REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

PASSAT, PRESENT I FUTUR DE LA FARMACOLOGIA

DISCURS

llegit per l'Acadèmic Electe

PROF. JOSEP LAPORTE I SALAS

el dia 21 de maig de 1978

en l'acte de la seva recepció

DISCURSO

de contestación del Académico Numerario

PROF. FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS

BARCELONA

1978

PASSAT, PRESENT I FUTUR DE LA FARMACOLOGIA

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

PASSAT, PRESENT I FUTUR DE LA FARMACOLOGIA

DISCURS

llegit per l'Acadèmic Electe

PROF. JOSEP LAPORTE I SALAS

el dia 21 de maig de 1978

en l'acte de la seva recepció

DISCURSO

de contestación del Académico Numerario

PROF. FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS

BARCELONA

1978

Dipòsit legal: B. 13.688 - 1978

Tallers Gràfics A. Núñez - París, 208 - Barcelona

Excel·lentíssim senyor president,

Molt il·lustres senyors acadèmics,

Senyors representants de les Corporacions Acadèmiques i de les Institucions de Govern,

Senyores, senyors:

Una tradició no escrita però seguida per mi molt gustosament determina que aquesta dissertació sigui iniciada complint les tres obligacions rituals: regraciar als qui a partir d'avui podré anomenar companys, evocar les persones que han contribuït a la meva formació i recordar el meu predecessor en el lloc que vinc a ocupar.

Sóc ben conscient que l'alt honor que em fou concedit l'any passat en resultar elegit membre numerari d'aquesta docta Corporació el dec en gran part a la vostra bona amistat. Us el vaig agrair doblement —i tinc avui el mateix sentiment, essent idèntiques les circumstàncies— pel fet que haguéssiu pensat en mi com a mereixedor d'acompanyar-vos en les vostres deliberacions científiques en uns moments en què d'altres activitats em mantenen relativament allunyat de la meva dedicació a la parcel·la de la Medicina que he conreat. I ho agraeixo també perquè d'aquesta manera m'heu donat ocasió de reflexionar en profunditat sobre l'objecte d'aquesta meva dedicació: la Farmacologia. Moltes gràcies, doncs, per aquesta distinció que tant m'afalaga, i tingueu la seguretat que, a partir del meu ingrés, tindreu en mi un company disposat a col·laborar esforçadament amb tots vosaltres en les altes missions d'aquesta digníssima Corporació.

Voldria dir de seguida que també sóc conscient d'un fet que em sembla capital: descomptats els factors ja esmentats, l'honor que em feu en escollir-me com un dels vostres companys és degut, molt més que a unes suposades qualitats personals, a l'obra que m'ha estat possible de dur a terme en el curs d'una vida que ja ha arribat a la maduresa. Però, de fet, aquesta obra és la plasmació d'un esforç col·lectiu i per això m'és plaent d'expressar també el meu agraïment a totes les persones que han contribuït de manera decisiva a la meva formació o que han permès el desenvolupament de la meva carrera.

En acabar la llicenciatura, l'any 1945, tenia decidit de dedicar-me a l'exercici de l'Endocrinologia que vaig començar a aprendre al servei del professor

Pedro i Pons, amb els doctors Boi Danés i Cèsar Pérez-Vitoria, i més tard vaig practicar a la Clínica Mèdica C dirigida pel professor Gibert-Queraltó. Però aviat, sense deixar encara del tot el camp de la clínica, em vaig començar a interessar per la investigació. En aquest canvi d'orientació hi va influir notablement una persona per mi sempre admirada que malhauradament ha passat la major part de la seva vida lluny de la seva terra: em refereixo al professor Antoni Oriol i Anguera. Fou ell qui, en voler-me iniciar pels viaranys de la investigació i de les ciències bàsiques de la Medicina, em va introduir prop del professor Francisco García-Valdecasas que havia de marcar decisivament l'orientació ulterior de la meva carrera.

Tenia tota la raó Oriol i Anguera quan em deia que el lloc de la Facultat on es feia una autèntica tasca de recerca bàsica era el Departament de Farmacologia. En certa manera allí es conservaven les tradicions de l'Institut de Fisiologia que l'exili de Pi Suñer i de Bellido havia collapsat gairebé del tot. La capacitat del professor Valdecasas, procedent d'una escola no menys prestigiosa, ja s'havia posat ben de manifest quan em va acceptar al seu laboratori ha fet ja trenta anys. No cal pas que jo m'esforci a fer-ne un elogi que, en aquesta circumstància, podria semblar obligat; als fets em remeto. La producció del departament dirigit pel professor Valdecasas no crec que tingui parió: descobriments transcendentals en el terreny de la Farmacologia; dotzenes de llibres i monografies, centenars d'articles publicats a les revistes més prestigioses, conferències i comunicacions a tots els congressos i a totes les reunions d'una certa importància; deixebles i collaboradors que treballen en grans centres d'investigació o professen la matèria a diverses facultats no solament del nostre país sinó també estrangeres... Ha estat per a mi un orgull pertànyer a aquest grup sorgit al voltant del professor Valdecasas. A ell en primer terme, però també a tots els companys allí formats, es deu tot allò que jo hagi pogut fer en el terreny de la Farmacologia i per tant és d'estricta justícia que proclami ara el meu agraïment al mestre comú i a tots els altres deixebles seus. Voldria simbolitzar en un sol nom la llarguíssima llista de companys que, d'una manera o altra, han contribuït a aquesta obra collectiva; el de Josep Antoni Salvà, que va guiar els meus primers passos en la recerca farmacològica i que continua essent encara un company fraternal en la tasca professional i universitària.

La meva amistat amb el professor Oriol i Anguera em facilità també la relació amb moltes altres persones del món científic català de l'època. D'entre elles no puc oblidar en aquests moments el doctor Antoni Esteve i Subirana al costat de qui he tingut ocasió de realitzar una part molt considerable del meu treball professional. Moltes gràcies, també, per l'ajut que en tot moment m'ha prestat.

I no podria cloure el capítol de regraciaments sense referir-me a la meva esposa, universitària com jo mateix. Tant la seva comprensió i el seu suport moral, com la seva valuosa collaboració material han constituït per a mi un

factor decisiu molt més enllà, com és natural, del camp estricte de la meva dedicació docent i investigadora.

La meva impressió per l'entrada a la Reial Acadèmia es fa encara més notòria quan penso que vinc a ocupar el seient que pertanyia a un dels més illustres cirurgians catalans, el professor Pere Piulachs i Oliva. Pere Piulachs nasqué a la ciutat comtal l'any 1908; es va llicenciar a Barcelona i poc després es va doctorar a Madrid, sempre amb Premi extraordinari. La seva carrera professional i docent fou un seguit d'èxits ininterromputs: catedràtic de Patologia i Clínica Quirúrgiques de Santiago de Compostella als 31 anys, traslladat després a Saragossa i ulteriorment a Barcelona on professà durant 33 anys, president de múltiples congressos i de nombroses societats científiques, escrigué més de 25 volums i publicà més de 400 treballs en diversos països d'Europa i d'Amèrica. A part de diverses condecoracions fou guardonat, entre d'altres, amb dos premis importantíssims, el Virgili, l'any 1972, atorgat per la Societat Catalana de Cirurgia, i el Joaquim i Antoni Trias Pujol que li fou concedit el mateix any per la monografia «Repercussió enzimàtica de l'agressió». Home enciclopèdic i polifacètic, Piulachs féu incursions en el terreny literari i filosòfic que el portaren també a l'obtenció d'altres importants distincions. El seu ingrés en aquesta Corporació es produí l'any 1960 amb la lectura d'un discurs titulat «La enfermedad y el enfermo» que fou més tard reeditat com a monografia a la vista del gran èxit que havia obtingut. Pere Piulachs morí a Barcelona ha fet ara dos anys deixant un estol de deixebles que encara ploren la seva prematura desaparició.

La grandària de l'obra del professor Piulachs fa absolutament impossible fer-ne una glossa detallada o profunda. D'altra banda, el record de Piulachs és encara prou clar i pregon entre tots els presents i no cal que jo m'esforci a dibuixar la seva enorme personalitat. Això no obstant, sí que voldria dir quelcom sobre l'única cosa que un universitari sense cap mena de vinculació amb la cirurgia com sóc jo pot valorar: em refereixo a les seves excepcionals qualitats docents. Piulachs arribà a Barcelona com a catedràtic l'any 1943 quan encara la Facultat no s'havia recuperat de la sotregada de la Guerra Civil. Les primeres lliçons de Piulachs ens deixaren embadalits fins i tot els qui no teníem un interès especial per la disciplina que tan meravellosament explicava. Sortosament han estat després moltes altres les promocions d'estudiants que han pogut gaudir directament del mestratge de Piulachs que, afortunadament, continuarà essent exercit durant molts anys per la seva obra escrita.

* * *

L'elecció d'un tema adequat per a una dissertació com aquesta topa sempre amb els mateixos inconvenients: per un cantó, el qui parla voldria fer-ho amb un cert coneixement de causa —i, per tant, li agradaria de restar dintre

el seu camp professional on pot desenvolupar-se amb menys dificultats— però, d'altra banda, és ben conscient, en aquest cas, de córrer el perill de caure en l'abús de l'idiotisme universitari professional i d'acabar fent un discurs més o menys erudit però desproveït d'interès general o, fins i tot, poc entenedor per una part considerable dels oients que no tenen per què ésser uns iniciats en el llenguatge tècnic. Per això sembla més adient la consideració d'aspectes ben generals que no pas l'exposició de qüestions més particulars, bé que potser més originals i de major profunditat científica.

Una reflexió sobre el moment actual de la Farmacologia, precedida d'unes consideracions sobre els seus antecedents històrics, i seguida d'unes divagacions sobre allò que encara —nosaltres i les generacions immediates— en podem esperar, m'ha semblat que podria ésser un tema adequat: cau perfectament dintre el meu camp i —si ho sabés fer bé— hauria de tenir aspectes interessants per a qualsevol. D'altra banda el moment sembla especialment adequat per a fer aquesta mena de balanç. Com és ben sabut —i de seguida hi insistirem— la Farmacologia ha passat una mena d'edat d'or i ara està en un període d'una certa calma que fa que molta gent es pregunti si el filó ja ha estat pràcticament esgotat o si, ben al contrari, som a les portes d'una nova etapa de descobriments sensacionals. Finalment, el meu actual allunyament de la primera línia de la docència i la recerca farmacològiques em permet possiblement de contemplar l'escenari amb una perspectiva més gran.

I. Passat

La Farmacologia, tal com indica el seu nom (del grec φάρμακον, medicament, i λογος, tractat), és la ciència que s'ocupa de l'estudi dels medicaments. Més difícil que establir aquesta elemental definició resulta deixar ben aclarit el concepte de «medicament» i fixar el moment del naixement de la disciplina. De fet, el mot grec φάρμακον significa no solament medicament sinó també herba curativa, metzina o substància que serveix per a encantar [72]. I, de fet, aquestes altres accepcions etimològiques ens serveixen encara per a acabar de completar el sentit ben actual d'un fàrmac o medicament, producte que —a part d'ésser emprat, amb més o menys justificació, en el tractament d'una malaltia— pot resultar tòxic de vegades, mentre que d'altres pot produir una mena d'encantament.

Els antecedents

Els primers antecedents històrics —o segurament prehistòrics— de la Farmacologia actual cal cercar-los en les observacions casuals de les modificacions exercides en les funcions orgàniques per substàncies ingerides com a

aliments: l'aparició de diarrees, de vòmits, de son o d'una suada profusa són fenòmens que es produeixen amb una certa freqüència després de la ingestió de determinats productes especialment d'origen vegetal. És evident que en ocasions això pot resultar perillós o simplement molest però, en determinades circumstàncies, hom pot considerar empíricament desitjable qualsevol d'aquells o d'altres fenòmens per tal de compensar determinades alteracions patològiques. De mica en mica, doncs, l'home va anar aprenent que la ingestió de certs productes podia arribar a produir la mort i que aquests mateixos productes a dosis més petites, o bé d'altres substàncies no forçosament letals, provocaven canvis orgànics o psíquics convenients o simplement agradables. Aquesta és l'època que LEAKE [71] ha anomenat encertadament de la *Protofarmacologia* i que conduí a la formulació de les primeres recopilacions de drogues i als herbaris medicinals de les primeres civilitzacions mediterrànies, per exemple.

Deixant totalment al marge els aspectes mítics i màgics de les malalties i llur tractament, val a dir que durant molts segles no hi ha hagut altres sistemes de medicació que els basats en aquest pur empirisme. Fins que arriba el Renaixement no es produeix la més mínima modificació substancial en allò que se'n diu «l'art de curar». Així, insensiblement, es passa a l'era de la *Pre-farmacologia,* quan comencen a donar-se les circumstàncies que anuncien l'aparició de l'era científica. Pot acceptar-se que PARACELS —i, en general, els alquimistes— és el pont d'unió entre el pensament espiritualista de l'Edat Mitjana i el pensament experimental modern. Es produeixen a partir d'aleshores alguns fets aïllats (la introducció de la via intravenosa per BOYLE i CLARK el 1660; l'estudi sistemàtic de l'efecte tòxic de determinades plantes, i la magistral observació de WITHERING sobre la digital el 1785, per esmentar-ne només uns quants), que anuncien la propera aparició del mètode científic experimental.

Però de fet hom no pot parlar seriosament d'una ciència dels medicaments abans de saber què són les substàncies usades amb la finalitat de millorar un símptoma o de guarir una malaltia, ni quins són els mecanismes gràcies als quals aquestes substàncies actuen beneficiosament sobre l'organisme. Abans del naixement de la Farmacologia, doncs, calia que naixessin la Química per un cantó i la Fisiologia per un altre. I per això no és gens estrany que un cop aclarida la naturalesa d'algunes de les substàncies actives d'origen vegetal fossin els fisiòlegs els primers a estudiar sistemàticament llurs accions sobre l'organisme animal o humà.

De tota manera, bé que la veritable Farmacologia, pels motius que acabem de veure, no aparegui fins a mitjan segle passat, el nom fou utilitzat molt abans. Tal com fa notar WOLFF [107], és emprat per primera vegada en l'obra de Samuel DALE *Pharmacologia seu manuductio ad materiam medicam,* publicada l'any 1693, i anys després en la de J. Fr. CARTHEUSER *Pharmacologia theoretico-*

practica (Venècia, 1756), on els medicaments són descrits segons llur acció. Això no obstant, cal reconèixer que no hi ha una autèntica correspondència entre el nom i el contingut de la disciplina fins que, com veurem, són creades les primeres càtedres de Farmacologia bastants anys més tard.

El naixement de la Farmacologia

De fet, el veritable fundador de la farmacodinàmia fou Claude BERNARD (1813-1878), que l'any 1858 publicà una obra capital: *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* on en parlar dels fàrmacs els anomena «escalpels profunds» i «reactius de la vida». Tant aquest gran fisiòleg francès com el seu mestre MAGENDIE i posteriorment VULPIAN realitzaren observacions transcendentals sobre els punts d'acció dels fàrmacs a l'organisme. El desenvolupament paral·lel de la Química analítica permeté aleshores l'aïllament i la identificació dels principis actius de molts dels productes d'origen vegetal emprats com a medicaments: alcaloides per un cantó —l'alemany SERTÜRNER aïlla la morfina (1806), i els francesos PELLETIER i CAVENTOU la quinina (1820), l'estricnina i l'emetina—, glucòsids poc després —la digitalina obtinguda per PAUCQUEY, HOMOLLE i QUEVENNE, i la salicina per LEROUX, entre d'altres.

Gràcies a la labor d'aquests precursors immediats, la Farmacologia pot iniciar, de manera oficial i a la pràctica, el seu camí. La data de la seva naixença ha estat fixada, potser una mica arbitràriament, l'any 1846, quan Rudolf BUCHHEIM és nomenat professor de Farmacologia a Dorpat, on estudià especialment les accions de l'atropina i del sègol banyut. Però fou amb el seu deixeble i successor Oswald SCHMIEDEBERG (1834-1921) quan la nova disciplina prengué l'embranzida definitiva. Primer a Dorpat mateix i després a Estrasburg —on, juntament amb NAUNYN, funda els «Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie»— estudia per primera vegada la destinació dels fàrmacs per l'organisme i llur acció sobre l'òrgan aïllat. Més de quaranta càtedres de Farmacologia, escampades per tot el món, tingueren com a titulars deixebles d'SCHMIEDEBERG i, de fet, la gran majoria dels farmacòlegs poden ésser considerats deixebles de deixebles seus.

No solament des del punt de vista teòric sinó també pel que fa als resultats pràctics el desenvolupament de la Farmacologia es fa, a partir d'aleshores, a ritme accelerat. L'il·lustre farmacòleg Teófilo HERNANDO [47], deixeble directe d'SCHMIEDEBERG i membre d'honor d'aquesta corporació, desaparegut no fa massa temps després d'una llarga i fructífera vida, enumera com a grans descobriments del segle XIX que prepararen el desenvolupament de la Teràpèutica moderna els següents: *a*) l'aïllament dels alcaloides; *b*) l'ús dels anestèsics generals i locals; *c*) els estudis sobre nutrició; *d*) les investigacions de PASTEUR; i *e*) la creació de la Farmacologia com a disciplina independent.

Si, fins aleshores, l'ensenyament de la Terapèutica era en mans dels clínics, la nova generació de terapeutes-farmacòlegs se separava més de les clíniques i s'apropava a la Fisiologia. Dit en altres termes, l'impacte de la revolució científica feia que «l'art de curar» bastit en el millor dels casos sobre l'empirisme, s'anés transformant de mica en mica en una disciplina basada en el mètode experimental.

Els resultats pràctics d'aquest canvi d'orientació no es fan esperar. Al final del segle passat ja es produeixen progressos decisius amb la ja esmentada introducció dels anestèsics i amb la no menys important dels antisèptics, dos fets que permeten la prodigiosa expansió de la cirurgia. El contemporani desenvolupament de la Química orgànica de síntesi dóna un nou impuls a la Farmacologia: hom comença a procedir a l'assaig farmacològic experimental de grans sèries de nous productes orgànics, colorants especialment en les etapes inicials. A començament de segle Paul EHRLICH, en fer el transcendental descobriment de l'activitat de certs derivats arsenicals orgànics sobre el treponema, no solament comença a resoldre el tractament de la sífilis sinó que crea tot el nou capítol de la Quimioteràpia. Uns vint anys més tard un altre investigador alemany, Gerhard DOMAGK, treballant també amb colorants, posa en relleu l'activitat bacteriostàtica del *Prontosil rubrum* i poc després el grup de FOURNEAU demostra que l'activitat antibacteriana d'aquest compost és patrimoni d'una part relativament reduïda de la seva molècula. Així són introduïdes en Terapèutica les sulfamides, que vénen a resoldre, en gran part, el problema del tractament de les infeccions bacterianes. Poc després, fonamentalment com a conseqüència del descobriment fet anys abans per Alexandre FLEMING, la penicil·lina i d'altres antibiòtics contribueixen encara més decisivament en la lluita contra les infeccions. Però de manera paral·lela es produeixen progressos ben notoris en d'altres camps de la Terapèutica medicamentosa.

L'explosió farmacològica

De fet, el ritme d'introducció de nous productes ha seguit una progressió geomètrica i, tal com ha assenyalat KOELLE, durant les tres dècades compreses entre 1940 i 1970 s'han produït més avanços en el camp de la Farmacologia que en tot el temps històric precedent: hem estat testimonis d'una autèntica «explosió farmacològica», segons l'encertada expressió de MODELL.

