

Rafael Cadórniga: Vigencia de Uno de los Pioneros de la Biofarmacia y la Bioequivalencia

Adriana CARLUCCI*, Roberto GARCÍA & Carlos BREGNI

*Cátedra de Farmacotecnia I. Departamento de Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.
Junín 956, Piso 6°. (1113) Buenos Aires, Argentina*

RESUMEN. Rafael Cadórniga (1927-1999) fue un farmacéutico español que se destacó en todos los campos de la profesión. La docencia constituyó el centro de su actividad. Su tesis doctoral fue realizada en el área de la fisicoquímica. En el año 1955 se hizo cargo de la cátedra de Farmacia Galénica de la Universidad de Santiago de Compostela. Tres años después se convirtió en Profesor Titular de la misma por concurso. Fue un acérrimo defensor de promover y mantener un muy buen nivel educativo. Es de destacar también la formación de recursos humanos que llevó a cabo. Se desempeñó como Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General de Galicia, y del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid. La complementación de su actividad académica con la hospitalaria despertó su interés en 1960 por la Biofarmacia, que recién comenzaba a desarrollarse. Formó parte de numerosas instituciones españolas e internacionales, muchas de las cuales lo tuvieron como socio fundador. Recibió gran cantidad de premios y distinciones a lo largo de su vida y en junio de 2000 se le otorgó a título póstumo la Gran Cruz de Alfonso X el sabio, como reconocimiento de toda la sociedad española. Se tributa un justo homenaje a un farmacéutico ejemplar.

SUMMARY. "Rafael Cadórniga: one of the Pioneers of Biopharmaceutics and Bioequivalence". Rafael Cadórniga (1927-1999) was a Spanish pharmacist, who excelled in every field of the profession. The education was the center of his activity. He obtained the Ph.D. grade in physical chemistry and in 1955 he became responsible in the Galenic Pharmacy Chair of the University of Santiago de Compostela; three years later he was nominated Full Professor. He was a great supporter of promoting and sustaining a high educative level. It is also remarkable the formation of human resources he carried out. He was nominated Chief of the Pharmacy Service of the "Hospital General de Galicia" and then of the "Hospital Clínico de San Carlos de Madrid". The complement of his academic activity with the clinician one awakened his interest by "Biopharmaceutics" in 1960, a signature that was starting its development. He was member of a number of Spanish and international institutions, many of them had him as a founder partner. He received many awards along his life, and on June 2000 his country gave him, as post-mortem grade, the "Gran Cruz de Alfonso X el sabio" as an acknowledgement of the Spanish community.

Breve semblanza

Rafael Cadórniga Carro nació en Lugo el 1 de julio de 1927 y al año de edad su familia se trasladó a la austera ciudad de León, donde en 1938 inicia sus estudios de Bachillerato. Dos años más tarde perdió a su padre, lo cual motivó el regreso a la ciudad natal, lugar donde poco tiempo después falleció su madre. Terminó el bachillerato en Lugo en 1945, revalidando en el mismo año sus estudios secundarios en la Universidad de Santiago de Compostela, donde

inmediatamente comenzó la carrera de Farmacia, graduándose en 1951 con calificación de Premio Extraordinario ¹.

Al inicio del curso 1946-47 comenzó su carrera docente como ayudante en el laboratorio de fisicoquímica en el que permaneció hasta el año 1955. Bajo la dirección de Enrique Otero Aenlle, profesor a cargo de dicha asignatura, adquirió una sólida formación básica que le permitiría afianzarse en su posterior especialización. Los resultados de sus primeros trabajos se

PALABRAS CLAVE: Cadórniga, Bioequivalencia, Biofarmacia, Farmacéuticos españoles.

KEY WORDS: Cadórniga, Bioequivalence, Biopharmaceutics, Spanish pharmacists.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: cbregni@ciudad.com.ar

publicaron antes de que hubiera terminado su Licenciatura, la cual alcanzó en junio de 1951 con Premio Extraordinario, siendo entonces uno de los alumnos más preparados de su promoción ².

