical Pharmacy*, 43rd International Congress of FIP Montreux, 5-9, September, 1983a.
- *Sociología del medicamento: Factores sociales que intervienen en su prescripción y consumo*. En «Complementos de Farmacología», pp. 309-347. Librería Médica. Valladolid, 1983.
  - *Sociología del Medicamento en 1989 y su proyección al año 2000 en «Farmacología: Autoevaluación y Complementos 2»*, pp. 84-96. Medical Sciences Liaison, Upjohn, Valladolid, 1990.
- VIDAL, M.<sup>a</sup> C.: *Los problemas éticos relacionados con los trabajos científicos*, Atención Farmacéutica, 1 (4): 408-415, 1999.
- WADE, O.: *Concept of drug utilization studies*. En: BERGMAN, V.; GRIMASON, A.; WAHBA, AHW; WESTERHOLM, B. (eds.), *Studies in drug utilization*, pp. 3-15. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979.
- WALKER, J. M.; GINGOLD, E. B.: *Biología Molecular y Biotecnología*, 2.<sup>a</sup> Edición, Editorial Acribia, S. A., Zaragoza, 1997.
- WANDLESS, L.; DAVIE, J. W.: *Can drug compliance in the elderly be improved?*. Br Med J, 1: 359-361, 1977.
- WARDELL, W. M.; SHECK, L. E.: *Is Pharmaceutical Innovation Declining? Rational Drug Therapy*. 17 (1): 1-7, 1983.

## ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS

- Abad y Macía M. de, 9  
Acción antiinfecciosa, 15  
Acción específica, 12  
Acción no específica, 12  
Acción quimioterápica, 15  
Acciones farmacológicas, 14  
Asistencia médica, 31  
Automedicación, 28
- Biología molecular, 12  
Biotecnología, 55
- Carcinogénesis, 21  
Clonaje de un gen, 57  
Compliance, 75  
Consumo de medicamentos, 34  
Contraprueba, 11  
Coste de los medicamentos, 45  
Cumplimiento terapéutico, 75
- Demulcente, 15  
Depresión, 14  
Desarrollo de medicamentos, 18  
Diseño molecular, 17  
Docilidad terapéutica, 75
- Efecto colateral, 42  
Efecto secundario, 42  
Elección de medicamentos, 34  
Empresa investigadora, 49
- Empresa no investigadora, 49  
Ensayo clínico, 22, 24  
Entrevista, 75  
Estimulación, 14  
Excipiente, 16
- Farmacocinética, 21  
Farmacodinamia, 21  
Farmacoeconomía, 9  
Farmacología clínica, 14  
Farmacología concepto, 11, 77  
Ferguson principio de, 12  
Forma galénica, 16  
Fórmula magistral, 16  
Fraude científico, 40
- García de Jalón, P.D., 9
- Hipersensibilidad, 42
- Idiosincrasia, 42  
Incumplimiento, 76  
Índice terapéutico, 20  
Información al paciente, 69  
Información comercial, 67  
Información medicamentosos, 67  
Información no comercial, 68  
Ingeniería genética, 55  
Investigación, 17  
Investigación y desarrollo, 49

Investigación preclínica, 21, 23  
Interacción medicamentosa, 42  
Irritación, 14

Ley del Medicamento, 16

Manipulación molecular, 17, 19  
Materia prima, 16  
Mecanismo de acción, 12, 22  
Medicamentos esenciales, 73  
Medicamento prefabricado, 16  
Medicina curativa, 59  
Medicina preventiva, 59  
Medicina rehabilitadora, 59  
Método científico, 11  
Método hipotético-deductivo, 11  
Monitorización, 76  
Mutagénesis, 21

Nocebo, 26

Patente, 18  
Placebo, 26  
Post hoc, ergo propter hoc, 11  
Preparado oficial, 17  
Propaganda, 29  
Prospecto, 36, 69  
Pruebas de seguridad, 20

Reacción adversa, 41  
Reacciones biológicas, 9  
Receptor, 12  
Reemplazo, 15  
Reproducción, 21

Schmiedeberg, 14, 77  
Screening general, 17, 19  
Selección de medicamentos, 73  
Serendibidad, 18  
Serendipia, 17, 18  
Síntesis planificada, 17, 20  
Síntesis química, 17  
Sobredosificación, 41  
Sustitución, 15

Terapia génica, 56  
Toxicidad aguda, 20  
Toxicidad crónica, 21  
Toxicidad subaguda, 20

Uso racional del medicamento, 9, 35

Venenos mentales, 9

Yatrogenia, 29, 39

## ÍNDICE

PRÓLOGO .....	9
INTRODUCCIÓN .....	11
RESPUESTA ANTE LA ENFERMEDAD .....	27
YATROGENIA .....	39
COSTES DE LOS MEDICAMENTOS .....	45
CAMBIOS SIGNIFICATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	53
EL MEDICAMENTO EN EL CONTEXTO DE LAS ACTUACIONES MÉDICAS .....	59
INFORMACIÓN EN MATERIA DE MEDICAMENTOS .....	67
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ESENCIALES .....	73
CUMPLIMIENTO O DOCILIDAD TERAPÉUTICA .....	75
CONCLUSIÓN .....	77
BIBLIOGRAFÍA .....	79
ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS .....	93