No hi ha dubte que l'esforç investigador promogut per la Segona Guerra Mundial ha tingut una incidència decisiva sobre aquest prodigiós desenvolupament. L'aplicació al camp de la Farmacologia dels enormes progressos científics i tècnics efectuats en els darrers anys ha donat un impuls extraordinari a la recerca bàsica i aplicada. D'altra banda, no es pot oblidar que, al costat del coneixement cada cop més profund de les interaccions entre les molècules dels medicaments i les de l'organisme —allò que ara s'anomena la Farmaco-

logia molecular—, una altra orientació de la ciència farmacològica ha jugat un paper decisiu en la seva evolució: l'estudi meticulós i acurat de l'efecte dels fàrmacs, no ja sobre l'animal sinó sobre l'organisme humà normal o patològic. El naixement, relativament recent, de la Farmacologia clínica ha tornat a apropar la ciència dels medicaments al seu objectiu fonamental: l'home que necessita recuperar o mantenir la seva salut. Aquella separació a què abans ens referíem produïda entre la Terapèutica i les clíniques en néixer la Farmacologia desapareix, doncs, en el moment en què la nova ciència arriba a la seva plenitud.

En una exacta consideració de les causes de l'evolució de la Farmacologia durant la darrera època VALDECASAS [100] fa esment dels canvis metodològics més importants produïts en aquesta ciència que són els següents: *a*) la introducció del mètode matemàtico-estadístic per a la valoració dels resultats experimentals; *b*) la introducció de l'experimentació clínico-farmacològica; *c*) el naixement de la nova branca de la Farmacologia anomenada Farmacocinètica, és a dir, l'estudi del curs de la vida del fàrmac a nivell molecular en els organismes normals i patològics; i *d*) l'aplicació de la Bioquímica a la interpretació dels resultats i al plantejament de nous productes amb eventual acció farmacològica.

És evident, d'altra banda, que l'esforç de la indústria farmacèutica, com tindrem ocasió de considerar més endavant, ha tingut una importància decisiva en el prodigiós desenvolupament de la Farmacologia. Ara, però, per acabar d'enumerar les causes tècniques d'aquesta evolució ens hem de referir —com ho fa LASAGNA [68] en una recapitulació semblant— a la Biofarmàcia que, en certa manera, és un complement essencial de la Farmacocinètica ja esmentada per VALDECASAS entre els factors determinants d'aquest fenomen d'expansió. La Biofarmàcia estudia la influència exercida per la formulació sobre l'activitat terapèutica d'un medicament i ha tingut el seu origen en la demostració que factors com la mena d'excipient «inert» utilitzat en les tauletes o càpsules, la grandària de les partícules del producte actiu o d'altres circumstàncies a primera vista secundàries poden afectar molt marcadament la potència biològica d'un producte determinat. En definitiva, des d'un punt de vista pràctic, tant o més important que saber que un fàrmac té una determinada activitat experimental és la comprovació dels seus efectes sobre l'home i el coneixement de la manera com cal administrar-lo per tal d'aconseguir que aquests efectes es produeixin de la manera més convenient en cada cas.

Malgrat els indiscutibles progressos científics realitzats en el camp de la Farmacologia, no tots els avanços aconseguits durant els darrers anys en la Terapèutica medicamentosa han estat fruit de raonaments científics teòrics o de descobriments efectuats al laboratori de Farmacologia experimental. De fet, una part no gens menyspreable de les noves utilitzacions terapèutiques de nous fàrmacs són degudes a allò que els anglesos en diuen la *serendipity*,

terme que pot ésser traduït per la facultat de descobrir coses agradables. Dit d'una altra manera, cal tenir en compte la possibilitat de trobar un camp d'aplicació terapèutica als efectes inesperats exercits sobre l'organisme humà per part de productes assajats o introduïts com a medicaments amb altres finalitats. La gran família de les sulfamides en constitueix un exemple clàssic. En efecte, les sulfamides provoquen diverses alteracions que no tenen cap relació amb la seva acció antibacteriana, motiu essencial de llur introducció en Terapèutica. Entre d'altres n'hi ha almenys dues que han obert noves vies d'aplicació: per un cantó la de l'acetazolamida com a diürètic, per un altre la de la carbutamida com a hipoglucemiant. I això no és una excepció; en un treball recent JACOBSEN [49] indica que un bon nombre de descobriments terapèutics recents, i no precisament dels menys importants, han estat deguts a la sort. Per la seva banda LASAGNA [70] recull molts d'altres exemples de *serendipity:* l'ús de la fenitoïna i de la lidocaïna com a antiarítmics, el del probenecid com a uricosúric, el de la imipramina com a antidepressiu, el de les tiazides en la diabetis, el del propranolol en la hipertensió, el de les hormones sexuals femenines en la contracepció, el del fenobarbital en l'epilèpsia, el de la iproniazida en la melanconia, el de l'amfetamina en la hipercinèsia, el de l'amantadina com a antiparkinsonià, i el del metronidazol en la rosàcia. No hi ha dubte que els nostres sistemes d'estudi previ de fàrmacs a l'animal d'experimentació no són encara suficientment perfeccionats. D'altra banda, no és menys evident que la ciència i la tècnica no són tampoc capaces de substituir l'observació genial que pot conduir a un descobriment de vegades transcendental.

Com veurem a l'hora de fer balanç, molt ha estat el camí recorregut i ara es fa cada cop més difícil de tirar endavant. De tota manera, tal com assenyala LÜLLMANN [74], és ben evident que la Farmacologia ha ultrapassat un primer estudi merament descriptiu —allò que en podríem dir la Farmacografia— i s'ha endinsat en la investigació del substracte, és a dir, hem arribat a la Farmacologia molecular. Com a conseqüència de tot això estem assistint a un gir copernicà en la tasca mateixa que realitza el farmacòleg: en lloc de —com fins ara— assajar la possible utilitat de nous medicaments i aclarir *a posteriori* llur eventual mecanisme d'acció, cal estudiar d'antuvi el mecanisme d'acció de nous productes i, a partir d'ací, deduir llurs eventuals aplicacions terapèutiques. En aquesta Farmacologia molecular hi ha, sens dubte, la clau del futur desenvolupament d'aquesta branca de la ciència. Però abans de considerar amb més profunditat quines són les autèntiques perspectives de la Farmacologia i d'intentar pronosticar quina és la seva projecció cap al futur cal intentar fer una valoració objectiva tant dels èxits assolits com dels inconvenients que pugui haver produït la seva cursa meteòrica.

II. PRESENT

L'impacte de la revolució farmacèutica

L'explosió farmacològica que hem descrit a grans trets o, dit d'una altra manera, la revolució farmacèutica que ha renovat totalment l'arsenal terapèutic a disposició del metge ha causat un gran impacte sobre la Ciència i sobre la Societat, tal com ha descrit no fa gaire LASAGNA [68]. Fer un balanç, objectiu i desapassionat, dels avantatges i dels inconvenients de tot ordre que ha promogut aquesta revolució no és una tasca senzilla.

És natural que els grans avanços aconseguits hagin desvetllat grans esperances a nivell de totes les classes socials. Un tractament més eficaç de moltes de les malalties més greus i més freqüents hauria de comportar un augment de la riquesa i del benestar, una prolongació de les expectatives de vida, una millor assistència mèdica i, en definitiva, uns notables beneficis econòmics no ja per a l'individu sinó fins i tot per a la societat. Des d'aquest punt de vista BINNS [5] apunta que els beneficis aconseguits són incalculables com a resultat del tractament més eficaç de moltes infeccions, de les psicopaties, del més bon pronòstic i del millor curs dels pacients intervinguts quirúrgicament, etcètera. Tot això, a part de l'estalvi de sofriments, comporta un estalvi econòmicament molt més quantificable: menys jornades laborals perdudes, estades menys duradores a les institucions assistencials, etc. Sembla evident que, des d'aquest punt de vista, la disminució de les despeses directes i indirectes motivades per les malalties ultrapassa de llarg el cost de les inversions fetes en l'obtenció dels corresponents medicaments i el seu preu real. No és menys evident, malgrat això, que aquests beneficis no han estat fins ara repartits de manera uniforme ni entre els diferents estrats socials ni entre tots els pobles i països, més o menys desenvolupats. D'altra banda és evident, com veurem més endavant, que al costat dels avantatges indubtables dels progressos de la Terapèutica medicamentosa cal posar-hi els eventuals inconvenients que puguin derivar-se de la utilització dels nous medicaments.

Ara, si intentem analitzar amb més profunditat els avantatges aconseguits amb l'explosió farmacològica, toparem immediatament amb la dificultat de trobar paràmetres indiscutibles que ens permetin de mesurar els progressos veritablement realitzats. Tal com assenyalen REID i EVANS [88], en ocupar-se precisament d'aquesta qüestió, l'única prova autèntica de l'eficàcia d'un nou tractament és un assaig clínic apropiat. Les estadístiques de mortalitat, continuen dient els esmentats autors, amb tots llurs defectes ben coneguts, podran ésser considerades com un índex de l'impacte d'un nou tractament sobre una malaltia en la comunitat total només en el cas en què la taxa de mortalitat per la malaltia en qüestió no sigui massa baixa. De fet, els nous mètodes de tracta-

ment són només una de les múltiples raons capaces de modificar els índexs de mortalitat. En el cas de les malalties respiratòries, una tendència a la baixa de la mortalitat pot ésser atribuïble a una millora de la higiene, de la nutrició o de les condicions d'allotjament. Els progressos en la tècnica diagnòstica poden separar afeccions específiques de grups de malalties fins aleshores indiferenciats, de la mateixa manera que una modificació de la definició d'una malaltia pot alterar aparentment la seva freqüència. Cal tenir en compte també que d'altres factors, com el sexe, hi poden influir de manera remarcable: els estudis fets al Regne Unit han demostrat, en comparar les taxes de mortalitat dels períodes 1921-1925 i 1961-1965, que en els grups de població per damunt dels 55 anys el descens és notori entre les dones mentre que pràcticament és inexistent entre els homes. D'altra banda, els eventuals beneficis produïts per un tractament nou sobre una afecció crònica poden ésser de tipus acumulatiu i no reflectir-se de manera immediata sobre una població de pacients portadors d'una determinada malaltia. Fetes aquestes consideracions generals, intentarem ara estudiar el problema a nivell dels principals grups patològics.

Malalties infeccioses

A tots els països civilitzats les estadístiques demostren que els índexs de mortalitat general han anat baixant progressivament, sobretot a causa del constant decreixement del nombre de persones que moren com a conseqüència d'una infecció. En començar el segle les malalties infeccioses (pneumònia i grip, tuberculosi i enteritis) ocupaven els tres primers llocs de la classificació per causes de mort als Estats Units mentre que l'any 1970 entre les deu primeres causes només en trobem una d'infecciosa: la grip i la pneumònia que figuren juntes al cinquè lloc. També és evident [42] que, a més de la mortalitat, ha descendit la morbiditat per a certes infeccions i que, en certs casos, fins i tot l'evolució és més ràpida que abans. D'una manera instintiva és fàcil de pensar que aquests canvis tan notables deuen ser deguts a la introducció en Terapèutica de tants i tants potents agents antiinfecciosos. No obstant això, una anàlisi profunda del problema —com hem fet a la ponència presentada al X Congrès de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana [64] que resumin a continuació— ens demostra la seva complexitat i la facilitat d'arribar a conclusions massa precipitades.

Abans d'assentar cap afirmació cal tenir en compte, almenys, les deu consideracions següents: *a*) hi ha un flux i un reflux naturals de les infeccions [96] que depenen no solament dels canvis de les condicions sanitàries sinó també de possibles modificacions de la virulència dels gèrmens; *b*) és ben evident que la corba del descens de la mortalitat per malalties infeccioses s'inicia molt abans de la introducció de qualsevol agent antiinfecciós autènticament eficaç [85];

c) les malalties infeccioses, en conjunt, continuen essent observades amb gran freqüència: estudis fets als Estats Units demostren que un 87 per cent de les afeccions de tot ordre que sofreix una persona qualsevol són de caràcter infecciós; *d*) la introducció d'agents antiinfecciosos eficaços no ha modificat la freqüència amb què es presenten determinades infeccions (per exemple, les produïdes per virus: la grip, el xarampió, la varicel·la, l'hepatitis epidèmica; algunes de bacterianes com la meningitis meningocòcica, les bacterièmies per certs tipus d'estreptococs i d'altres gèrmens i un bon nombre d'infeccions tropicals); *e*) la morbiditat per disenteria bacil·lar ha anat en augment en determinats països d'alt nivell de civilització —per exemple Escòcia— sense que se sàpiga exactament per què; *f*) la morbiditat i la mortalitat per certes infeccions han descendit paral·lelament i de manera ben notòria quan hom ha disposat de mesures immunològiques de prevenció, és a dir, de vacunes (verola, diftèria, tètan, poliomielitis); *g*) no hi ha dubte que certs agents antiinfecciosos han accelerat el descens de la morbiditat i de la mortalitat d'algunes infeccions, com són les produïdes per certs tipus de pneumococs, d'altres d'estreptococs i pels bacils de la febre tifoide i de la tuberculosi (segons GARROD [34], el descens de mortalitat per tuberculosi que era de l'ordre del 3 per cent anual passà a ésser del 15 per cent amb la introducció de la quimioteràpia específica); *h*) hi ha circumstàncies peculiars —com l'edat del pacient, la soca del bacteri infectant, etc.— que poden modificar significativament la tendència general expressada a l'apartat anterior: tant en la tuberculosi com en la pneumonia el pronòstic ha millorat molt menys —i de vegades no gens— en els grups d'individus de més edat malgrat la introducció dels medicaments que resulten altament eficaços en els més joves; *i*) ha estat observada una represa dels índexs de morbiditat de certes infeccions (malalties venèries, infeccions per estafilococs), la freqüència de les quals havia descendit notòriament gràcies a la introducció de medicaments primerament eficaços; *j*) finalment, ha estat observada l'adquisició d'una patogenicitat molt notable per part de gèrmens considerats poc perillosos fins fa poc temps (enterobacteris gramnegatius, especialment) [29, 30].

A la vista d'aquest seguit de constatacions, de vegades fins i tot contradictòries, no és estrany que mentre uns autors afirmen que els moderns agents antiinfecciosos no han contribuït marcadament a millorar el panorama de les infeccions, n'hi hagi d'altres que opinin que l'han modificat molt profundament. En conjunt, hom pot afirmar que els agents antiinfecciosos han contribuït d'una manera moderada i parcial a la disminució de la morbiditat i de la mortalitat globals per les infeccions, bé que han servit més per a l'individu que per a la col·lectivitat i que resulta més espectacular llur impacte sobre el curs de determinades malalties que no pas sobre l'epidemiologia. No hi ha dubte que, des d'un punt de vista més general, han estat més útils la progressiva millora de la higiene pública i del nivell de vida (tal com ho demostra l'evo-

lució de les corbes de mortalitat des de fa més de cent anys), i les mesures destinades a atorgar resistència a l'individu mitjançant la immunització activa (cal recordar només l'impacte de la introducció de la vacunació antipoliomielítica en l'evolució d'aquesta malaltia).

Neoplàsies

Els resultats obtinguts per la quimioteràpia en el cas de les neoplàsies malignes són aparentment ben inferiors als aconseguits en les infeccions: de fet, en la immensa majoria de casos, només podem aspirar a aconseguir una millora o una remissió passatgera de la malaltia. La causa fonamental d'aquesta diferència s'explica perquè entre el metabolisme de la cèl·lula neoplàsica i el de la normal no hi ha, que se sàpiga, les marcades diferències existents entre el del germen infecciós i el de la cèl·lula del macroorganisme hoste.

De tota manera, malgrat no haver-hi una tendència natural al descens de les malalties neoplàsiques sinó, al contrari, un progressiu augment de llur freqüència a causa de diversos factors (més durada de la vida i, per tant, major nombre d'individus que arriben a l'edat en què el càncer és més freqüent; augment de la contaminació —per diferents vies— per substàncies cancerígenes, etc.), les possibilitats d'èxit terapèutic han anat augmentant de tal manera que, en el curs dels darrers vint anys, han passat d'1/4 a 1/3. La Farmacologia ha contribuït en aquest canvi no solament permetent els grans progressos de la cirurgia sinó també amb l'aportació de productes antineoplàsics: ara almenys hi ha quaranta productes capaços d'actuar en deu tipus de neoplàsies diferents [76].

La utilització més racional dels agents antineoplàsics pel que fa a llur dosificació i a llurs pautes d'administració, així com l'associació de productes que actuen per mecanismes diferents i la introducció de procediments immunològics [75] han contribuït decisivament a millorar el pronòstic d'algunes afeccions neoplàsiques en les quals hom pot obtenir llargues supervivències: certs tipus de leucèmies, malaltia de Hodgkin, limfoma de Burkitt, coriocarcinoma, alguns tumors testiculars, tumor de Wilms, sarcoma d'Ewing, rabdomiosarcoma, retinoblastoma. Val a dir, però, que hi ha encara un llarg camí per córrer i que, fins i tot quan la farmacoteràpia és eficaç, la utilització dels actuals fàrmacs antineoplàsics és molt delicada i moltes vegades origina greus efectes indesitjables a causa, precisament, de la ja indicada similitud entre la cèl·lula neoplàsica i la normal.

Tal com encertadament assenyala KOELLE [58], el tractament de les infeccions produïdes per *virus* comporta dificultats semblants a les que plantegen les neoplàsies. En efecte, com és ben sabut, els virus es multipliquen a l'interior de les cèl·lules de l'organisme hoste i per això resulten molt difícils de destruir sense lesionar aquestes cèl·lules. Els pocs fàrmacs fins ara existents realment

actius com a antiviràsics més que destruir el virus dintre la cèl·lula impedeixen la seva penetració.

Malalties nervioses i psíquiques

Un bon exemple de l'aplicació dels coneixements bioquímics bàsics a la terapèutica el tenim en la utilització de la l-dopa (sola o associada a un inhibidor perifèric de la descarboxilasa) en el tractament de la *malaltia de Parkinson.* Bé que, com demostra l'experiència, això no sigui la solució definitiva per a tots els malalts, no hi ha dubte que ha constituït un progrés important en espera del descobriment de la causa de la degeneració del sistema dopaminèrgic en l'esmentada malaltia.

Un tema d'una extraordinària importància pràctica en el terreny de la Neurofarmacologia és el del *tractament del dolor.* Amb posterioritat a l'aïllament i la identificació de l'estructura de la morfina ha estat sintetitzat un gran nombre de substàncies tan o més potents que ella mateixa com a antiàlgiques. De tota manera, cap de les que són veritablement actives està desproveïda dels dos grans inconvenients del principal dels alcaloides de l'opi: l'acció depressora sobre el centre respiratori i la capacitat de produir tolerància i dependència amb tots els enormes perills que això comporta. Esperem que, tal com assenyala recentment VALDECASAS [101], el descobriment dels opiacis endògens i els progressos que hom està fent en el coneixement de l'estructura i les característiques dels receptors opiacis ens permetin atacar aquest problema amb més coneixement de causa i, per tant, amb més possibilitats d'èxit.

Tots els autors que s'han ocupat del tema (vegeu, per exemple BRAND i col·laboradors [9], i KOELLE [38]) estan d'acord a afirmar que en cap camp de la terapèutica els progressos no han estat tan teatrals en els darrers anys com en el tractament dels pacients hospitalitzats per una *psicopatia* greu. Les gràfiques indicadores d'un progressiu i constant creixement dels ingressos als establiments especialitzats presenten dues significatives inflexions: una el 1954, coincident amb la introducció dels neurolèptics, pel que fa als ingressos per malalties esquizofrèniques, i una altra tres anys després en relació a les malalties maníaco-depressives que és contemporània a l'inici de la utilització terapèutica de la imipramina. És ben cert que aquests nous medicaments no guareixen l'esquizofrènia, els estats depressius greus o d'altres afeccions psicòtiques o psiconeuròtiques, però en canvi permeten moltes vegades el control de la simptomatologia de tal manera que els pacients no cal que ingressin a l'hospital i, fins i tot, de vegades poden continuar treballant. Una anàlisi pluridimensional de costos i beneficis pel que fa a la utilització d'antidepressius, duta a terme per un equip de sanitaris i economistes suïssos, ha demostrat que, en efecte, al costat dels avantatges mèdics i socials, la introducció dels antidepressius ha comportat també avantatges financers per a l'economia del país [9].