Inmediatamente se lo nombró Profesor Ayudante de Fisicoquímica (1951-53). Por aquellos tiempos trataba de construir y poner a punto técnicas refinadas de estudio de capas moleculares. Sus investigaciones en este campo lo conducen a su Tesis Doctoral, con la dirección del propio Otero, titulada “Estudio de las isotermas de compresión de ácidos grasos y biliares”, defendida en Madrid en 1953 y que mereció la calificación de sobresaliente y el Premio Extraordinario de Doctorado.

En 1954 ganó por oposición el cargo de Profesor Adjunto de Fisicoquímica. Por eso no es de extrañar que su ingreso en la galénica haya sido con emulsiones y complejos de asociación entre tensioactivos aniónicos y fármacos de carácter catiónico. Dentro de las emulsiones trató los problemas relacionados con la estabilidad física de las mismas. También abordó por esa época la estabilidad química de los principios activos. Estos primeros trabajos de investigación reflejaban su claridad de ideas y su capacidad para elaborar un planteamiento correcto, características que lo distinguieron a lo largo de toda su trayectoria ³.

Vacante la cátedra de Farmacia Galénica, aceptó la propuesta de encargarse de la misma al inicio del curso 1955-56. En noviembre de 1958 se convirtió en Profesor Titular de la misma por concurso. La situación del laboratorio de Galénica era precaria y requería de valor, entusiasmo y vocación para organizarlo. En este sentido, como en muchas otras áreas en las que incursionó, Cadórniga demostró ser un autodidacta. Desempeñó la actividad docente con empeño y dedicación durante casi cinco décadas, siendo esta faceta la que centralizó su vida profesional.

Sus exposiciones orales tenían siempre ribetes de conferencia, acostumbrando a exponer todos los datos que consideraba necesarios para entender el tema. Fue un acérrimo defensor de promover y mantener un muy buen nivel educativo. Formó numerosos licenciados y doctores, muchos de los cuales, contagiados por su entusiasmo en la enseñanza, también se dedicaron a la docencia universitaria. Hoy muchos de ellos están a cargo del dictado de Farmacia Galénica en las principales universidades españolas.

En los primeros años de la década de los 60, Cadórniga incluyó en su programa de enseñanza las entonces incipientes Biofarmacia y Farmacocinética, siendo el primer docente de España en tomar esta iniciativa, por lo que la Cátedra de Farmacia Galénica de Santiago de Compostela se convirtió en referencia obligada del tema. En 1965, faltando casi 20 años para la explosión de la información en la literatura científica internacional, Cadórniga leía los primeros números del “*Drug Intelligence Clinical Pharmacy*” en forma rutinaria.

En 1968 se vio obligado a intervenir en la Junta de la Facultad para explicar “aquellas cosas” que transmitía a sus alumnos y que muchos compañeros de claustro consideraban que se apartaba de la línea tradicional de las enseñanzas que impartía la Facultad. Fue impulsor de la creación de la Asociación Española de Docentes de Farmacia Galénica, socio fundador y primer presidente de la misma.

Otros temas de investigación que abordó fueron: disoluciones de sólidos, quiralidad y formas sólidas de liberación modificada. Luego de su retiro, ocurrido en 1992, siguió con su actividad y en el año 1999 fue publicado en Madrid su última producción, un libro llamado: “Aspectos generales de las interacciones medicamentosas” ⁴. En el mismo, Cadórniga analiza la variabilidad de la población en la respuesta a un fármaco, alteraciones que el envejecimiento puede producir en las características farmacocinéticas de algunos principios activos y dedicó uno de los capítulos al tema Cronofarmacocinética, totalmente original por ese entonces, en el que expone una nueva forma al estudio cuantitativo de los ritmos circadianos.

Partidario de las relaciones con profesores e investigadores de otros países, realizó estancias e impartió conferencias en muchas universidades europeas de Francia, Inglaterra, Italia y Checoslovaquia. También tuvo un estrecho contacto con universidades americanas, formando parte de numerosas instituciones de estos países.