Malalties cardiovasculars

La importància de la *hipertensió* com a problema de salut pública no ha estat detectada fins fa poc més de deu anys [106]. Tal com indica STRASSER [94], investigador de la Unitat de Malalties Cardiovasculars de la OMS, tres importants canvis conceptuals han ocorregut durant les últimes dècades en relació a la hipertensió: *a*) la pressió arterial és una variable gradual i els seus eventuals efectes adversos són proporcionals a la seva magnitud; *b*) la hipertensió és causa de complicacions greus bé que aquestes complicacions són evitables si la pressió és reduïda a temps; *c*) la gran freqüència de la hipertensió —entre un 10 i un 15 per cent de la població adulta— en fa un problema de salut pública. Malgrat que aquests conceptes siguin avui axiomàtics a la pràctica de la Medicina, van lligats amb allò que STRASSER mateix anomena la triple paradoxa de la hipertensió:

— la hipertensió és fàcil de diagnosticar però sovint no és diagnosticada;
— és fàcil de tractar però sovint no és tractada;
— hi ha un tractament eficaç però rares vegades és aplicat correctament.

Afortunadament, tal com indiquen aquests postulats, disposem de nombrosos productes actius en el tractament de la hipertensió que han estat introduïts successivament a partir dels voltants de 1950. En el seu discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia J. A. SALVÀ [91] en feia, fa gairebé quatre anys, una completa descripció. Ara encara en tenim de més nous que segurament contribueixen a permetre el control de la hipertensió en la immensa majoria dels casos.

Ara, pels motius ja expressats abans, resulta difícil de trobar l'adequada confirmació estadística de l'eficàcia del tractament antihipertensiu. Tal com indiquen REID i EVANS, la mortalitat per la malaltia hipertensiva va anar augmentant, al Regne Unit, entre 1931 i 1950. A partir d'aleshores hi ha hagut un descens continuat i al mateix temps ha descendit també la mortalitat per nefritis. Per això cal tenir en compte que tant la mortalitat per nefritis com la dels casos d'hipertensió que puguin ésser deguts a nefritis pot haver estat influïda favorablement per una disminució del nombre d'infeccions renals al llarg d'aquest segle [84]. Malgrat aquestes consideracions són ja nombrosos els estudis que demostren l'eficàcia indubtable del tractament medicamentós de la hipertensió. En un treball recent ERILL [24] recull, per exemple, les dades de PERRY i els seus col·laboradors d'acord amb les quals en la hipertensió accelerada no urèmica s'aconsegueix un 65 per cent de supervivències en els malalts tractats, al cap de quatre anys, en comparació al 3 per cent observat als controls sense tractament. Tant aquest estudi mateix com d'altres de prospectius demostren que en els casos d'hipertensió benigna que no han sofert complicacions el tractament adequat en disminueix molt notablement llur eventual pre-

sentació. Totes aquestes consideracions corroboren, doncs, que cal mentalitzar tant el públic com amplis sectors de la classe mèdica a fi que tot malalt hipertens sigui sotmès a un tractament adequat a la seva situació.

Els greus *accidents cardiovasculars* —ictus i infart, especialment— que tantes vides seguen actualment són deguts no solament a la hipertensió sinó també a d'altres factors interrelacionats com són l'esclerosi vascular i certes alteracions de la sang: la hipercoagulabilitat i la hiperagregació plaquetària. La investigació farmacològica ha permès també progressar en aquests terrenys bé que l'evidència de l'eficàcia dels nous medicaments no sigui tan indiscutible com ho és la de la medicació antihipertensiva. Cal esmentar, de tota manera, que el clofibrat provoca un descens de certes fraccions dels lípids sanguinis —especialment dels triglicèrids[3]— i que determinats estudis clínics indiquen que té una certa eficàcia en la retinopatia diabètica[44] i com a preventiu de l'infart de miocardi[17, 45], bé que aquests suposats beneficis siguin discutits en d'altres treballs[13]; que els anticoagulants —heparina i dicumarols— són útils en certes incidències però no gaire per a evitar l'aparició d'accidents vasculars cerebrals o cardíacs[19, 63]; i, finalment, que dintre el capítol de la farmacologia de l'agregació plaquetària sembla que s'estan realitzant progressos considerables[7, 8, 22, 27, 51, 95].

Pel que fa a la *insuficiència cardíaca congestiva,* val a dir que els progressos no han estat gaire espectaculars. El seu tractament continua basat en la utilització dels glucòsids cardiotònics que milloren el rendiment del miocardi, i dels diürètics que faciliten la circulació en expulsar l'excés de sal i d'aigua retingudes. Ara és més fàcil i més barata l'obtenció dels cardiotònics a partir de llurs fonts vegetals però continuen essent fàrmacs amb un índex terapèutic molt estret. Més sensibles han estat els progressos en el camp dels diürètics. Als derivats tiazídics, ja esmentats entre els fàrmacs antihipertensius, cal afegir-n'hi d'altres de molt potents, com l'àcid etacrínic i la furosemida, que de vegades permeten aconseguir bons resultats en pacients que no responen als abans esmentats[58].

Malalties per dèficit

Dintre d'aquest ampli capítol de la Patologia han estat aconseguits resultats molt positius i, fins i tot, de vegades espectaculars. Un bon exemple el tenim en l'*anèmia perniciosa,* una de les malalties on la corba de mortalitat posa en relleu més clarament l'impacte de la terapèutica. L'any 1926 MINOT i MURPHY[77] demostraren l'eficàcia del tractament amb fetge. Doncs bé, durant els catorze anys següents la taxa de mortalitat anà descendint per sota dels 65 anys, es mantingué constant entre els 65 i els 74 anys i ascendí entre els més vells. STOCKS[93] interpretà aquest fet com un augment de la supervivència dels anèmics perniciosos que, amb el tractament adequat, arribaven a assolir

edats més avançades. Quan, amb el temps, desaparegueren els pacients prèviament no tractats, la mortalitat descendí en tots els grups d'edat i va quedar fixada en els nivells actuals.

En diferents síndromes d'insuficiència endocrina les taxes de mortalitat han sofert també modificacions espectaculars en el moment en què hom ha disposat de l'oportuna terapèutica substitutiva. Entre les dones de menys de 65 anys hi ha hagut, a Anglaterra i Galles, una marcada tendència al descens de la mortalitat per *mixedema* a partir dels anys trenta, mentre que per sobre dels 75 anys hi ha hagut un notable augment. Aquest augment, segons REID i EVANS [88], pot ésser degut a qualsevol de les dues possibilitats següents: *a*) els pacients tractats d'una tirotoxicosi a la seva joventut poden sobreviure de manera suficient per a presentar un hipotiroidisme com a darrera fase de la història natural de la seva malaltia; *b*) pot aparèixer un mixedema a la vellesa com a complicació retardada d'un tractament antitiroidià practicat molts anys abans.

Sense entrar ara en la consideració de l'etiopatogènia de la *diabetis sacarina,* és obvi que la introducció de la insulina en va modificar totalment el pronòstic. Per començar, tal com assenyala JOSSLIN [53], els nens n'han estat els més afavorits, ja dintre el claustre matern: abans del descobriment de la insulina només un 16 per cent d'embarassos de les diabètiques arribava a terme mentre que avui hi poden arribar el 100 per cent si la futura mare és atesa correctament. Com és lògic, la introducció de la insulina no ha modificat la morbiditat per diabetis; segurament avui hi ha més diabètics que mai (d'un 0,5 a un 11 per cent segons els diferents països). Però sí que, en canvi, n'ha variat totalment l'evolució: mentre abans de la insulina moria per coma diabètic gairebé un 70 per cent dels pacients que sofrien aquesta malaltia i menys d'un 20 per cent ho feia a causa d'una vasculopatia, avui els termes s'han invertit totalment, només un 1 per cent mor per coma i aproximadament un 75 per cent sofreix una malaltia vascular mortal. Com a conseqüència l'expectació de vida ha augmentat molt significativament bé que, per motius similars als exposats en el cas de l'anèmia perniciosa, les corbes de mortalitat hagin evolucionat de manera ben diferent segons els diversos grups d'edat. De fet, com hem dit, els diabètics ara moren més vells i per això de moment descendí marcadament la mortalitat per diabetis entre els nens i els joves i, en canvi, augmentà per sobre dels 55 anys. Els possibles efectes exercits sobre aquest quadre per la introducció de les sulfamides hipoglucemiants són encara objecte de grans discussions com a conseqüència de la publicació per part del *University Group Diabetes Program* (UGDP) de dades que semblen indicar que la tolbutamida, per motius per ara ignorats, contribueix a augmentar la mortalitat de causa cardiovascular en el malalt diabètic [98].

Usos no substitutius de les hormones

La identificació i la síntesi de les hormones de l'escorça suprarenal han estat unes altres contribucions molt importants al progrés de la Farmacoteràpia. El tractament de la malaltia d'Addison se n'ha vist molt beneficiat: els malalts que pateixen aquesta malaltia —afortunadament cada cop més escassos com a conseqüència del descens de la freqüència de les infeccions tuberculoses viscerals— tenen també ara un pronòstic molt més favorable que abans i gràcies a l'existència de derivats semisintètics de l'hormona natural extremadament actius sobre el metabolisme hidrosalí —per exemple, la fludrocortisona— poden dur una vida pràcticament normal.

Però tant o més important que en el tractament de la insuficiència suprarenal és l'ús de les hormones corticals i de llurs derivats en diverses indicacions no substitutives. Fou l'any 1949 quan HENCH i KENDALL [46] descobrien la gran eficàcia aparent de la cortisona en el tractament de l'artritis reumatoide. La cortisona tenia, però, l'inconvenient d'actuar sobre el metabolisme hidrosalí afavorint la retenció de sodi i d'aigua, és a dir, exercint un dels seus efectes fisiològics importantíssim. El descobriment d'una llarga sèrie de derivats semisintètics, el primer dels quals fou la prednisona, permeté l'ús, certament immoderat, dels corticoides en multitud de *malalties de base inflamatòria.* Val a dir que, al cap de poc temps de la seva introducció, hom constatà que la cortisona no guaria les malalties reumàtiques en les quals era tan emprada; la seva acció és senzillament supressora de la reacció inflamatòria amb tots els avantatges i tots els inconvenients que això comporta. Això no obstant, cal reconèixer que la introducció dels corticoides ha estat una contribució positiva a la Terapèutica malgrat els perills evidents que comporta llur utilització, especialment a dosis elevades i durant períodes prolongats. Els diferents tipus de reumatismes són cada vegada més freqüents i per això no és d'estranyar que, com veurem més endavant, el camp dels medicaments antireumàtics, esteroidals o no, sigui un dels més ben conreats per la indústria farmacèutica.

A partir dels anys vint fou descoberta també l'estructura de les diferents hormones sexuals que no trigaren a ésser sintetitzades. També en aquest terreny ha estat obtingut un gran nombre de derivats semisintètics que, en alguns casos, gràcies a llurs propietats farmacocinètiques, presenten avantatges considerables —per exemple, millor absorció per via oral— sobre els compostos naturals.

D'una gran importància teòrica i pràctica ha estat l'ús de les hormones femenines en la *contracepció.* Pràcticament per primera vegada un «medicament» era utilitzat en gran escala no per tal de guarir o de prevenir una malaltia determinada sinó per a evitar un fenomen tan natural com és l'embaràs! De fet, com veurem al final, això obliga a replantejar-nos la definició de medi-

cament i, per tant, el concepte d'allò que entenem per ciència dels medicaments, és a dir, la Farmacologia.

Malgrat diversos antecedents, el descobriment dels efectes anticonceptius de les hormones femenines fou degut en gran part a la *serendipity*. En efecte, PINCUS i els seus col·laboradors [86] havien emprès un gran estudi clínic encaminat a demostrar els efectes afavoridors de la concepció que tenien els gestàgens. De fet, allò que en pogueren observar fou precisament l'efecte invers, i, a més, resultà que el producte que administraven no era un gestagen pur sinó que contenia també una petita quantitat d'un derivat estrogènic —el mestranol—, que, com demostraren investigacions posteriors, jugava també un paper prou important en l'efecte contraceptiu. Fa ja un quart de segle del descobriment de PINCUS i durant aquests vint-i-cinc anys ha estat introduït un bon nombre de preparats hormonals amb acció contraceptiva que han arribat a assolir una extraordinària eficàcia: amb un tractament adequat, el nombre d'embarassos observat en dones que duen una vida sexual normal és només de 0,1 a 0,5 embarassos per cent dones/any en lloc de 80 que se'n donarien sense prendre cap mesura, de 14 amb l'ús constant del preservatiu o bé de 19 practicant el *coitus interruptus*. Però, ací com a tot arreu, l'ús continuat d'una medicació veritablement activa comporta uns determinats riscs que cal que siguin ben coneguts tant per la persona que l'usa com pel metge que la recepta [65]. De seguida insistirem sobre aquest tema tan important.

Inconvenients del progrés farmacològic

Resulta pràcticament impossible dur a terme marcats progressos científics o tecnològics sense que això comporti un risc més o menys gran. Cenyint-nos al camp estricte de la Medicina, no resulta gens estrany que si la Cirurgia, la Radioteràpia i, fins i tot, alguns procediments emprats per a diagnosticar les malalties impliquen la possibilitat de causar efectes indesitjables que, en determinades circumstàncies, poden arribar a ésser molt greus, quelcom de semblant passi amb els productes utilitzats com a medicaments. És obvi que si molts dels medicaments actuals són tan eficaços ho deuen a llurs poderoses accions sobre l'organisme; seria miraculós que aquestes accions resultessin totes elles, i en tot cas, benèfiques i que mai no fossin perjudicials.

Aquests *efectes indesitjables dels medicaments* són causats de vegades per l'ús de dosis massa grans però en ocasions es presenten a causa de dosis realment petites. En aquest segon cas la causa primordial en pot molt ben ésser l'existència d'una sensibilitat especial de l'organisme per al medicament. Els exemples són molt nombrosos tant en un cas com en l'altre; ací només n'esmentarem uns quants tot remetent a d'altres publicacions per a una descripció més detallada del problema [60, 87].

Quan els efectes indesitjables són conseqüència de la grandària de la dosi se

sol tractar de productes d'un índex terapèutic molt reduït. En general el metge és prou coneixedor d'aquesta perillositat de determinats productes que empra generalment amb precaucions: els cardiotònics, els antineoplàsics i certs antibiòtics —per exemple, els aminoglucosídics com a possibles tòxics del vuitè parell cranial— en són bons exemples. El problema és més greu quan la reacció del pacient pot ésser considerada «anormal», bé perquè reaccioni a dosis perfectament tolerades en la majoria dels casos, o bé perquè presenti símptomes peculiars que no apareixen als altres individus per grans que siguin les dosis utilitzades. Aquesta resposta anòmala a certs medicaments por ésser congènita o adquirida. En el primer cas és provocada per alguna anomalia, generalment enzimàtica, que o bé interfereix el procés d'inactivació del medicament per part de l'organisme o bé incrementa la sensibilitat de determinats receptors. Un exemple del primer cas és la resposta prolongada a la succinilcolina dels individus portadors d'una colinesterasa atípica; el dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa constitueix un bon exemple d'excessiva sensibilitat —en aquest cas dels glòbuls roigs a la primaquina i a molts d'altres medicaments. Sortosament la majoria d'aquestes reaccions anòmales originades per un defecte bioquímic congènit són previsibles i disposem gairebé sempre de proves específiques de diagnòstic de l'anomalia corresponent.

Amb més freqüència la hipersensibilitat als medicaments és adquirida en el curs del tractament per un mecanisme de tipus al·lèrgic: producció d'anticossos que poden persistir durant molt de temps i reaccionar amb l'antigen que els ha fet aparèixer quan torna a ésser administrat. Com és ben sabut, aquest és el mecanisme en virtut del qual un medicament en principi tan innocu i d'altra banda tan prodigat com és la penicil·lina pot arribar a determinar el desencadenament d'una reacció que por ésser fins i tot mortal.

Un tema molt controvertit és el de la freqüència global amb què es presenten els efectes indesitjables dels medicaments. Hi ha bastants treballs fets sobre malalts hospitalitzats que arriben a conclusions bastant uniformes: d'un 10 a un 15 per cent dels malalts hospitalitzats podria presentar algun efecte indesitjable més o menys greu. Molt més difícils d'aplegar, i d'altra banda més discrepants, són les dades relatives als malalts no ingressats en centres assistencials que consumeixen més del 90 per cent de la producció total de medicaments. Per un cantó, cal reconèixer que no és possible extrapolar a la població general les dades referents als centres hospitalaris que és on han estat fets els estudis prospectius més ben plantejats. Per l'altre, cal admetre també que l'avaluació dels efectes indesitjables dels medicaments és encara subjectiva i imprecisa ja que no disposem de tècniques objetives i específiques per tal de diagnosticar-los [54, 57]. Finalment, la generalització de les dades tretes de qualsevol estudi topa amb l'inconvenient de les variacions observades en grups de població diferents: no solament —com veurem més endavant— la freqüència d'utilització dels fàrmacs pot variar molt d'un lloc a l'altre, sinó que fins i tot les

diferències de comportament cultural poden fer variar la freqüència amb què es presenten determinats efectes [6]. Un dels pocs exemples quantificables amb una certa precisió és el dels anticonceptius. Segons dades de VESSEY i DOLL [103], l'ús de la píndola implica una mortalitat anual del 2,4 per cent mil en dones de 20 a 34 anys, i del 11,6 per cent mil entre les que en tenen de 35 a 44. De tota manera, tant o més important que determinar la freqüència exacta dels efectes indesitjables dels medicaments és el fet del coneixement de llur existència i de saber que de vegades són molt greus (o fins i tot mortals), que moltes vegades passen desapercebuts (si més no, pel que fa a llur etiologia), i que moltes vegades haurien pogut ésser evitats.

En un nombre considerable de casos el problema dels efectes indesitjables dels medicaments es veu agreujat per la gran *dificultat de llur identificació.* En el terreny de la Farmacologia clínica ja és clàssic l'exemple posat per MODELL [79]: calgueren no menys que 45 anys per a sospitar que la fenacetina produïa alteracions renals, 30 per a atribuir a l'aminopirina un paper etiològic en la producció d'agranulocitosis i 10 anys per a adonar-se que les tetraciclines podien afectar el desenvolupament ossi. Per molts que siguin els assaigs previs fets en animals no tenim mai la garantia que un producte qualsevol no sigui capaç d'originar efectes indesitjables específics a l'home. Les diferències en la farmacocinètica a les diverses espècies és la causa principal d'aquestes sorpreses. Però l'experiència ens demostra, dissortadament, que tampoc un assaig clínic ben reglat no ens garanteix que un medicament no comporti determinats perills quan és utilitzat durant un període de temps suficientment prolongat. I això, segons SHAPIRO i SLONE [92], per tres motius diferents: *a*) l'efecte indesitjable pot ésser molt rar i, per tant, cal haver tractat un nombre molt gran de pacients amb el fàrmac per tal de posar-lo en relleu; *b*) de vegades l'efecte no desitjat només apareix al cap de molt de temps (la retinopatia per cloroquina n'és un bon exemple); *c*) hi pot haver un interval de latència d'anys o fins i tot de dècades entre l'administració del producte i l'aparició d'una conseqüència greu i inesperada (per exemple, l'aparició, descrita no fa gaire, d'un adenocarcinoma de la vagina en noies les mares de les quals havien estat tractades amb dietilestilbestrol durant l'embaràs).

Tot això ha obligat a l'establiment de diferents programes de *farmacovigilància* que, de fet, no haurien de restar limitats als nous medicaments sinó que caldria estendre'ls als que són al mercat ja fa temps, ateses les circumstàncies exposades abans. Un nombre considerable de països tenen en funcionament sistemes d'aquest tipus connectats a un servei central establert a l'Organització Mundial de la Salut. Caldria que al nostre país, on teòricament la Farmacovigilància fou creada fa ja un parell d'anys, comencés a funcionar veritablement aquest tipus de servei. Cal esmentar, finalment, que, al marge d'aquests sistemes oficials, diferents grups d'investigadors han establert programes de detecció de les reaccions adverses que han conduït a descobriments importants [25].

Un dels més coneguts ha estat el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program,* seguit després per un estudi menat per SLONE fet en Pediatria amb el qual el nostre grup ha estat connectat durant un any mitjançant una investigació paral·lela realitzada a l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona [66]

Tenint en compte, doncs, els perills que indefectiblement comporta l'ús dels medicaments en general, i d'alguns d'ells molt particularment, és ben lícit que sovint hom es plantegi la qüestió de si hi ha un possible *abús en la utilització de fàrmacs.* La resposta a aquesta qüestió no és gens senzilla. Si tenim en compte les necessitats globals de la població mundial, d'una banda, i el consum real de medicaments, de l'altra, és ben cert que no es pot parlar d'abús, atès que hi ha amples sectors de la humanitat, especialment, com veurem, a nivell del tercer món, on hi ha un notable dèficit de medicació i, en termes generals, d'atenció sanitària. Ara, és ben cert que hi ha un consum excessiu de determinats grups de medicaments per part de determinats estrats socials dels països desenvolupats [62]. De fet, segons xifres recollides per ENGSTROM [23], l'any 1970 la venda mundial (llevat dels països comunistes) de productes farmacèutics fou superior al bilió de pessetes. Un 30 per cent d'aquest total fou venut als Estats Units i una quantitat semblant als països del Mercat Comú. Dit d'una altra manera: els països en vies de desenvolupament que comprenen els 4/5 de la població mundial total només consumiren 1/5 de la producció farmacèutica global!

El consum farmacèutic, d'altra banda, té una *gran tendència a augmentar en el països del món occidental.* A Suècia, per exemple, de 380 milions de corones l'any 1960 passà a 1.500 milions el 1972. Als Estats Units els 149 milions de dòlars de l'any 1939 es convertiren en 1.677 milions el 1957, arribaren a 7.211 milions el 1970 i han ultrapassat els 15.000 milions l'any passat, en preus de venda al públic. Però, sense anar més lluny, a casa nostra el consum total que era de 21.000 milions de pessetes l'any 1965 s'havia multiplicat per quatre en vuit anys i ha ultrapassat de llarg la xifra de 100.000 milions l'any 1977. Fins i tot en aquests i en d'altres països del món occidental el consum creix de manera ben diferent segons quins siguin els *sectors terapèutics* considerats i, sense cap mena de dubte, hom pot parlar d'abús en alguns d'ells. Així, per exemple, als Estats Units ha estat demostrat que el consum anual d'antibiòtics equival al necessari per a tractar dues infeccions de durada mitjana en cadascun dels seus habitants, mentre les estadístiques demostren que cada ciutadà d'aquell gran país sofreix una malaltia d'aquest tipus només un cop cada cinc o deu anys [59]. Això demostra que en el 90 per cent dels casos la prescripció d'un antibiòtic ha estat totalment injustificada. En termes comparatius, al nostre país el consum d'antibiòtics és encara més gran que als Estats Units: no hi ha dubte que també ací la immensa majoria de vegades la prescripció d'antibiòtics és abusiva. En canvi, les estadístiques ens demostren que el consum de psicofàrmacs —que constitueixen el primer grup terapèutic als

països anglo-saxons on són, sense cap mena de dubte, excessivament utilitzats— no ha arribat encara entre nosaltres, ni de bon tros, a un grau d'abús tan gran [62].

Els pocs estudis seriosos que fins ara han estat realitzats comparant consums de medicaments ens demostren que hi ha considerables diferències entre els tipus de fàrmacs més utilitzats en els diferents països. En aquest sentit WADE [105] ens recorda els estudis comparatius fets entre Noruega i Irlanda del Nord. Posteriorment, investigadors de Suècia, Dinamarca, Finlàndia, Holanda i Txecoslovàquia també s'han unit a aquest grup d'estudi de l'epidemiologia de l'ús de medicaments. Bé que aquesta investigació internacional encara sigui a la seva infància no hi ha dubte que pot proporcionar dades comparatives importantíssimes sobre la intenció de la recepta, i els beneficis, els perjudicis i el cost econòmic real de la terapèutica medicamentosa. D'altra banda el nombre de medicaments realment necessaris és relativament petit: la llista de fàrmacs essencials —comptant-hi vacunes i solucions substitutives— no arriba a dos-cents segons un Comitè d'experts de l'Organització Mundial de la Salut [108].

Les causes de la indiscutible *hipermedicació sectorial* són molt complexes. Sens dubte hi té molt a veure la tendència general de la societat occidental cap a un augment constant i irrefrenable del consum de tota mena de productes. D'altra banda no hi ha dubte que, tal com indiquen destacats especialistes nord-americans i de la resta del món, de vegades la indústria farmacèutica recorre a la utilització de mètodes de promoció dels seus productes que són ben poc diferents dels emprats per a aconseguir un augment de les vendes de sabons o de detergents, posem per cas [78]. Malhauradament el metge també hi contribueix moltes vegades en prescriure, amb una complaença excessiva, els medicaments que li reclama el client. No hi ha cap mena de dubte que al metge li és molt més senzill estendre una prescripció que no pas fer un interrogatori i una exploració acurada del pacient. El tipus de relació metge/malalt que s'estableix en les despersonalitzades organitzacions d'assistència sanitària explica en gran part —bé que no la justifiqui— l'actitud del metge. Finalment, el pacient, convençut, d'una banda de l'existència de tota mena de remeis miraculosos capaços de guarir tota mena de mals i, d'altra banda, de la conveniència de gaudir de la Seguretat Social aconseguint que li siguin lliurats, gairebé de franc, medicaments com més cars millor, fa tot el que pot per tal d'aconseguir el màxim de prescripcions possibles.

L'abús de medicaments comporta, com és lògic, inconvenients ben diversos. D'una part de tipus econòmic derivats d'una possible malversació de recursos. També, com hem vist abans, d'altres de tipus més estrictament sanitari a causa del risc inútil inherent a l'ús de *qualsevol* medicament. Però, a més, el consum continuat de medicaments —i molt especialment el dels que actuen deprimint o estimulant el sistema nerviós— comporta el perill de la creació

de tolerància i dependència de certs fàrmacs amb el risc d'abocar a una habituació o toxicomania. De fet, una part considerable de les anomenades «drogues d'abús» són medicaments emprats com a tals amb més o menys freqüència (per exemple tots els derivats opiacis, la cocaïna, l'amfetamina i tots els productes afins, etc.). I, d'altra banda, no hi ha diferències essencials en la manera d'actuar o les propietats biològiques generals d'aquestes drogues-medicaments i les de les drogues no utilitzades en el moment actual en Terapèutica. Un nombre considerable d'hipnòtics (especialment barbitúrics) i de tranquil·litzants, així com els estimulants del tipus de l'amfetamina són fàrmacs d'abús habitual entre la nostra societat però encara molt més, tal com dèiem abans, en països més desenvolupats des d'un punt de vista tecnològic. Des d'un punt de vista pràctic és indubtable que, a continuació de l'exagerat consum d'alcohol i de tabac, aquest és un problema socialment més important a casa nostra que l'abús de les anomenades «drogues dures» com són els opiacis, la cocaïna o la LSD entre d'altres.

Fins a cert punt semblant a la tolerància als medicaments és el fenomen de la *resistència,* especialment important en el terreny de la Quimioteràpia. Sense entrar ací en la consideració teòrica del problema, ben analitzat per FOZ [32], ens limitarem a recordar que, per exemple, més d'un 90 per cent d'estafilicocs és ara resistent a la penicil·lina G, que cal donar generalmente dosis de penicil·lina molt més grans de les emprades fa uns anys per tal d'assegurar l'èxit del tractament de la gonocòccia i que en diversos països han estat aïllats bacils tifòdics resistents al cloramfenicol. Ja hem assenyalat també abans que, especialment en el medi hospitalari, hom observa actualment moltes infeccions produïdes per gèrmens anomenats «oportunistes» que fins no fa molt no tenien gaire capacitat patògena i que són resistents als antiinfecciosos més corrents. Indiquem finalment que s'està produint un neguitejant retorn de l'endèmia palúdica a l'Àsia Sud-oriental, a l'Amèrica del Sud i a l'Àfrica Central. Només a l'Índia el nombre de casos registrats de paludisme ha passat de doscents mil el 1966 a sis milions el 1976 i a l'Àfrica milions de persones moren anualment per aquesta infestació i cal tenir en compte que un milió d'aquestes persones són nens de menys de catorze anys [81]. No hi ha dubte que la resistència dels mosquits al DDT i la dels protozous als antipalúdics més corrents són la causa d'aquest retrocés de la lluita antipalúdica. És ben evident, doncs, que ni en els casos on sembla més clar el progrés de la terapèutica medicamentosa, la lluita contra la malaltia no pot donar-se fàcilment per acabada.

Les dificultats de trobar nous medicaments

L'època de les vaques grasses de la Farmacologia sembla haver acabat: de l'any seixanta cap ençà el nombre de nous productes introduïts en Terapèutica ha tingut tendència a baixar: segons dades recollides per CURRAN [14]

i per OCCELLI [82], entre 1952 i 1961 foren comercialitzats als Estats Units 281 productes nous mentre que durant la dècada següent només n'aparegueren al mercat un total de 81. I això malgrat que les despeses de la indústria farmacèutica per a recerca i desenvolupament han anat pujant, de manera progressiva, des d'una xifra inferior a 100 milions de dòlars l'any 1955, fins a més de 400 milions (considerant la moneda a valor constant) el 1975.

Quines són les causes d'aquesta detenció d'un creixement sostingut durant vint anys de manera ininterrompuda? No hi ha dubte que són molt complexes [21]. JOLLES [52] les agrupa en quatre apartats:

1. *Causes tècniques:* l'edat d'or de la primera explosió farmacològica ja ha passat i ara només resten les àrees terapèutiques més difícils. Cal que el pensament creatiu trenqui les seves pròpies limitacions i atenyi una òrbita més elevada per tal d'aconseguir objectius més amplis.

2. *Causes econòmiques:* cada vegada cal tenir més en compte el preu creixent de la innovació. Com més va tot és més car: l'equip científic, els aparells cada cop més sofisticats, els requeriments creixents de la pràctica de laboratori i clínica. Tot això fa, com assenyala GROSS [41], que la inversió en recerca i desenvolupament de nous medicaments només sigui possible en empreses industrials molt ben equipades. De fet, ni els departaments universitaris ni les institucions del govern poden mantenir un *staff* tècnic adequat i cobrir totes les despeses que són indispensables per al desenvolupament d'un nou producte farmacèutic. Hom calcula que, a tot el món, només hi ha uns 20 o 25 grans laboratoris industrials capaços de dur a terme una activitat que, en conjunt, comporta una despesa de l'ordre de 55 milions de dòlars per a posar a punt només un sol producte nou!

3. *Causes legals:* hi ha una total manca d'equilibri entre les dades generades com a prova de l'eficàcia i la seguretat del producte i les acumulades per tal de complir amb les exigències creixents de les agències oficials; d'altra banda, el debilitament de la protecció per patents dels nous descobriments contribueix tanmateix a evitar les inversions suficients en aquest camp.

4. *Causes emocionals:* no hi ha dubte que les crítiques formulades a la indústria farmacèutica han contribuït a alentir l'expansió de les inversions en aquest sector.

Tots aquests fets expliquen que la indústria farmacèutica només es decideixi a invertir en recerca i desenvolupament amb unes determinades condicions que, a grans trets, són les següents: *a*) facilitat d'identificar precoçment productes amb bon mercat eventual; *b*) facilitat de demostrar llur «seguretat» i llur «eficàcia», és a dir, d'aconseguir-ne amb relativa facilitat el registre; *c*) possibilitats d'utilització del producte; *d*) rendibilitat total del programa de recerca i desenvolupament. En conseqüència no és gens estrany que tant els productes introduïts com els que estan en estudi experimental o clínic perta-

nyin a uns sectors molt concrets de la Terapèutica, és a dir, a aquells amb un gran nombre de clients —amb un cert *status* econòmic— potencials. Diferents autors [15, 38, 39, 40, 69, 70] han estudiat a fons aquest problema. Així, per exemple, d'un treball de LASAGNA [70] en copiem unes xifres molt significatives referents al nombre total de nous medicaments introduïts als mercats nord-americà i britànic a partir del 1940. La classificació total per grups terapèutics és la següent:

1. Els medicaments més nombrosos (un total de 306) han estat destinats a actuar sobre el sistema nerviós central.
2. Després vénen els agents antiinfecciosos amb un total de 233 productes.
3. Els fàrmacs actius sobre el sistema cardiovascular han estat, en total, 90.
4. Els que actuen sobre el sistema respiratori són 50.
5. Els antineoplàsics introduïts han estat 41.
6. Els productes actius sobre l'aparell gastrointestinal han estat 39.

Hi ha en canvi molt poc interès a promocionar la investigació de fàrmacs amb un potencial de venda més limitat. No és estrany que, com que pràcticament tots els laboratoris de recerca de nous fàrmacs depenen de les més poderoses indústries farmacèutiques, no tinguin el menor interès en la recerca de medicaments de venda difícil o limitada —les malalties rares— o que la seva eventual clientela —com succeeix en les poblacions dels països del tercer món— tingui un potencial econòmic molt migrat o pràcticament nul. En un treball ben recent LUCAS [73] posa en relleu l'escàs interès que té la indústria farmacèutica pel que fa a les malalties tropicals: uns mil milions de persones, de les més pobres del món, en són encara afectades o estan exposades a contraure una malaltia infecciosa o parasitària. El desenvolupament de nous remeis per a aquest camp importantíssim de la Patologia és molt per sota de les necessitats, i una de les causes principals d'aquesta situació pot ésser l'existència d'una clara dissociació geogràfica entre la distribució de les principals malalties tropicals i la disponibilitat d'experts en tecnologia biomèdica moderna. No és gens estrany que el director de Substàncies Profilàctiques, Diagnòstiques i Terapèutiques de la Organització Mundial de la Salut, V. FATTORUSSO, hagi afirmat molt recentment [28] que s'està fent un vall cada cop més profund entre l'elecció de prioritats de la recerca farmacèutica —feta en funció dels mercats dels països industrialitzats— i les necessitats sanitàries de grans masses de la població mundial, 2/3 de la qual viu en països en vies de desenvolupament. No hi ha dubte que si es vol atènyer l'objectiu de l'OMS, «la salut per a tots l'any 2000», caldrà posar en pràctica noves iniciatives internacionals i multisectorials que tinguin en compte les dimensions social i mundial dels problemes plantejats.

El paper de la indústria farmacèutica

Sense cap mena de dubte la indústria farmacèutica ha jugat un paper absolutament decisiu en la història recent de la Farmacologia. Però tampoc no hi ha dubte que aquest paper pot ésser jutjat de manera molt diversa segons per qui sigui considerat. Així sir Derrick DUNLOP [18], en la *Lister Memorial Lecture* titulada «Medicaments, govern, metges i farmacèutics», deia l'any 1972: «És possible que en una futura utopia les simples motivacions ètiques —*non profit*, segons les seves paraules exactes— puguin produir el mateix resultat sense efectes indesitjables. Mentrestant hem d'acceptar el món tal com l'hem trobat i recordar que des de la Revolució d'Octubre les indústries estatals de la URSS i els seus satèl·lits amb prou feines han produït cap nova medicina d'importància terapèutica. Hem de procurar no matar la gallina dels ous d'or amb un excés de restriccions burocràtiques o, encara pitjor segons el meu criteri, mitjançant la nacionalització.»

Un gran investigador suís, molt lligat a la indústria farmacèutica, Aurelio CERLETTI [12], fa consideracions similars sense arribar a unes conclusions tan taxatives. Tot reconeixent que és paradoxal que hi hagi empreses organitzades l'orientació de les quals sigui extreure un guany de la necessitat i del sofriment, afirma que cal reconèixer que no hi ha instruments vàlids en cap camp sense el dinamisme cíclic dels sistemes econòmics eficaços. Segons el seu criteri per ara no hi ha altra alternativa, però reconeix immediatament que la intervenció de l'Administració de l'Estat en la regulació d'aquesta mena d'activitats s'ha tornat inevitable. També LASAGNA [69] creu en la necessitat de les agències oficials reguladores de l'activitat de la indústria farmacèutica malgrat que puguin influir desfavorablement —és a dir, frenant-lo— sobre el seu desenvolupament. Segons aquest autor, tant els interessos del malalt com els interessos socials generals obliguen a aquesta intervenció. El que cal, en tot cas, és trobar la fórmula adequada amb la qual no es bloquegi definitivament un eventual progrés en el camp de la terapèutica medicamentosa i s'evitin tota mena d'actuacions o d'abusos que puguin resultar perillosos per a l'individu o per a la societat.

En aquest aspecte FATTORUSSO [28] ens recorda que els objectius de la recerca farmacèutica són tres: *a*) un de purament científic que consisteix en la millora dels coneixements biològics i mèdics de les malalties i dels mitjans per a combatre-les; *b*) un altre de sanitari que té per objecte aconseguir millorar l'eficàcia dels serveis de salut juntament amb la disminució de llur cost social; i *c*) un de desenvolupament industrial en la mesura en què la recerca reforça la posició de competitivitat de les indústries. A l'Organització Mundial de la Salut, ens diu el seu portaveu, allò que li interessa principalment és el segon objectiu, és a dir, el sanitari, i és un fet que la recerca farmacèutica

depèn principalment de la indústria farmacèutica que, pel que fa a l'elecció dels temes i a la fixació de prioritats, és inevitablement sensible a les consideracions de la rendibilitat dels medicaments, és a dir, a simples consideracions comercials i financeres. Atès que les autoritats sanitàries no tenen cap poder real d'orientació o d'incitació a la recerca de medicaments que no són rendibles en el pla comercial, però la necessitat social dels quals és evident, la seva acció resta limitada a la concessió o a la denegació del corresponent visat i per això la seva actitud és considerada d'una manera purament negativa pel que fa a la recerca farmacèutica.

D'altra banda, és ben evident que la consideració de les possibilitats comercials dels eventuals nous productes —és a dir, del *marketing*— influeix cada vegada més en l'orientació de la recerca farmacèutica. Aquest fet, com assenyala GROSS [41], té dues conseqüències que, a la llarga, són perjudicials per a la indústria mateixa i, no cal dir-ho, per al progrés real de la Terapèutica. Per un cantó, com ja ha estat indicat abans, condueix a la selecció d'un nombre molt restringit d'àrees d'investigació. Per l'altre, obliga les indústries a esmerçar llurs esforços en l'obtenció de productes similars als que ja hi ha al mercat que gairebé sempre són còpies encobertes dels que han aparegut anteriorment i que, la majoria de les vegades, no aporten cap avantatge substancial ni per al malalt ni per al metge.

En resum, doncs, després d'una època de resultats espectaculars —tant des del punt de vista científic com des de l'econòmic— la indústria farmacèutica ha arribat a un punt crític en el seu desenvolupament. El seu futur, en el fons, va estretament lligat a les perspectives del desenvolupament de la Farmacologia.