En noviembre de 1998 fue invitado por la *Pharmaceutical Science Division* de la Universidad de Cincinnati (Ohio) para disertar sobre sus últimas investigaciones, manteniendo estrechos vínculos con el Profesor Wolfgang Ritschel de la Facultad de Farmacia. Siempre mantuvo una actitud abierta a cualquier novedad científica y una de las características más notables de su actividad fue su facilidad para aceptar lo nuevo y adaptarse a las cambiantes circunstancias que el avance científico impuso desde mediados

del siglo XX. Esta amplitud de criterio, sumado a su constante interés por aprender, hicieron que superara sin inconvenientes la difícil transición que para un profesor emérito supone pasar de escribir con pluma a manejar una computadora ⁵.

Actividad hospitalaria

Paralelamente a su actividad académica se desempeñó también en la farmacia hospitalaria. Desde 1955 a 1972 fue farmacéutico Jefe en la Farmacia del Hospital Clínico de Santiago de Compostela. A su ingreso en esta institución realizó una estancia de tres meses en la *Pharmacie Centrale des Hopitaux* en París, que le permitió darle un enfoque distinto a la farmacia hospitalaria. También en este campo fue decisiva su intervención para provocar un punto de inflexión en el tema.

Cadorniga impulsó la vertiente tecnológica en los servicios de farmacia hospitalaria, alentó y potenció secciones de Farmacotecnia dentro de los mismos, creó unidades de Nutrición Parenteral y racionalizó la preparación de soluciones antisépticas en colaboración con los Servicios de Medicina Preventiva.

En 1972 fue nombrado Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General de Galicia, actividad que desempeñó hasta su traslado a la Universidad de Madrid, y donde, desde 1975 hasta su jubilación en 1992, ocupó el mismo cargo, pero esta vez en el Hospital Clínico de San Carlos de Madrid ⁶.

Un pionero en el tema de la Biofarmacia

La complementación de su actividad académica con la hospitalaria fue seguramente lo que despertó su interés por una ciencia que en 1960 estaba apareciendo y desarrollándose con fuerza en Estados Unidos y Europa: la Biofarmacia.

Defensor a ultranza de su idioma, en 1965 comenzó a hablar de conceptos tales como disponibilidad fisiológica e inequivalencia terapéutica, primeras aproximaciones que el mundo hispano-parlante conoce como los problemas que derivan de la utilización clínica de los medicamentos.

Campagna *et al.* en 1963 publicaron en el "*Journal of Pharmaceutical Sciences*" un trabajo con el sugestivo título de "Comprimidos inactivos de prednisona USP XVI" ⁷. Era el caso de una enferma que evolucionaba favorablemente a un tratamiento con prednisona. Durante el mismo se sustituyeron los comprimidos que estaba tomando por otros con el mismo principio

activo, pero elaborados por distinta firma comercial, que presentaban igual contenido y régimen de dosificación. Se observó entonces una interrupción en la evolución favorable del proceso, aún cuando ambos tipos de comprimidos satisfacían las exigencias de la USP XVI vigente en los EE. UU. El problema que desnudaba este caso era que la Farmacopea de aquel país, una de las más estrictas, no reconocía la ineficacia terapéutica de una formulación.

Esta situación era una clara expresión de los problemas que se derivaban de la inequivalencia terapéutica. Por eso, al referirse al papel de los excipientes, Cadorniga señalaba: "no se trata de simples soportes materiales que facilitan la administración de los principios activos, es necesario que no afecten a la actividad terapéutica (compatibilidad y estabilidad) ni a la biodisponibilidad" ⁸.

Comenzó entonces el estudio del envejecimiento de las formas de dosificación de medicamentos, así como sus consecuencias, presentando más tarde el término "caducidad biofarmacéutica", que se refería al descenso de la biodisponibilidad sin que la integridad química de los principios activos se viera afectada.

Al analizar los factores tecnológicos, fisiológicos y patológicos que pueden modificar la biodisponibilidad, parafraseando a Ortega y Gasset, y con el ingenio que lo caracterizaba decía: "el medicamento no es sólo él, es él y sus circunstancias" ⁹.

Participación en otras instituciones

Cadorniga mantuvo un estrecho contacto con la industria farmacéutica, a la que asesoró en numerosas ocasiones a través de varios proyectos conjuntos.

Fue un activo miembro de distintas instituciones. Estuvo a cargo de la dirección de la Real Academia de Farmacia, fue miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Real Academia de Doctores y miembro fundador del Comité Científico Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética.