III. FUTUR

Les dificultats de la prospectiva

En un treball molt seriós sobre el desenvolupament econòmic previsible ha estat afirmat que un savi londinenc de fa cent anys hauria pogut provar que els transports per dintre la ciutat haurien esdevingut impossibles un segle més tard ja que d'una banda s'haurien esgotat els llocs on posar els cavalls i de l'altra els fems haurien fet completament irrespirable l'aire de la City... [61]

La prospectiva és una ciència recent i difícil i que, doncs, no permet de donar gaires garanties sobre l'èxit de les seves prediccions. De fet, tal com assenyala BURGER [10], «el futur, com la paternitat, sempre és incert». Dintre el camp de la Farmacologia han estat fets nombrosos i ben diversos exercicis de predicció sobre el seu immediat desenvolupament. Els uns per simple extrapolació, pensant que les diferències seran essencialment de tipus quantitatiu,

d'altres —ben al contrari— partint de la base que, tal com ha passat en els transports urbans, les circumstàncies permetran plantejaments completament diferents dels actuals.

Un prestigiós farmacòleg nord-americà, Walter MODELL [80], adopta el darrer criteri tot partint de la base que el futur no s'assemblarà ni remotament al present i opta en conseqüència, per un procés de predicció completament diferent. Segons ell les circumstàncies condicionaran una nosologia que requerirà medicaments sense cap precedent clínic. L'excés de població s'anirà complicant per una sèrie de circumstàncies com són les següents: *a*) una proporció anormalment elevada de vells; *b*) una proporció anormalment elevada de malalts crònics; *c*) una gran proporció de persones amb defectes genètics; *d*) una proporció molt elevada de malalts mentals; i *e*) una proporció molt elevada d'individus especialment exposats als accidents i a les infeccions. En tota aquesta predicció hi compten fonamentalment dos factors molt importants: la sobrepoblació i la contaminació creixent. Com a conseqüència de tot això MODELL [80] considera que una de les principals necessitats serà aconseguir antídots contra els elements contaminants (per exemple, recorrent als inductors enzimàtics) o bé caldrà adaptar l'home a la pol·lució mitjançant tècniques d'enginyeria genètica o fent tots els possibles per a facilitar la descendència dels mascles resistents a la contaminació ambiental.

Una opinió completament oposada és mantinguda, entre d'altres, per l'alemany F. GROSS [38, 39]. Aquest autor creu que les eventuals diferències entre la Farmacologia del futur i l'actual seran sobretot quantitatives i que «en el curs dels propers cent anys l'home i les seves malalties no hauran canviat gaire en relació a avui, de la mateixa manera que els nostres organismes —malgrat tots els progressos científics i tècnics— funcionen com els dels nostres avantpassats i sucumbeixen a les mateixes malalties». De manera anàloga C. F. VON WEIZSÄCKER [104], en un treball titulat *Grenzen des Wachstums,* comenta el declivi progressiu de la cultura humana, l'augment de la pol·lució, el consum continuat de recursos i els límits de la producció d'energia. Al seu entendre el desenvolupament farmacològic és d'importància limitada en el futur de la humanitat i —si n'exceptuem l'ús irresponsable de les drogues com a armes bèl·liques— hom no pot esperar que els fàrmacs siguin mai un mitjà que serveixi per a canviar fonamentalment la vida. Totes les consideracions referides a aquest tipus de fàrmacs potencials no són més que especulacions vanes.

Les prediccions raonables

Deixant de moment la polèmica sobre si els canvis seran solament quantitatius o bé qualitatius tothom està d'acord que n'hi haurà. Així, per exemple, GROSS que, com acabem de veure, adopta una actitud prospectiva més aviat conservadora s'atreveix a fer les set prediccions següents [38]:

1. L'edat d'or dels fàrmacs no tornarà i mai més la humanitat no veurà aparèixer tants i tan eficients fàrmacs en tan poc de temps, com ha succeït a l'entorn de la meitat del segle actual.

2. Els requeriments per a l'acceptació de nous medicaments seran cada cop més estrictes. Un fàrmac només tindrà possibilitats d'ésser acceptat si presenta una activitat clarament superior, o és més ben tolerat o és més barat que un competidor ja acceptat.

3. En els camps on ja hi ha dificultats per a progressar, els eventuals avanços importants només seran possibles a partir d'un plantejament nou i original. Això vol dir que cal desenvolupar mètodes més discriminatius per a la investigació de nous compostos amb un potencial farmacodinàmic desconegut.

4. Els progressos en el terreny de la immunologia i de la immunoquímica contribuiran substancialment al desenvolupament de nous fàrmacs.

5. Serà essencial progressar en el camp de la Farmacologia bioquímica i molecular per tal d'aconseguir el desenvolupament de nous productes medicamentosos.

6. La investigació farmacològica serà beneficiosament influïda pel progrés de la Patologia experimental.

7. Finalment, els estudis de farmacocinètica, tant a l'animal d'experimentació com a l'home, seran cada vegada més importants en la investigació farmacològica. Aquests tipus d'estudis ens podran fer comprendre millor moltes de les accions i molts dels fracassos dels medicaments en l'home.

Si tenim en compte totes les consideracions fetes fins ara i moltes d'altres opinions formulades per diversos autors sembla, passant del terreny de les generalitats al dels fets concrets, que hi ha un consens molt general en punts determinats com són els que exposem tot seguit.

Pel que fa a les *infeccions bacterianes agudes,* no sembla que hom pugui esperar que apareguin fàrmacs estrictament nous com no siguin derivats més específics, menys tòxics o actius sobre els gèrmens resistents. En canvi, és previsible que les *infeccions cròniques* es vegin beneficiades per un millor coneixement de llur fisiopatologia. Tal com assenyala FORN [31], les mesures profilàctiques i d'aïllament seran segurament molt productives i tot això comportarà un descens molt notable del nombre de nefropaties, cardiopaties i bronquitis cròniques. Més considerables seran encara els progressos en el terreny de les *infeccions produïdes per virus.* Per un cantó, resta l'esperança de trobar finalment productes capaços de produir amb eficàcia i sense perills una inducció de la formació d'interferó. D'altra banda, és raonable esperar que, pel cantó de la quimioteràpia específica, es produeixin descrobiments que superin els escassos productes realment actius de què avui disposem. De tota manera, tothom està d'acord a esperar els millors progressos a partir del camp de la immuno-

logia. Les mesures d'immunització activa modularan l'evolució de la patologia infecciosa —bacteriana i vírica— en els anys propvinents. La possible obtenció d'una vacuna contra l'hepatitis infecciosa i la de la vacuna antimeningocòccica, gairebé ja a l'abast, poden ésser exemples de l'impacte que encara poden tenir els progressos en el terreny de la immunització activa. Seguint BURNET i WHITE [11] cal reconèixer que aquest pronòstic més aviat optimista, pel que fa a l'esdevenidor de les infeccions, pot ésser capgirat per dues circumstàncies: una guerra nuclear eventualment seguida de l'ús d'armes bacteriològiques, o bé per no posar fre a l'explosió demogràfica. Els milions de persones irradiades per una guerra nuclear serien presa fàcil de microbis fins ara no patògens; si, de més a més, pocs dies després de l'atac nuclear fossin emprades armes bacteriològiques podrien produir-se epidèmies de tractament gairebé impossible amb els mitjans actualment a la nostra disposició. D'altra banda, els mateixos autors asseguren que si no són posades en pràctica mesures eficaces per a estabilitzar, en un moment determinat, la població mundial es pot produir un empitjorament de les condicions higiènico-dietètiques —que, no ho oblidem, han estat el principal determinant de la disminució de la mortalitat per infeccions— de tal manera que, tot i disposar de medicaments eficaços, torni a resultar difícil o impossible el control d'aquest tipus de malalties.

En relació a la *terapèutica antineoplàsica* sembla ja totalment descartada la idea d'obtenir un sol producte omnipotent contra tota mena de tumors malignes. L'etiologia sembla diversa en moltes de les seves varietats. Sembla ben possible que de vegades els virus hi juguin un paper important; és evident en aquest cas que l'esdevenidor terapèutic vagi lligat al de les infeccions víriques. D'altra banda, tenim exemples ben demostratius —certs tipus de leucèmies— de l'eficàcia de la utilització de combinacions de fàrmacs que actuen per vies diferents, així com de l'aplicació simultània o successiva de mitjans terapèutics diversos com són la quimioteràpia, la immunoteràpia i la radioteràpia. Els progressos en el coneixement de la bioquímica de les cèl·lules neoplàsiques pot fer esperar el descobriment de vies d'atac ben vàlides: no hi ha dubte que els intents d'interferir el creixement de les cèl·lules malignes mitjançant enzims específics —tal com, amb un èxit molt relatiu, ha estat assajat amb l'asparaginasa— seran continuats i poden proporcionar resultats més satisfactoris que els aconseguits fins ara. Malhauradament els especialistes estan d'acord a afirmar que, bé que durant els propers deu anys seran fets ràpids progressos en el coneixement dels mecanismes que controlen el creixement cel·lular i la seva regulació, caldrà que transcorri molt més temps fins que les conseqüències pràctiques d'aquests coneixements siguin transformades en mètodes terapèutics per a les diverses formes de la malaltia cancerosa.

Respecte al tractament de les *malalties cardiovasculars* ja hem assenyalat abans, pel que fa a la *hipertensió arterial,* que en línies generals el problema sanitari és més de diagnòstic precoç i de tractament immediat i sostingut que

no pas de manca de productes actius com a antihipertensors. Hom pot preveure, això no obstant, que hom continuarà obtenint nous productes amb avantatges merament marginals. Només podem pensar en la introducció d'antihipertensius superiors si tenim un coneixement més profund de la patogènia dels diversos tipus d'hipertensió, de tal manera que resulti possible la recerca de fàrmacs que interfereixin els factors patogenètics responsables —per exemple, el sistema renina-angiotensina [33]— o que restaurin l'alterada regulació de la pressió arterial. Cal insistir, de tota manera, que des del punt de vista sanitari el problema està centrat en la prevenció de les complicacions de la hipertensió.

Ben al contrari d'allò que succeeix en el tractament precoç de la hipertensió, el tractament medicamentós de la *cardiopatia isquèmica* dista d'ésser satisfactori. Tal com assenyala GROSS [39], en aquest camp és fàcil de preveure que sigui fet un pas endavant de gran importància amb el descobriment d'un antiarítmic realment actiu per via oral capaç de prevenir la fibril·lació cardíaca que amenaça el malalt que ha sofert un infart. Ja hem esmentat en el capítol anterior els progressos que hom està realitzant pel que fa als anticoagulants i als antiagregants; en aquest sentit podem preveure que en els anys immediats seran posats a punt nous compostos superiors als que disposem en l'actualitat, la utilitat dels quals en la prevenció i el tractament dels accidents vasculars no cal ponderar.

El previsible progrés de la investigació bioquímica que, sens dubte, constitueix la base de moltes *psicopaties* portarà com a conseqüència la possibilitat de tractament d'aquestes malalties tot atacant llur etiopatogènia. Hom ha dit, per exemple, tal com assenyala FORN [31], que els esquizofrènics són fàbriques ambulants de substàncies al·lucinògenes. Quan aquests al·lucinògens i els sistemes enzimàtics responsables de llur síntesi siguin identificats la terapèutica de l'esquizofrènia serà al nostre abast.

També dintre del terreny de la *Psicofarmacologia* és molt probable que hom pretengui de poder prendre, de manera crònica o bé intermitent, determinades drogues destinades a suprimir el dolor moral, a modificar el sentiment i l'estat d'ànim, i a procurar-se plaer, alegria i felicitat. CERLETTI [12] ens parla en aquest sentit del fet que el concepte de medicament ultrapassa els límits de la seva definició clàssica. De fet, el medicament es converteix en aquest cas en un producte que ofereix comoditat, allibera del cansament i de les preocupacions i proporciona noves vivències en l'avorriment d'una existència sobresaturada. La coincidència d'aquest fenomen amb el desarrelament espiritual fa que s'hagi arribat a tenir una confiança gairebé religiosa en els medicaments, que ha assolit formes autènticament grotesques. Però, com és ben cert, això pot fer entrar en el cercle diabòlic de les toxicomanies i abocar a una desintegració corporal i anímica de la personalitat. Ara, sense necessitat de fer futurologia, aquesta és una circumstància que ja es dóna en l'actualitat amb deter-

minats fàrmacs, alguns usats com a medicaments i d'altres que, bé que no ho siguin, són perilloses drogues psicoactives. No cal dir que l'alcohol és actualment el prototipus d'aquesta mena de productes. Tanmateix és possible el descobriment de noves substàncies euforitzants, antidepressives, hipnòtiques o al·lucinògenes molt més específiques que no pas les actuals i que poden arribar a constituir un perill molt greu per a la humanitat. Esperem i desitgem, de tota manera, que siguin fets progressos decisius en el coneixement dels mecanismes productors de *dependència i tolerància* envers els fàrmacs que, tal com hem indicat abans (vegeu pàg. 20), permetin en un termini breu fer front a aquest problema amb possibilitats d'èxit [101].

En aquest mateix terreny de la Psicofarmacologia es pot preveure que també sigui incrementat el nostre coneixement sobre el substracte bioquímic de la *memòria.* Si això succeeix és molt possible el descobriment de productes que puguin influir aquest mecanisme. Tal com indica CERLETTI [12], l'aparició de fàrmacs capaços de millorar el procés d'aprenentatge pot arribar a influir fins i tot sobre la reforma del sistema educatiu, fet que contribueix a posar en relleu les interconnexions existents entre els medicaments per un cantó i no ja l'individu sinó el conjunt de la societat per l'altre. Indiquem, no obstant això, que segons el parer de GROSS [38, 39] la complexitat del tema fa preveure que cal un període relativament llarg per a arribar a conclusions sòlides, i per això creu que no són d'esperar progressos sensacionals en aquest terreny en el curs dels propers deu anys.

En el camp de la *Farmacologia endocrinològica* hom pot creure que veurem progressos importants en els anys immediats si tenim en compte la velocitat amb què els nostres coneixements bioquímics i fisiològics estan avançant. És previsible que sigui aconseguida la síntesi relativament econòmica d'hormones peptídiques o de llurs fragments biològicament actius. Tampoc no costa gaire d'imaginar la propera síntesi de polipéptids amb aminoàcids canviats en relació als naturals —per exemple, introduint-hi d-isòmers— que tinguin accions contràries o antagòniques a les hormones naturals. El descobriment dels oligopèptids hipotalàmics, reguladors molts d'ells de l'activitat hipofisària, permet també de preveure l'obtenció de productes relativament senzills pel que fa a l'estructura química, capaços d'estimular o d'inhibir l'activitat de diverses glàndules endocrines. El dubte que es planteja en aquest terreny és saber si l'eventual rendiment econòmic podria contribuir significativament al sosteniment d'un gran departament de recerca [38, 39].

Íntimament relacionat amb aquest tema és el de les *prostaglandines.* Ja fa uns quants anys que s'està treballant intensament en la síntesi i l'anàlisi farmacològiques de molts compostos d'aquesta gran família de productes naturals, molt semblants des del punt de vista estructural i tan diversos pel que fa a llurs accions biològiques. Les esperances de trobar un filó de nous medicaments han estat ben comprensibles si tenim en compte que les prostaglandines

poden modificar l'agregació plaquetària, provocar la luteolisi, actuar com a hipotensors, produir diüresi, frenar la secreció gàstrica, contrarestar la broncoconstricció, etc. Val a dir, però, que, llevat de la utilització de les prostaglandines E_2 i $F_{2\alpha}$ per a provocar el part o l'avortament [2, 55], no s'ha trobat per ara cap altra aplicació terapèutica important per a aquests compostos i per això l'interès que hi han mostrat nombroses indústries farmacèutiques sembla declinar en els moments actuals.

En canvi, sembla molt probable la introducció de nous *contraceptius* en el curs de la propera dècada. Per un cantó és gairebé segur que seran posats a punt contraceptius femenins més avantatjosos, si més no pel que fa a la durada de llurs efectes. És molt probable també l'obtenció de l'anomenada píndola masculina, és a dir, d'un producte capaç d'inhibir reversiblement la fertilitat masculina sense modificar la líbido [16]. Actualment s'està progressant en aquest sentit per tres camins diferents: *a*) la interferència de la regulació hormonal, de manera anàloga a com ha estat aconseguida ja en la dona; *b*) la disrupció de l'espermatogènesi de manera no irreparable, que no ha passat encara de la fase experimental; *c*) la interferència de la maduració de l'espermatozou a nivell de l'epidídim. D'altra banda la via immunològica sembla molt prometedora. Bé que els primers assaigs fets a la dona amb l'intent d'«immunitzar-la» contra l'esperma no hagin donat per ara gaires resultats, sembla que és possible, almenys teòricament, aconseguir una immunització contra les gonadotropines pròpies i hi ha diversos grups d'especialistes que treballen en aquesta direcció.

Un altre capítol que ja ha donat fruits ben importants i que segurament en donarà encara molts més és el de l'estudi de la potencialitat farmacológica dels enzims i dels *inhibidors enzimàtics*. Són utilitzats ja, com és ben sabut, una sèrie de medicaments que actuen bloquejant o inhibint l'activitat d'enzims que són imprescindibles per a la biosíntesi de transmissors biològics específics, hormones o d'altres substàncies de gran importància per la seva funció. En tenim exemples en els inhibidors de l'anhidasa carbònica emprats com a diürètics, en els inhibidors de la monoamino-oxidasa d'efectes antidepressius o amb els inhibidors de la xantino-oxidasa, com l'al·lopurinol utilitzat en el tractament de la gota. I bé que llur utilitat terapèutica no sigui tan demostrada, coneixem inhibidors específics de la síntesi del colesterol, de la síntesi d'hormones corticals i també inhibidors de les proteases. És oportú indicar, de passada, que a casa nostra PUIG MUSET ha treballat intensament en aquest terreny de la Farmacologia enzimàtica [99] i sembla lògic esperar el descobriment de noves substàncies que, per aquest camí, tinguin propietats enzimàtiques o antienzimàtiques que puguin ésser aprofitades terapèuticament com ho són, per exemple, la hialuronidasa o l'alfa-quimotripsina [1].

Les possibilitats de descobrir nous medicaments

Ja hem comentat suficientment les dificultats creixents que s'oposen al descobriment de medicaments autènticament nous. La recerca, com hem vist, està pràcticament en mans de la indústria farmacèutica i sembla que cada cop hi hagi menys incentius —econòmics, evidentment— capaços d'assegurar un futur prometedor. Per això fins i tot en els països capitalistes hom es pregunta si caldrà que, almenys en determinats sectors, la iniciativa estatal completi o substitueixi la privada. I hi ha gairebé unanimitat en assenyalar que la imprescindible normativa reguladora de l'activitat de la indústria farmacèutica hauria d'ésser suficientment flexible per tal de no acabar d'ofegar-la. Sense aprofundir en aquests importantíssims aspectes polítco-econòmics voldria remarcar tres aspectes tècnics que em semblen decisius per al futur de la investigació farmacològica, estigui en mans de qui estigui: la necessitat de la recerca mèdica bàsica, la conveniència de millorar els mètodes d'assaig dels nous productes i, finalment, l'obligatorietat de considerar globalment els objectius sanitaris finals a l'hora d'establir prioritats en la recerca.

Tal com indica encertadament KOELLE [58], llevat del tractament de les infeccions bacterianes, pràcticamente tota la terapèutica medicamentosa actual és més simptomàtica que curativa. Això és degut a la nostra ignorància actual en relació a dos fets importantíssims: la base dels processos patològics responsables de moltes malalties i els mecanismes d'acció de la gran majoria dels medicaments actualment utilitzats. Tots els autors que s'ocupen d'aquest tema estan d'acord a reconèixer que ens calen molts més coneixements bàsics de mecanismes biològics tan fonamentals com són el creixement i la diferenciació, els mecanismes i les substàncies que regulen les activitats orgàniques i els processos d'envelliment, les causes íntimes de moltes de les malalties ara més freqüents, com són les de tipus degeneratiu, etc. Per això cal incrementar significativament els recursos destinats a la *investigació fonamental biològica i mèdica.* En aquest aspecte GROSS [41] ens posa en relleu que HITCHINGS [48], una de les més acreditades personalitats en el terreny dels descobriments farmacològics, ha resumit el seu punt de vista sobre el tema afirmant que «el corrent principal és la ciència i les aplicacions en són subproductes. A la llarga prestar una atenció excessiva a les aplicacions resulta contraproduent...». Per això, continua GROSS [41], cal que els òrgans decissoris de les grans companyies amb departament de recerca farmacèutica es convencin de la necessitat de destinar una gran part dels recursos a aquest tipus de treball, amb el benentès que així no podran esperar resultats immediats però que en definitiva les possibilitats d'èxit a la llarga seran probablement més grans que els resultats aconseguits corrent darrera els competidors afortunats o intentant de trobar productes similars als ja existents en el mercat. No hi ha dubte que, en la circumstància

actual, una part massa gran dels recursos intel·lectuals i materials dels departaments de recerca són destinats a un treball no creador que, de fet, no mereix el nom que se li dóna. Bé que en part aquesta situació pugui ésser conseqüència de l'excessiu treball rutinari a què obliguen les regulacions dictades per l'Administració, no és menys cert que l'actual fase d'estagnació és deguda principalment al fet de negligir la planificació de la recerca a llarg termini a favor de l'eventual obtenció d'un èxit immediat.

En certa manera relacionat amb el problema de la recerca bàsica hi ha el tema de necessària *millora i ampliació dels mètodes* emprats tant en el terreny experimental com en clínica humana. No solament cal pensar en l'obtenció de nous tipus de productes —ha dit, per exemple, ENGSTRÖM [23]— sinó que també cal esmolar les eines emprades en els processos d'assaig i d'avaluació dels nous fàrmacs potencials. El desenvolupament de nous mètodes d'assaig és també considerat prioritari per GROSS [33, 39]. Calen mètodes que ampliïn el marc de l'*screening* tradicional, que siguin més discriminatius i que utilitzin els nous coneixements que ens ha revelat la Bioquímica. Són molts els autors que, en el terreny de la Farmacologia experimental, creuen més positius els procediments basats en l'estudi de l'efecte d'un producte sobre processos bioquímics concrets —i relacionats, ben entès, amb el trastorn clínic eventualment a tractar— que no pas en la utilització de models patològics provocats experimentalment a l'animal. Amb tot i que els estudis fets en rates amb hipertensió experimental poden ésser útils per a descobrir fàrmacs antihipertensius, ja s'està debatent si els resultats obtinguts amb aquest model són més significatius que els observats en animals normotensos. La major part dels investigadors coincideixen a afirmar que l'arteriosclerosi experimental o les úlceres gàstriques provocades a la rata tenen molt poc a veure amb les corresponents malalties humanes. D'altra banda, les malalties espontànies dels animals d'experimentació mostren variabilitats individuals similars a les malalties humanes i resulta igualment difícil la selecció de grups homogenis que presentin graus comparables de canvis patològics.

Ningú no pot dubtar actualment —i menys que ningú un farmacòleg clínic— de la necessitat de realitzar assaigs clínics acurats i reglats abans de treure un nou medicament al mercat. Ara, és evident que aquesta necessitat contribueix enormement a prolongar el període que hi ha entre la concepció d'un nou fàrmac i el naixement d'un nou medicament: en aquest aspecte BINNS [5] ens fa notar que, de fet, els productes l'estudi dels quals és iniciat en aquests moments no s'arribaran a convertir eventualment en medicaments d'utilització lliure fins l'any 1990! En realitat els farmacòlegs clínics estan d'acord en la necessitat de simplificar, tant com la seguretat del malalt ho permeti, la complicació i la durada de les proves clíniques. En aquest sentit LASAGNA [69] expressa el desig que existeixi una autèntica col·laboració, i no una mena de guerra com ara succeeix, entre la indústria, els centres d'investigació indepen-

dent —per exemple, els de la Universitat i d'altres organismes semblants— i les autoritats sanitàries. Tothom està d'acord en la inutilitat de la duplicació, de vegades reiterada, dels estudis clínics quan aquests són dignes de tota confiança i han estat fets d'acord amb unes normes ja estandarditzades: l'acceptació internacional dels resultats obtinguts en unes determinades condicions s'imposa si no es vol retardar la introducció de nous medicaments en un país determinat sense, a la pràctica, afegir noves garanties a les ja existents. També cal convèncer, no cal dir que amb tota honestetat, els qui encara s'oposen a la realització de proves amb nous productes, ni que sigui en voluntaris, tot allegant els perills que això pot comportar. Tal com ha assenyalat VERE [102] una actitud corrent és dir: «Volem medicaments que siguin molt eficaços, innocus i barats, però no els proveu en nosaltres!» No hi ha dubte que, si l'assaig clínic fos suprimit, una de dues: o no seria introduït cap més medicament nou o ho serien sense cap mena de prova prèvia...

Finalment, bé que breument per haver tractat ja del tema, cal insistir en *la necessitat que els progressos siguin fets paral·lelament en tots els camps* de la Patologia i en tots els països si realment volem lluitar amb eficàcia i amb justícia contra la malaltia, la misèria i el dolor. Ja ha estat indicat abans que la indústria escull habitualment els objectius prioritaris d'acord amb una previsió d'eventuals rendiments. Cal, doncs, no deixar marginades de la recerca les malalties rares o les que afecten primordialment pobles poc desenvolupats. L'Organització Mundial de la Salut ens recorda, per boca de FATTORUSSO [28], que cal aprendre a compartir millor els recursos tecnològics en el camp de la recerca, el desenvolupament i la producció de medicaments essencials i indispensables per a la prestació d'una assistència elemental i per al control de les malalties en grans segments de la població mundial. Per la seva banda BINNS [5] creu que la missió dels governs és no solament regular les activitats de la indústria farmacèutica sinó també donar suport a la recerca en els sectors poc o gens remuneradors, sigui feta per la indústria mateixa, sigui realitzada per la Universitat, per exemple.

El millor aprofitament dels recursos

En definitiva, con acabem de veure, no és previsible un renaixement immediat de l'explosió farmacològica iniciada en acabar la Segona Guerra Mundial. Això no vol dir, al meu entendre, que no sigui possible millorar substancialment el tractament, i per tant el pronòstic, de determinades malalties o, com hem indicat ara mateix, l'estat sanitari general de capes molt amples de la població mundial. Val la pena d'insistir una mica en els grans avantatges que podria comportar un ús més racional dels fàrmacs que ja són al nostre abast. Per un cantó, *des del punt de vista farmacodinàmic,* cal fer notar que alguns dels progressos més notables fets darrerament han estat deguts a l'asso-

ciació de fàrmacs que actuen a nivells diferents: l'ús del co-trimoxazol en determinades infeccions bacterianes i d'associacions múltiples d'antineoplàsics en el tractament de determinades formes de leucèmia en són dos bons exemples. Això no significa, naturalment, una justificació de l'ús de les innombrables i gratuïtes associacions i barreges de fàrmacs —de vegades fins i tot antagònics— que existeixen al nostre mercat. Però crec que és possible d'aprofitar efectes sinèrgics d'alguns dels productes actius ja emprats en Terapèutica.

Però segurament és en *el camp de la Farmacocinètica* on els progressos són més previsibles i probables. El coneixement cada cop més exacte que tenim d'allò que succeeix amb els medicaments a l'interior de l'organisme, de quins són els punts on es fixen, de les eventuals transformacions metabòliques que sofreixen té una transcendència pràctica que no cal ponderar. Per un cantó disposem ara de dades fonamentals per a fixar la dosificació dels medicaments tant per que fa a la quantitat que cal administrar-ne com per a decidir els intervals més convenients entre les diferents dosis. Però en el futur immediat és previsible que l'eventual descobriment de nous metabòlits actius ens permeti de disposar de nous medicaments i, sobretot, crec que hom pot esperar molt de la introducció de nous mètodes de lliurament del fàrmac actiu. Diversos investigadors, mitjançant l'ús de nous suports [109] o transportadors de fàrmacs —com poden ésser, per exemple, els liposomes [37, 90]—, s'ocupen de la possibilitat d'aconseguir que dosis molt petites d'un producte actiu arribin íntegrament a llurs punts d'acció en concentració òptima, de la mateixa manera —i perdó per la comparació que, d'altra banda, és autèntica— que els tècnics en projectils intercontinentals teledirigits es dediquen ara més a precisar l'arribada de la càrrega explosiva a l'objectiu previst que no a incrementar-ne encara més la potència. En el cas dels fàrmacs, assolir un èxit en aquest sentit significa no solament assegurar-ne l'eficàcia sinó probablement minimitzar els efectes indesitjables quan aquests són conseqüència de l'actuació del producte sobre altres punts de l'organisme. Recordem finalment que, gràcies a la Farmacocinètica tenim moltes més possibilitats d'aconseguir formes d'administració d'efectes prolongats, tema de la màxima importància en els països subdesenvolupats on hi ha una total insuficiència de mitjans que possibilitin l'assistència continuada dels malalts. En aquestes circumstàncies la possible utilització de preparats dipòsit de contraceptius, d'antibiòtics o de tranquil·litzants pot resultar d'una extraordinària importància sanitària [70]. En el mateix sentit LUCAS [73] pondera, a la vista de la greu situació causada pel retorn del paludisme en determinades zones geogràfiques, la utilitat que tindria poder disposar d'un antipalúdic de llarga durada d'efectes (de 3 a 6 mesos, per exemple), objectiu que sembla perfectament assolible sense necessitat de nous descobriments.

L'estudi aprofundit de les variacions dels efectes dels fàrmacs segons el moment d'un cicle biològic que siguin administrats té també un gran interès

no solament teòric sinó també pràctic. La «Cronofarmacologia» ens demostra que la intensitat dels efectes exercits per una determinada substància pot ésser molt diferent segons quina sigui l'hora de la seva administració [50] com a conseqüència de l'existència de ritmes, generalment circadians, en el procés de secreció hormonal. Així, els corticoides inhibeixen ben poc la secreció d'ACTH quan es donen durant el dia, mentre que poden suprimir-la quan l'administració té lloc a les onze de la nit [36]. També en el terreny de la cancerologia sabem ara que els efectes —favorables o adversos— d'alguns citostàtics són influïts pel moment de llur administració [43]. No hi ha dubte que per aquest camí podrem aconseguir resultats més favorables amb l'adequada programació de les pautes terapèutiques corresponents.

Des d'un altre punt de vista crec molt possible que siguin efectuats avanços substancials en Terapèutica mitjançant *la utilització precoç* i de vegades *preventiva* de medicaments que ja són a la nostra disposició. Recordem com alguns grans problemes sanitaris han estat resolts o minimitzats amb mesures preventives: l'administració de iode per a prevenir el goll i, en una altra escala, la de penicil·lina per a evitar la malaltia reumàtica en són dos bons exemples. L'ús més o menys continuat de l'al·lopurinol en els hiperuricèmics [89] i el del cromoglicat en els asmàtics [4, 20] en podrien constituir mostres més recents i encara pendents, segurament, del dictat definitiu d'una més àmplia experiència. Per aquest camí hom pot pensar en l'administració de productes, segurament ja al nostre abast, amb la finalitat d'evitar les greus complicacions de la degeneració vascular. No cal que insistim més en la importància que en malalties tan freqüents com són la hipertensió arterial i certs tipus de neoplàsies té el diagnòstic precoç. En aquests terrenys concrets hi ha molts malalts que indubtablement seguirien un curs molt més favorable si un diagnòstic fet a temps els permetés d'ésser tractats amb productes ja existents. I no cal dir que mesures molt més senzilles, consistents no en l'administració d'un medicament sinó en la supressió d'un tòxic —penso especialment en el tabac i en l'alcohol, les dues grans drogues flagell de la nostra societat—, millorarien moltíssim el pronòstic de molts malalts i conduirien sens dubte a un descens marcat del nombre de càncers de pulmó i de cirrosis hepàtiques [63].

Conclusió

El naixement de la Farmacologia durant la segona meitat del segle passat i l'enorme salt endavant que ha fet cent anys després han estat, en ambdós casos, la conseqüència directa de progressos científics i tècnics molt determinats. No hi ha dubte que l'adquisició de noves informacions bàsiques ens pot permetre d'assistir a una nova expansió farmacològica: estem ara en un moment de canvi continuat i és ben possible que, d'aquí a uns anys, un coneixement

més profund de la intimitat dels trastorns bioquímics propis de la normalitat i de la anormalitat orgàniques faci possible fins i tot la programació per ordenador de noves molècules químiques que resolguin les autèntiques causes de malalties que ara ni sospitem. Però pràcticament tothom està d'acord a acceptar que aquesta profecia, si es compleix, tardarà a transformar-se en una realitat.

A l'espera d'aquesta nova «revolució farmacèutica» —i, en certa manera, per tal de propiciar-la— cal fixar-se dos objectius complementaris immediats: *a*) dedicar al màxim d'esforç possible a la recerca bàsica, i *b*) millorar l'aprofitament dels recursos que ja tenim a la nostra disposició. En aquest sentit crec molt oportú reproduir les conclusions finals formulades per Alexander KING [80] a la reunió que el Club de Roma ha celebrat a Barcelona no fa gaire: «La natura de la política científica ha canviat molt des de que aquest concepte fou acceptat al començament de la dècada dels seixanta, com a conseqüència dels canvis produïts en el si de la societat. Bé que cal que es preocupi de la distribució dels recursos de recerca i desenvolupament i de la salut i la creativitat de l'activitat científica, les funcions de la política científica han estat molt ampliades. La consideració científica i els resultats de la recerca són rellevants sobre tot l'espectre de l'activitat nacional i internacional i la política de la ciència no pot ésser considerada com una àrea autònoma de la política, sinó que cal que sigui planificada en íntima articulació amb altres sectors de la política tals com els de l'educació, la salut, l'agricultura, els afers sòcio-industrials, el desenvolupament i fins i tot la política exterior. El concepte de política de la ciència va, doncs, molt més enllà de les seves primeres definicions. Segurament cal que sigui considerada com una política que domini els progressos socials i tècnics i que generi els nous coneixements que li calen a l'home per a augmentar la comprensió de si mateix, de les seves societats i de l'univers, i també per a la utilització d'aquests coneixements per tal d'enfrontar-nos amb els canvis, les complexitats i les incerteses que són les característiques del nostre temps.»

No és gens d'estranyar que, en aquest context general, les perspectives del futur de la recerca i del desenvolupament de la Farmacologia tampoc no puguin ésser considerades aïlladament. Una personalitat estretament lligada a la indústria farmacèutica com és O. H. NOWOTNY [81] clou la seva intervenció en una taula rodona sobre «Tendències i perspectives en la recerca i el desenvolupament farmacològics», celebrada recentment sota els auspicis de la CIOMS, amb les següents paraules: «Seria ingenu esperar que només amb els nous fàrmacs s'aconseguirà una millora de la salut i, al mateix temps, es podrà mantenir sota control l'explosió dels costos de les atencions sanitàries. Per tal d'atènyer aquest doble objectiu cal que hi hagi una acció decisiva almenys en cinc àrees. Aquestes són (probablement en ordre d'importància):

1) Canvis en l'estil de vida (és a dir, prevenció primària),
2) Medicina preventiva (és a dir, prevenció secundària),
3) Nous fàrmacs,
4) Noves tècniques mèdiques,
5) Participació del pacient en els costos.»

Així doncs —com recordava ESPASA [26] al X Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana celebrat a Perpinyà— de les dues actituds que dels grecs ençà han polaritzat les preocupacions i les inquietuds dels metges, tant per a entendre com per a combatre les malalties, la simbolitzada per Hygeia hauria d'anar per davant de la representada per Panacea. Tota la II Ponència d'aquest Congrés de Perpinyà, dedicada a l'estudi de la «Funció social de la Medicina», està plena de referències a la necessitat de considerar tota la problemàtica sanitària des d'un punt de vista col·lectiu. Fins i tot el concepte mateix de salut fou amplament debatut per un conjunt d'especialistes integrat no solament per metges i biòlegs sinó també per molts d'altres professionals que, en un sentit clàssic i limitat, no hi haguessin tingut cabuda.

I què s'entén actualment per «salut»? Segons ens diu l'Organització Mundial de la Salut, l'any 1946, és: «Un estat de complet benestar físic, mental i social i no merament l'absència de malaltia o d'incapacitat.» La resolució final del Congrés de Perpinyà arribà a una formulació més dinàmica: «Salut és aquella manera de viure que és autònoma, solidària i joiosa.» [35]

Preguntem-nos ara, amb el diccionari a la mà, què entenem per medicament. El mestre Fabra ho defineix així: «Substància emprada com a remei intern o extern», i diu de «remei»: «Allò que és emprat per a guarir o alleujar una malaltia, un mal.» Em sembla que no hi ha cap dubte que, amb permís dels lingüistes, cal ampliar la definició de medicament, si entenem com a tal qualsevol producte destinat no solament a recuperar sinó també a preservar la salut. Tal com hem vist al llarg d'aquesta exposició i atès el nou concepte de salut, caldrà que el metge utilitzi productes no solament amb la finalitat de guarir o alleujar una malaltia sinó també —cada cop més sovint— per tal de mantenir aquest estat desitjat per tothom i assolit, desgraciadament, per tan pocs, si és que hi ha algú que pugui presumir de gaudir d'una salut perfecta. En aquest sentit no hi ha dubte que el futur ja immediat a la Farmacologia és curull de promeses i de tasques.

BIBLIOGRAFIA

1. BARRAQUER MONER, J.: Diez años de zonulolisis enzimática. Anal. Med. Cir., *50:* 31-35, 1970.
2. BEHRMAN, H. R.; ANDERSON, G. G.: Prostaglandins in reproduction. Arch. int. Med., *133:* 77-84, 1974.
3. BERKOWITZ, D.: Treatment of hyperlipidemia with clofibrate. J. amer. med. Ass., *218:* 1002-1005, 1971.
4. BERNSTEIN, I. L.; SIEGEL, S. C.; BRANDON, M. L.; BROWN, E. B.; EVANS, R. R.; FEINBERG, A. R.; FRIEDLAENDER, S.; KRUMHOLZ, R. A.; HADLEY, R. A.; HANDELMAN, N. I.; THURSTON, D.; YAMATE, M.: A controlled study of cromolyn sodium sponsored by the Drug Committee of the American Academy of Allergy. J. Allergy clin. Immunol., *50:* 235-245, 1972.
5. BINNS, T. B.: Social implications of drug development. Trends and Prospects in Drug Research Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
6. BLACKWELL, B.: Culture, morbility, and the effects of drugs. Clin. Pharmacol. Ther., *19:* 668-674, 1975.
7. BLAKELY, J. A.; GENT, M.: a «Platelets, Drugs and Thrombosis» dir. per J. Hirsh, J. F. Cade, A. S. Gallus i E. Schonbaum. S. Karger, Basel, 1975; pp. 284-291.
8. BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE GROUP: Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. Brit. med. J., *1:* 440-443, 1974.
9. BRAND, M.; MENZL, A.; ESCHER, M.; HORISBERGER, B.: Del electrochoque a los antidepresivos: Costos y beneficios de la farmacoterapia. N.º 2 de la serie «Patomorfosis - El devenir de las enfermedades». Pharma Information. Basilea, 1975.
10. BURGER, A.: a «Proceedings Hoechst Scientific Seminar». Bombay, 1972, pàg. 5.
11. BURNET, M.; WHITE, D. O.: Natural history of infectious diseases. 4a. edició. Cambridge University Press. London, 1972.
12. CERLETTI, A.: Medicamento, individuo y sociedad. Lección inaugural dada el 29 de mayo de 1969 en la Universidad de Basilea. Pharma Information. Basilea, 1969.
13. CORONARY DRUG PROJECT: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. J. amer. med. Ass., *231:* 360-361, 1975.
14. CURRAN, W. J.: Ethical aspects of drug development. Mechanisms for evaluation. Trends and Prospects in drug research development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december, 1977.
15. DE HAEN, P.: Current trends in the introduction of new drugs. Clin. Pharmacol. Ther., *16:* 413-423, 1974.
16. DE KRETSER, D. M.: Towards a pill for men. A «Contraceptives of the future» dir. per R. V. Short i T. Baird, The Royal Society, London, 1976.