Asimismo fue impulsor y presidente de la Comisión que elaboró la Real Farmacopea Española de 1997.

Distinciones que le fueron otorgadas

Cadorniga fue premiado con numerosas distinciones, tales como el Premio de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España, la Medalla de Oro, el Premio de Investigación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de León; la

Medalla del Ayuntamiento de Clermont-Ferrand y la Medalla Especial del Comité Científico Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética.

Fue nombrado Profesor Honorario de la Universidad de Concepción de Chile. En 1999, luego de ocurrido su fallecimiento, la Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft lo nombró miembro como reconocimiento a su trayectoria.

En junio de 2000 el Ministro de Educación y Cultura de España le otorgó a título póstumo su última distinción: la Gran Cruz de Alfonso X El Sabio, como reconocimiento de toda la sociedad española ¹⁰.

Actividad docente en Hispanoamérica

La actividad docente de Rafael Cadórniga en Hispanoamérica se incrementó notablemente durante los últimos años de su vida, especialmente en las universidades de Chile y Argentina ¹¹. En 1994 se introdujeron cambios en el programa curricular de la materia Farmacotecnia I de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, a raíz de sugerencias realizadas por el destacado profesor.

En el nuevo programa se incluyeron temas tales como formas de liberación controlada, tratándose la biodegradabilidad de algunos excipientes, la toxicidad de los mismos y la posibilidad de uniones directas al sitio de acción que

ofrecen este tipo de sistemas. Con esta modificación se incluyó también el tema Biofarmacia, haciéndose hincapié en los factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución del principio activo, así como en la absorción del mismo. Se incorporaron los ensayos de disolución, las normas oficiales, protocolos y procedimientos de valoración; se incorporó, asimismo la correlación *in vitro-in vivo*.

El programa abordó por primera vez la modificación del perfil de disolución del principio activo en función de los excipientes y formas farmacéuticas utilizadas, quedando incluido también el concepto de equivalentes farmacéuticos y el de bioequivalencia ¹². Otros temas que se incluyeron a partir de esta modificación son los polímeros de aplicación farmacéutica, los sistemas microemulsivos y las estructuras líquido-cristalinas como formas de liberación de fármacos.

Se podría decir y a modo de corolario para la revisión de una vida tan prolífica como la de Cadórniga, que en síntesis fue un respetuoso de la trilogía de funciones atribuidas a la Universidad y que definen su esencia: “crear ciencia, transmitir ciencia, aplicar ciencia”. Rendimos de este modo un justo homenaje a un farmacéutico ejemplar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez Gil Hurlé, A. (2000) *An. Real Acad. Farm.* **66**: 454-62.
2. Santos Ruiz, A. (1999) *An. Real Acad. Med.* **116**: 685-708.
3. Rodríguez Rovira, E. (2000) *An. Real Acad. Farm.* **66**: 450-3.
4. Cadórniga Carro, R. (1999) “*Interacciones Medicamentosas (y otros factores modificadores de la respuesta)*”, Ed. Complutense, Madrid, págs. 29-31
5. Cadórniga, R. & A. Vardulaki Operman (1996) *Real Farmacopea Española*, Prólogo XVI.
6. Cadórniga, R. (1983) “*Vigencia de la educación farmacéutica. Posible proyección hacia el futuro*”, Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia
7. Campagna, F.A. (1963) *J. Pharm. Sci.* **52**: 605-6
8. Cadórniga, R. (1986) “*La obtención de un nuevo medicamento: Azar y perseverancia en la investigación farmacéutica*”, Discurso inaugural del curso académico 1986-87, Universidad Complutense, Madrid.
9. Cadórniga, R. (1993) *An. Real Acad. Farm.* **59**: 5-71.
10. Portolés Alonso, A. (2000) *An. Real Acad. Farm.* **66**: 463-9.
11. Cadórniga, R. (1991) “*Universo del medicamento*”, Conferencia pronunciada en la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Santiago
12. Lastres, J.L. (1991) Proyecto docente de investigación (Farmacia Galénica) Madrid (s.p.)