17. DEWAR, H. A.; OLIVER, M. F.: Secondary prevention trials using clofibrate. A joint commentary of the Newcastle and Scottish trials. Br. med. J., *4:* 784-786, 1971.
18. DUNLOP, D.: citat per TISHLER (90), pàg. 484.
19. DYKEN, M. L.; ROLAR, O. J.; JONES, F. H.: Differences in the ocurrence of carotid transient ischemic attacks associated with antiplatelet aggregation theraphy. Stroke, *4:* 732-736, 1973.
20. DYKES, M. H. H.: Evaluation of an antiasthmatic agent cromolyn sodium (aarane®, intal®). J. amer. med. Ass., *227:* 1061-1062, 1974.
21. ELLENHORN, M. J.: Future shock: Drug therapy and the U.S. Pharmaceutical industry. J. clin. Pharmacol., *15:* 385-400, 1975.
22. ELWOOD, P. C.; COCHRANE, A. L.; BURR, M. L.; SWEETMAN, P. M.; WILLIAMS, O.; WELSBY, E.; HUGHES, J. J.; REUTON, R.: A randomized controlled trial of acetyl salicilyc acid in the secondary prevention of morality from myocardial infarction. Br. med. J., *1:* 436-440, 1974.
23. ENGSTRÖM, A.: Drugs, science and people. Acta pharm. Suec., *10:* 353-358, 1973.
24. ERILL, S.: Posibilidades terapéuticas en la hipertensión arterial. Avances en Terapéutica, *6:* 151-166, 1975.
25. ERILL, S.: Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas a los medicamentos. Avances en Terapéutica, *5:* 124-148, 1974.
26. ESPASA, R.: La promoció de la salut, objectiu primordial de la medicina i de l'organització sanitària. a «Funció social de la Medicina», II Ponència del X Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana. Perpinyà, 1976.
27. EVANS, G.; GENT, M.: a «Platelets, drugs and thrombosis» dir. per J. Hirsh, J. F. Cade, A. S. Gallus i E. Schonbaum. S. Karger, Basel, 1975, pàgs. 258-262.
28. FATTORUSSO, V.: Le programme de l'Organisation Mondiale de la Santé en matiére de politique de la santé. Trends and Prospects in Drug Research Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
29. FINLAND, M.: Changing prevalence of pathogenic bacteria in relation to time and the introduction and use of new antimicrobial agents. a «Bayer Symposium III» dir. per M. Finland, W. Marget i K. Bartmann. Springer Verlag, Berlín, 1971, pàgs. 4-18.
30. FINLAND, M.; JONES, W. F.: Ocurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. J. amer. med. Ass., *170:* 84-93, 1959.
31. FORN, X.: El futur de la terapèutica. Anales Med., *58/sup.* 1: 47-59, 1972.
32. FOZ, A.: La resistencia bacteriana a los antibióticos. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona. Barcelona, 1977.
33. GANTEN, D.; GROSS, F.: Antagonistas de la angiotensina en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión por la renina. Med. Klin. (ed. esp.), *17/195*: 39-46, 1977.
34. GARROD, L. P.: Conquest of microbic disease by drugs. Brit. med. Bull., *26:* 187-190, 1970.
35. GOL i GURINA, J.; MOLL, J.; CAMPOS i AVILLAR, J.: Cap a un nou concepte de salut. 6a. sessió del debat sanitari. Àmbit d'Estructura Sanitària. Congrés de Cultura Catalana. Barcelona, 1976.
36. GRANT, S. D.; FORSHAM, P. H.; DI RAIMONDO, V. C.: Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine after single and divided doses of triamcinolone. New England J. Med., *21:* 273-276, 1965.

37. GREGORIADIS, G.: The carrier potencial of liposomes in biology and medicine, New England J. Med., *295:* 704-710 i 765-770, 1976.
38. GROSS, F.: Future drug reseach-drugs of the future. Clin. Pharmacol. Ther., *14:* 1-11, 1973.
39. GROSS, F.: New drug development-expectations and speculations. Acta pharm. suec., *10:* 401-424, 1973.
40. GROSS, F.: Modern drug research-a challenge to healt authorities. A «Rationality of drug development» dir. per P. E. Lucchelli, N. Bergamina i V. Bachini. Excerpta Medica. Amsterdam, 1976, pàgs. 71-73.
41. GROSS, F.: Trends in drug development. Need for innovation in industrialized and developing regions. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
42. GSELL, O. R.: Hacia la erradicación de las enfermedades infecciosas por la profilaxis y la terapéutica. N.º 1 de la serie «Patomorfosis - El devenir de las enfermedades». Pharma-Information. Basel, 1972.
43. HALBERG, F.; HAUS, E.; CARDOSO, S. S.: Toward a chronotherapy of neoplasia: tolerance to treatment depends upon host rhythms. Experientia, *29:* 909-1044, 1973.
44. HARROLD, B. P.; MARMION, V. J.; GOUGH, K. R.: A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. Diabetes, *18:* 285-291, 1969.
45. HAVEL, R. J.; KANE, J. P.: Drugs and lipid metabolism. An. Rev. Pharmacol., *13:* 287-308, 1973.
46. HENCH, P. S.; KENDALL, E. C.; SLOCUMB, C. H.; POLLEY, H. L.: The effet of a hormone of the adrenal cortex (17-hidroxy-11-dehydro-corticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Mayo Clin. Proceed., *24:* 181-197, 1949.
47. HERNANDO, T.: Cincuenta años de Terapéutica, a «Avances en Terapéutica», dir. per F. G. Valdecasas. Barcelona, 1954. Pàgs. 7-22.
48. HITCHINGS, G. H.: Concluding remarks. A «Desing and achievments in Chemotherapy. A Symposium in honor of George H. Hitchings» Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, North Carolina 27709. — Science and Medicine Publishing Co., Inc., 1976. Pàgs. 71-72.
49. JACOBSEN, E.: Accidental discoveries in Pharmacology. Proceedings Sixth Internat. Congress Pharmacology. Helsinki, 1975, Vol. 4 Drug therapy, pàgs. 3-15.
50. JANÉ, F.: Nuevas perspectivas en Farmacología. A «Patología ambiental y espacial» dir. per A. Corominas. Químicos Unidos, S. A., Barcelona, 1976. Pàgs. 215-232.
51. JICK, H.; MIETTINEN, O. S.: Regular aspirin use and myocardial infarction. Brit. med. J., *1:* 1057, 1976.
52. JOLLES, G.: Prospects for innovative development. Scientific Aspects. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
53. JOSSLIN, E. P.: The treatment of diabetes mellitus. 7th edition. Lea and Febiger. Philadelphia, 1940.
54. KARCH, F. E.; LASAGNA, L.: Adverse drug reactions. A critical review. J. amer. med. Ass., *234:* 1236-1241, 1975.
55. KARIM, S. M. M.; HILLIER, K.; TRUSSELL, R. R.; PATEL, R. C.; TAMUSAN-

GE, S.: Induction of labour with prostaglandin E_2. J. Obst. Gynaec. brit. Commonw., *77:* 200-210, 1970.
56. KING, A.: The new directions for science policy. A «Ciencia y Sociedad del futuro». Reunió del Club de Roma. Barcelona, desembre 1977.
57. KOCH-WESSER, J.; SELLERS, E. M.; ZACEST, R.: The ambiguity of adverse drug reactions. Europ. J. clin. Pharmacol., *11:* 75-78, 1977.
58. KOELLE, G. B.: Major research events in pharmacology, 1940-1970. Fed. Proceed., *30:* 1408-1412, 1971.
59. KUNIN, C. M.: This is medical progress? Trends and consequences of antibiotic use in the United States. J. amer. med. Ass., *227:* 1030-1032, 1974.
60. LAPORTE, J.: Concepte i classificació de les accions medicamentoses indesitjables. A «Accions medicamentoses indesitjables». Societat Catalana de Biologia. Colloquis II. Barcelona, 1965, pàgs. 7-11.
61. LAPORTE, J.: Introducció a «Prospectiva de la Medicina». Anales Med., *58/1* (monográfico): 1-3, 1972.
62. LAPORTE, J.: El abuso de medicamentos. Avances en Terapéutica, *6:* 1-25, 1975.
63. LAPORTE, J.: Les drogues. Monografies Mèdiques, n. 13. Edicions 62. Barcelona, 1976.
64. LAPORTE, J.: Influències terapèutiques. Morbiditat i mortalitat globals i lluita contra el patogen. I Ponència: Dinàmica de la infecció. X Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana. Perpinyà, 1976, pàgs. 249-259.
65. LAPORTE, J.: Avances en la farmacología de la contracepción. Avances en Terapéutica, *10* (en premsa).
66. LAPORTE, J.: ERILL, S.: Monitorización de efectos medicamentosos indeseables en un hospital infantil (en preparación).
67. LAPORTE, J.; SALVÁ, J. A.; CUENCA, E.; BARTOLOMÉ, M.: Patología farmacológica. Dos volums, Laboratorios del Dr. Esteve, S. A. Barcelona, 1964.
68. LASAGNA, L.: The pharmaceutical revolution: its impact on science and society. Science, *166:* 1227-1233, 1969.
69. LASAGNA, L.: Drug discovery and introduction: regulation and overregulation. Clin. Pharmacol. Ther., *20:* 507-511, 1976.
70. LASAGNA, L.: Trends in drug development. Current patterns of research activity. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
71. LEAKE, C. D.: Prolegomen to current Pharmacology. University of California Publications in Pharmacology. *1:* 1-30, 1938.
72. LIPSCHÜTZ, A.: Las tareas de la Farmacología. Rev. Med. Alimen., (Santiago de Chile), *1:* 181-188, 1934.
73. LUCAS, A. O.: Trends in drug development. Need for innovation in industrialized and developing regions. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
74. LÜLLMAN, H.: Über die Aufgaben der Pharmakologie. Deutsch. med. Wschrft., *90:* 1493-1498, 1965.
75. MATHÉ, G.: La meilleure chemothérapie ne peut donner que ce qu'elle peut. Nouv. Presse méd., *1:* 1753-1756, 1972.
76. MAUGH, T. H., II: Cancer chemotherapy: now a promising weapon. Science, *184:* 970-974, 1974.
77. MINOT, G. R.; MURPHY, W. P.: Treatment of pernicions anemia by a special diet. J. amer. med. Ass., *87:* 470-476, 1926.

78. MODELL, W.: The drug explosion. Clin Pharmacol. Ther., *2:* 1-7, 1961.
79. MODELL, W.: Chairman opening remarks, a «Drug responses in man, a Ciba Foundation Volume», Little, Brown and Co. Boston, 1967, pàgs. 1-2.
80. MODELL, W.: Drugs for a future. Clin. Pharmacol. Ther., *14:* 153-157, 1973.
81. NOWOTNY, O. H.: Prospects for innovative development. Economic Aspects. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
82. OCCELLI, R.: Industrie du médicament et recherche. Rev. Prat. *22/30* bis: 3-7, 1972.
83. OGSTON, D.; DOUGLAS, A. S.: Anticoagulant and thrombolytic drugs. II. Clinical aspects. Drugs, *1:* 303-319, 1971.
84. PAFFENBERGER, R. S., Jr.; MILLING, R. N.; POE, N. D.; KRUEGER, D. E.: Trends in death rate from hypertensive disease in Memphis, Tennessee. J. chron. Dis., *19:* 847-856, 1966.
85. PEERY, T. M.: The new old diseases. A study of mortality trends in the United States, 1900-1969. Amer. J. clin. Pathol., *63:* 453-474, 1975.
86. PINCUS, G.; BIALY, G.: Drugs used in control of reproduction. Adv. Pharmacol., *3:* 285-313, 1964.
87. PISPATI, P. K.; Future shock in Therapeutics — A challenge to clinical pharmacologists. A «Rationality of Drug Development», dir. per P. E. Lucchelli. N. Bergamini i V. Bachini. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, pàgs. 215-218.
88. REID, D. D.; EVANS, J. G.: New drugs and changing mortality from non-infectious disease in England and Wales. Brit. med. Bull., *26:* 191-196, 1970.
89. RUNDLESS, R. W.; METZ, E. N.; SILBERMAN, H. R.: Allopurinol in the treatment of gout. Ann. intern. Med., *64:* 229-258, 1966.
90. RYMAN, B. E.: The use of liposomes as carriers of drugs and othes cell-modifying molecules. Proceed. Sixth internat. Cong. Pharmacol., (Helsinki), *5:* 91-103, 1975.
91. SALVÁ, J. A.: Medicación antihipertensiva. Evolución farmacológica de una terapéutica eficaz. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona. Barcelona, 1974.
92. SHAPIRO, S.; SLONE, D.: New approaches to drug evaluation. Post-marketing assessment of drugs. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
93. STOCKS, P.: The lengthening of life by modern therapy in pernicious anaemia and diabetes. Ber. med. J., *1:* 1013-1017, 1935.
94. STRASSER, T.: Hypertension: drug treatment and community control. A «Rationality of drug development», dir. per P. E. Lucchelli, N. Bergamini i V. Bachini. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, pàgs. 7-10.
95. THE ANTURANE REINFARCTION TRIAL RESEARCH GROUP: Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The anturane reinfarction trial. New England J. Med., *298:* 289-295, 1978.
96. THOMSON, D.: The ebb and flow of infection. J. amer. med. Ass., *235:* 269-272, 1975.
97. TISHLER, M.: Drug discovery — background and foreground. Clin. Pharmacol. Ther., *14:* 479-486, 1973.
98. UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM: A study of the effects of hypoglycemics agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Diabetes, *19*/suppl. 2: 747-830, 1970.

99. VALDECASAS, F. G.; CALVET, F.; SOLS, A.; CORDÓN, F.; MASSONS, J. M.; BASERGA, A.; PUIG MUSET, P.; LEDOUX, L.; SALVÁ, J. A.; GIBERT-QUERALTÓ, J.: Introducción al estudio de la enzimoterapia. Editorial Paz Montalvo. Madrid, 1957.
100. VALDECASAS, F. G.: Cuarenta años de Farmacología (1931-1971). Anal. Med., *58* (esp.): 81-96, 1972.
101. VALDECASAS, F. G.: Opiáceos endógenos. Conferencia magistral al XVI Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. «Resúmenes de las Ponencias y comunicaciones». Bellaterra, 1977. Pàgs. 7-20.
102. VERE, D. W.: a «Principles and practices of clinical trials» dir. per E. L. Harris i J. D. Fitzgerald. E. and S. Livingstone. Edinburgh and London, 1970.
103. VESSEY, M. P.; DOLL, R.: Is «the pill» safe enough to continue using? A «Contraceptives of the future», dir. per R. V. Short i D. T. Baird. The Royal Society. London, 1976. Pàgs. 69-80.
104. VON WEIZSÄCKER, C. F.: Grenzen des Wachstums. Naturwissenschaften, *60:* 267, 1973.
105. WADE, O. L.: New approaches to drug evaluation. Epidemiology of drug utilization. Trends and Prospects in Drug Research and Development. XIth CIOMS Round Table Conference. Geneva, december 1977.
106. WILBER, J. A.; BARROW, J. G.: Reducing elevated blood pressnre. Experience found in a community. Minnesota Medicine, *52:* 1303-1306, 1969.
107. WOLFF, P. O.: Algunos aspectos históricos de la Farmacología. Sem. méd., *1:* 814-833, 1944.
108. WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE: The selection of essential drugs. World Health Organization Technical Report Series n. 615. WHO Geneva, 1977.
109. ZAFFARONI, A.: Therapeutic implications of controlled drug delivery. Proceed. Sixth intern. Congress Pharmacology (Helsinki), *5:* 53-61, 1975.

DISCURSO

de contestación del Académico Numerario

PROF. FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS

Excmo. Sr. Presidente,
Ilustres Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Sin juramento me podréis creer que siento una inmensa satisfacción al cumplir el encargo de la Real Academia de Medicina y contestar el discurso de recepción del nuevo académico de esta docta Corporación Profesor Don José Laporte Salas. Son muchos los motivos que hacen que sea especialmente agradable para mí el cumplimiento en este caso del mandato de la Academia, por demás siempre honroso. Como es sabido de todos, me unen al profesor Laporte entrañables lazos de vieja amistad, desde aquellos lejanos días en que maltrecho y exhausto tras unas difíciles oposiciones, cuyo desagradable proceso se vio sobradamente compensado por el éxito final, comencé a explicar en Barcelona mis primeras lecciones como Profesor numerario, no sólo en la Cátedra de Farmacología sino también en la de Fisiología. De esta última era alumno en aquel entonces un joven delgado y alto que llamó mi atención en los primeros exámenes parciales que realicé, tanto por sus conocimientos como por la madurez que demostraba la correcta forma de expresarse. No necesito evocar aquella época de tristeza e ilusión al mismo tiempo. Terminada la guerra civil, doblemente dolorosa, la paz nos aparecía luminosa y, llenos de juventud, nos aprestábamos a recuperar el tiempo perdido. Las clases de reducido número, permitían al catedrático un contacto directo con sus alumnos facilitado, por otra parte, en mi caso, por la edad similar y las comunes ilusiones.

Se comprenderá por ello, fácilmente, la impresión que supuso para mí, dentro de este ambiente, el saber, próximo a terminar ya el curso, que uno de mis alumnos más apreciados, precisamente aquel joven que había llamado primeramente mi atención, no podría presentarse al examen final aquejado de una dolencia que lo tendría varios meses en obligada inactividad. Me hice en seguida la segura composición del lugar. La frustración y el desaliento que debía invadirle. En el momento de subir el primero de los escalones de la larga, aunque esperanzadora ascensión, que a todos los jóvenes se nos ofrecía en aquellos momentos, una traidora enfermedad daba momentáneamente al traste con sus ilusiones. Comprendí que esta dolorosa contingencia (insignificante en sí) podía marcar en aquellas circunstancias una impronta permanente en su ánimo.

A pesar del largo tiempo transcurrido que ha de dar una mejor perspectiva del pasado, aún no me explico como tuve decisión suficiente. Yo era, como es frecuente entre los jóvenes, esclavo de la rectitud en la conducta. Dar una calificación sin haber hecho el examen final me parecía monstruoso. Pero más monstruoso, me decía, era no aprobar a quien me constaba que tenía suficientes conocimientos. Me decidí por esto último. Nunca más se me presentó otro caso análogo. Laporte quedó aprobado y un compañero le llevó la papeleta ante su propia sorpresa.

Esta que, ahora, podríamos llamar anécdota me causa en el recuerdo, íntima satisfacción. Es evidente que nunca me he arrepentido de lo que hice. Pero tampoco debe creerse que aquello fuera la clave emocional que atrajo a Laporte a la Farmacología. Laporte se sentía atraído entonces por la clínica y entró en el círculo de discípulos de los Profesores Pedro y Pons y Gibert-Queraltó, cultivando la Endocrinología. Pasaron años antes de que, inquieto por su vocación de investigador, viniese a mi laboratorio (recomendado, como en otros casos, por quien sólo me conocía en aquel tiempo de compañero de oposiciones y fue más tarde gran amigo) con el objeto de realizar experimentos en el campo de su actividad. He acogido a todos mis colaboradores con entrañable afecto. A Laporte lo acogí además con cierta satisfacción interior. De esta forma Laporte encontró el camino que ya no habría de abandonar. El cultivo de la experimentación farmacológica concretamente orientada a la aplicación clínica, es decir adelantándose a uno de los hitos que marcan el devenir de nuestra ciencia en los últimos tiempos: la creación de la Farmacología Clínica. Pero a este respecto quisiera decir algunas cosas.

Solemos tener la tendencia a concretar los hechos trascendentes en un momento determinado o en un investigador concreto. Se otorgan premios o se celebran efemérides cuyos méritos o justificación no se discute. Pero se olvidan, con ello, las circunstancias reales. Los grandes cambios en el pensamiento y la orientación de la Ciencia, a mi manera de ver, no son fruto de una sola persona ni de una circunstancia afortunada. Son cambios del «pensamiento social». Están, como se dice «en el ambiente», antes de su aparente o real nacimiento, lo mismo que el «futuro ser» en el seno materno está tan completo y terminado antes de lo que llamamos imaginariamente «venida a este mundo».

En el caso de la Farmacología Clínica el parto real tropezó con dificultades ingentes, producidas por el pasado histórico de la Medicina. Obsesionados los médicos por el ansia de curar, habían construido sobre las ideas filosóficas reinantes en viejas épocas toda una teoría interpretativa de la enfermedad y su remedio, y a ella se atenían ciegamente. Esto en sí es un hecho natural y no llama la atención. Toda la Ciencia de la antigüedad se atenía a principios similares. Lo curioso en la Medicina es que las prácticas terapéuticas sobrevivieron largamente al derrocamiento de los principios filosóficos que las habían engendrado y así, la eliminación de los «malos humores» siguió haciéndose

más de una centena de años después de saberse que el agua era un compuesto y no un principio universal, y que la bilis era la secreción del hígado y nada semejante a la tierra, y que el aire proporcionaba oxígeno para las combustiones energéticas, no formando parte del propio ser como tal en el imaginado «neuma» y que el calor era una forma de energía y no el flogisto radicado en el corazón, etc., etc.

A lo largo de todo el siglo XIX los médicos habían hecho grandes progresos en el conocimiento de la Patología, pero llegados a la Terapéutica seguían usando los mismos remedios: purgantes, sangrías, vomitivos, etc. ¿Qué persona de nuestro tiempo nos recuerda el abundante uso del aceite de ricino o de las aguas de Loeches, Carabaña, Rubinat, etc., y aun del empleo de sanguijuelas? Y somos de la generación que nació entrado ya el siglo XX. Cierto es que los grandes clínicos no creían mucho en los remedios que daban, pero se burlaban sarcásticamente, a pesar de ello, de los que experimentaban en la «farmacología de la rana». Todavía creemos que no se ha borrado del todo esta manera de pensar y así los médicos clínicos, que se pasaron siglos estudiando con entusiasmo imaginarias propiedades de los remedios, se resisten hoy, y no creen atractivo, el estudio de las bien fundadas propiedades farmacológicas de los nuevos medicamentos.

El nacimiento de la Farmacología Clínica tuvo, por fin, lugar. Teófilo Hernando ya la había considerado necesaria en tiempos en que el pensamiento científico no estaba maduro y su ámbito de actividad aún estaba confuso. A Laporte y a otros científicos de su misma generación a lo largo y a lo ancho de todo el mundo, debemos el haber creado el ambiente necesario para que el parto pudiera llegar a realizarse. Y aún no está del todo desarrollada la nueva ciencia ni tampoco impuesta. Aún el clínico en ejercicio no acepta fácilmente que es una nueva especialidad necesaria, no sólo para crear e introducir nuevos medicamentos, sino también para el ejercicio continuado de la Medicina.

Laporte nace en Reus en el año 1922 y se licencia en la Universidad de Barcelona en 1945. La tesis doctoral comienza a realizarla en el año 1947 sobre un tema experimental pero de proyección clínica en la especialidad médica que había comenzado a cultivar. El tema era ambicioso: el mecanismo de acción de la hormona tiroidea. El descubrimiento de los mecanismos adrenérgicos y su hiperactividad en los enfermos hipertiroideos había hecho sugerir a algunos que la acción tiroidea fuera tan sólo un sistema modulador de la actividad ortosimpática. La tesis llevó el título «Interrelaciones farmacodinámicas de la hormona tiroidea». Ya se ve por el título que Laporte dejó bien sentado que aún existiendo correlaciones con el sistema adrenérgico y con otros sistemas, no se debía pensar en exclusiva en mecanismo modulador indirecto. La tesis obtuvo la calificación de Sobresaliente cum laude por unanimidad y también el Premio Extraordinario de Doctorado. Además el trabajo fue ga-

lardonado con el Premio Gregorio Marañón que otorga la Academia Médico-quirúrgica de Madrid.

La brillante labor universitaria del hoy Profesor Laporte comenzaba, pues, con los mejores auspicios, No se piense por ello que Laporte haya sido un mimado de la Fortuna. Antes bien lo contrario, más que nada por su espíritu tenaz, nada fiado en obtener bicocas inmerecidas. Se demuestra esto bien claramente con el tiempo empleado en su trabajo doctoral, cerca de diez años, y en su vocación universitaria persistente hasta llegar a la Cátedra tras veinte años de abnegada dedicación a la investigación. Quien hoy le ve, aún en plena juventud, con el mayor prestigio universitario y ocupando *nemine discrepante* la cima de la Institución docente, puede pensar en un camino fácil y no fue así ciertamente.

Dos veces fue pensionado para estudios en el extranjero, una vez por el Ministerio español de Educación y otra por el Estado Italiano. Estas salidas contribuyeron a su formación científica, al lado de ilustres maestros como son el profesor Paton de Oxford y el también profesor Garattini de Milán, y también a darle proyección internacional, pues en ambos casos dejó un rastro de afecto y de alto prestigio.

Por fin en el año 1967 Laporte accede al más alto grado del Profesorado Universitario en brillantes oposiciones. Desde entonces su carrera ha sido un indiscutible ascenso en prestigio y autoridad científica. Tanto en las Facultades de Medicina de Cádiz y de Valencia donde inicialmente impartió la docencia, como una vez radicado en su Universidad Autónoma de Barcelona le ha rodeado la admiración y el afecto de sus alumnos. Hoy ocupa el más alto cargo universitario, no sólo por mayoría democrática, sino con el asenso y consenso de todo el claustro.

Entre sus trabajos científicos, publicados la mayor parte en revistas extranjeras, debemos destacar los referentes a los mecanismos adrenérgicos, en los que fue uno de los pioneros en introducir internacionalmente el reactivo biológico del deferente de rata, de ratón y de cobayo, que tan fructífero ha sido no sólo para el estudio de los mecanismos adrenérgicos, sino también para el moderno estudio de los receptores opiáceos. Por otra parte es necesario destacar también el desarrollo de métodos de valoración biológica, en especial para la cuantitificación de los productos hemostáticos y en el perfeccionamiento de los que valoran la acción antiinflamatoria, lo que ha permitido introducir con base científica nuevos agentes farmacológicos.

Hemos de referirnos por último a su labor impulsadora de la nueva especialidad de «Farmacología Clínica». Primer Profesor español de esta disciplina médica, plantea a sus alumnos problemas hasta ahora inéditos y se hace comprender del clínico en ejercicio, aunque, justo es decirlo, no sin dificultades. Van ya siendo lugares comunes al análisis estadístico de los resultados terapéuticos, la cinética de los medicamentos, los conceptos de «vida media», de

coeficiente de eliminación, de volumen de distribución y de compartimientos, por no citar más que los más importantes de esta nueva ciencia que es a la vez experimental y clínica, pues el clínico competente, si anota bien sus resultados, hace observación experimental en cada tratamiento, cuyo conjunto en el futuro le proporcionará progreso y avances no sólo para él sino también para la Ciencia Médica.

No queremos terminar sin hacer resaltar su labor de publicista. Aparte de sus trabajos científicos estrictos, el doctor Laporte ha publicado interesantes libros entre los que debo citar su «Patología Farmacológica» con cuyo término quería señalar el cada vez más trascendente problema de los daños yatrogénicos, que sobrepasan los antiguos conceptos por el uso y abuso excesivo de medicamentos, constituyendo verdaderas nuevas enfermedades que, una vez adquiridas, son más difíciles de tratar que las espontáneas. Las manías o adicciones a las que ahora se presta la mayor atención no son otra cosa que verdaderas enfermedades para las que sirve de tratamiento engañoso el propio fármaco (más conocido en este caso por «droga») que causa la adicción, el cual a su vez con el uso continuado producirá cronicismo como cualquier otro, de gravedad diversa pero en todo caso progresiva con el transcurrir del tiempo. El primer libro de Laporte sobre Patalogía Farmacológica fue publicado en el año 1963 con notable anticipación a un tema que es de la más candente actualidad en los momentos presentes.

Desde la ascensión a la Cátedra, el Profesor Laporte publica anualmente la serie de «Avances en Terapéutica», inicialmente siendo profesor en Cádiz y continuando ininterrumpidamente hasta el año actual en que verá la luz el tomo noveno. Representan estas publicaciones el contenido de los cursos de doctorado que son profesados bajo el mismo título en la Cátedra de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona. Y no podemos terminar este capítulo de publicaciones sin citar otra obra de gran relieve de la que, aunque hecha por varios de los componentes del grupo farmacológico de Barcelona, fue Laporte su alma impulsora: me refiero a las «Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa», libro condensado que se ha hecho en extremo popular y alcanza ya la novena edición en poco tiempo.

* * *

Hecha esta semblanza del nuevo académico voy a pasar a hacer algunos comentarios sobre su magistral discurso de ingreso. Comprendo, Señores Académicos, que resultarán por completos superfluos y que, quedarán deslucidos en contraste con la brillantez del discurso pronunciado. Pero el cumplimiento de la misión que me habéis encomendado y que tanto me honra, a más de un estricto sentido de cortesía hacia nuestro ilustre recipendiario, me obliga a

hacerlo en la mejor manera posible que esté al alcance de mis modestas capacidades.

El profesor Laporte, en su discurso de recepción, nos da una visión panorámica del pasado, presente y futuro de la Farmacología, la rama científica a la que ha dedicado fundamentalmente su vida. Es una visión personal y aquí radica su mérito. No pretende nuestro nuevo académico darnos un relato sinóptico, ni hacer una historia aséptica, en la que por enésima vez se nos cuente un pasado superficial, sin enjundia alguna. El discurso de Laporte tiene emoción y tiene vida. Por eso proyecta su luz y destaca problemas que nos atañen a todos como miembros de una sociedad en la que estamos inmersos y de la que somos al mismo tiempo sujetos agentes y pacientes.

Podríamos decir que la Farmacología —en su concepto concreto actual que apenas tiene relación con el significado etimológico de la palabra— no tiene Historia, pues apenas se puede llamar tal al corto tiempo transcurrido desde los primeros balbuceos en manos de Claude Bernard hace ahora poco más de cien años. Creo que se debe dejar esto bien claro. Todo lo que había antes de esa época, en la mal llamada Medicina empírica (en realidad era filosófica y deductiva) nada tiene que ver ni con el concepto ni con el contenido de nuestra actual Farmacología. La existencia en aquella de algunos fármacos reales puede decirse que era pura coincidencia.

Por lo tanto los problemas o ventajas que nos plantea la Farmacología, tampoco pueden buscarse en lejanas épocas. Son de ahora y los tenemos tan cerca que nos impiden una visión comprensiva, en la misma forma que los árboles nos impiden ver el bosque cuando estamos en sus inmediaciones. Y son justamente estos problemas de conjunto los que han preocupado desde siempre a Laporte y de aquí su esfuerzo por elevarse y obtener una perspectiva mejor.

Desde el primer momento Laporte se plantea el problema de averiguar la repercusión que la Farmacología actual tiene sobre la salud social. Es frecuente en el cultivador de una Ciencia la actitud parcial hacia ella y es muy fácil ser hoy parcial hacia la Farmacología hasta el punto de que el hombre de la calle sobrevalora en exceso su capacidad. Es este un punto de mucha trascendencia que quiero destacar. Pero antes de nada señalaré, según acabamos de oír como Laporte huye de esta posición y adopta una actitud crítica. La salud de la Sociedad ha mejorado indudablemente, pero puede ser por muchos factores que Laporte enumera en detalle. Incluso en las enfermedades infecciosas, otros factores distintos al de la eficacia de los tratamientos tienen marcada importancia. Señalar precisamente estos factores y su trascendencia es vital en los momentos actuales, pues cualquier observador puede comprobar en el mundo de hoy un abandono de las reglas de la Higiene, menospreciando el contagio por su confianza ciega en la eficacia del tratamiento. La promiscuidad de las costumbres que vemos en los jóvenes, no sólo en la esfera sexual, tiende a hacer desapa-

recer uno de los más importantes factores que han contribuido a la eliminación de las enfermedades infecciosas y no debe olvidarse nunca que prever es infinitamente mejor que remediar.

Nada hay más cierto que la observación resaltada por Laporte de que «la curva de descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas se inicia mucho antes de la introducción de cualquier agente antiinfeccioso auténticamente eficaz». En efecto, el mero hecho del descubrimiento de los «gérmenes» microbianos por Pasteur hace ahora un siglo fundamentó las reglas de la Higiene contra las enfermedades infecciosas e hizo casi desaparecer muchas de las «plagas» que hasta entonces habían agobiado a toda la Humanidad. Pero, además los dos conceptos básicos que el propio Pasteur estableció, a saber, la no existencia de la generación espontánea y el desarrollo de la fuerza inmunitaria en los sujetos pacientes, puso a punto la posibilidad de la lucha preventiva que se desarrolló con velocidad de vértigo en los años sucesivos. Esto no quitó nada al éxito posterior de poder curar las enfermedades ya contagiadas, por dificultad en el cumplimiento de las reglas de la Higiene o por características especiales de algunos microorganismos cuya capacidad de supervivencia en sistemas intermediarios excedía las posibilidades de la Higiene en muchos casos. El triunfo de la Quimioterapia es de nuestros días, pero no debe deslumbrarnos. Abandonar la lucha preventiva por la curativa puede traer terribles consecuencias sociales.

La vigencia de los geniales conceptos de Pasteur en cuanto al desarrollo de la capacidad inmunitaria se manifiesta en toda su plenitud en el campo de más actualidad hoy día: la lucha contra la enfermedad neoplásica. No puede achacarse a la Farmacología en este campo ni falta de esfuerzo ni capacidad para elaborar sofisticados medios farmacológicos. El análisis a nivel molecular de los complicados procesos vitales de las células normales y cancerosas ha permitido el descubrimiento de agentes quimioterápicos fabulosamente eficaces. Alguien me dirá ¿cómo puede usted calificarlos así cuando no hay un solo caso de cáncer verdadero que se haya curado realmente por los agentes anticancerígenos que hoy conocemos? Pues lo digo porque si nos atenemos a los hechos objetivos se ha de reconocer que el tratamiento de las neoplasias alcanza en un primer lugar tan brillante éxito como el de cualquier otro quimioterápico en una enfermedad infecciosa. El fracaso en la enfermedad neoplásica (la recidiva) no procede del fármaco sino del organismo que no desarrolla inmunidad alguna contra la célula cancerosa, inmunidad que es, en el caso de la enfermedad infecciosa, la verdadera causa de la curación definitiva. Cuando el individuo no es capaz de inmunidad contra el germen causal (por carencia congénita del sistema, por ausencia de alguno de sus componentes, los neutrófilos por ejemplo), el éxito quimioterápico será inicialmente parecido, pero la enfermedad recidivirá una y otra vez hasta vencer definitivamente. Por eso hoy los farmacólogos, sin dejar embotar sus afiliadas y eficaces armas antican-

cerígenas y desarrollar otras nuevas, buscan en el estudio de los factores inmunitarios las causas de la insensibilidad a ellos de las neoformaciones malignas. Sólo profundizando en este conocimiento será posible alcanzar algún día el éxito tantas veces deseado.

Las enfermedades que aqueja el hombre no son siempre infecciosas. La principal preocupación de la Medicina en el momento actual son las enfermedades degenerativas y las mentales, pues el amplio campo de las enfermedades por errores en la nutrición ha quedado reducido a la posibilidad de que se puedan seguir las reglas higiénicas de la alimentación en las poblaciones que llamamos «no desarrolladas». Por el contrario tanto si nos fijamos en las enfermedades degenerativas como si lo hacemos en los trastornos psiquiátricos, nuestras divagaciones irán a fabricar esperanzas más que a relatar triunfos obtenidos. Es el futuro, como dice Laporte, siempre incierto. Porque en nuestra imaginación podemos soñar con una feliz era de la Humanidad libre del dolor y la enfermedad. Si nos atenemos a los éxitos ya obtenidos, este sueño no parece que sea ninguna utopía. Pero si miramos las consecuencias de los éxitos ya logrados, habremos de decir como Laporte que «es imposible conseguir progresos científicos y tecnológicos sin que en ellos se albergue un riesgo más o menos grande». Esto es como volver del revés nuestro optimista refrán «No hay mal que por bien no venga». La inversión de términos resulta trágicamente pesimista ¿Será verdad?

Como decíamos al principio, y como tanto ha preocupado desde siempre a Laporte, no es tanto el individuo en sí (imposiblemente aislado del entorno) el que debe ser considerado, sino la Sociedad entera en que se halla inmerso. Sin ser tan pesimistas como W. Modell citado por Laporte, no hay duda que los nuevos progresos científicos traen nuevos problemas (derivados del propio beneficio que causan) los cuales deben ser abordados con nuevos estudios. No se puede detener el impulso del progreso y menos volver atrás el camino recorrido, como venía a decir el premio Nobel A. Kornberg, al ser investido en Barcelona Doctor Honoris Causa de su Universidad. Los modernos ecologistas ¿podrán salvar con manifestaciones sus parques nacionales y sus zonas de reserva zoológicas y botánicas? ¿Acaso no se dan cuenta de que con gritos no podrá evitarse que sus propios manifestantes se hagan tan numerosos que invadan y destruyan lo que quieren conservar? ¿Quién pondrá límites a una Humanidad en creciente multiplicación?

No hagamos tragedias. El estudio sereno y el conocimiento mejor de las leyes naturales puede resolver lo que ahora nos parece insoluble. La futurología a corto plazo puede tener muchos fracasos. Pero a largo plazo podríamos decir que no hay posibilidades de acierto. Por esto Laporte al hablar del futuro de la Farmacología se atiene a un futuro inmediato, a una futurología fundamentada en la realidad de los hechos conocidos o que se intuyen como muy probables de confirmación en los nuevos estudios. Así se pueden prever con

serenidad éxitos y fracasos. Los verdaderos científicos son los hombres menos dados a hacer «ciencia ficción». Por eso yo encuentro que el enfoque que Laporte da a su estudio del Futuro de la Farmacología es un acierto completo, fruto de su natural, sereno y prudente. Fantasías sobre una Humanidad de viejos degradados por la contaminación y las enfermedades mentales, puede ser novelesco pero no serio. Vale más pensar en que es necesario continuar con el esfuerzo y el amor al conocimiento y por ello que el futuro se debe enfrentar como dice Laporte en *A*) Dedicar el máximo esfuerzo a la investigación básica (para lo que hay que luchar contra la ridícula idea de que sólo la tecnología es digna de ser cultivada porque es la que proporciona mayores beneficios) y *B*) Mejorar la utilización de los recursos que ya tenemos a nuestra disposición, haciendo que, con una política científica, alcancen el mayor campo posible de utilización en beneficio de la salud social, de la sociedad entera sin límites ni fronteras. Que los remedios que hoy tenemos no beneficien sólo a los hombres que nacen en determinades latitudes o tienen determinado color de piel, sino a todos los hombres sin distinción de clase, raza, sexo o edad.

Y éstas son, Señores Académicos, señoras y señores, las pobres reflexiones que la lectura del magnífico discurso del profesor Laporte me han sugerido. Cualquiera del selecto auditorio que me rodea habrá obtenido de él un mayor y más profundo cúmulo de reflexiones y sugerencias en las que es tan fecundo su contenido. Yo termino dando las gracias de nuevo a la Docta Corporación por habernos hecho este honroso encargo y en mi pequeñez me atrevo a solicitarle lo que ya el profesor Laporte se tiene ganado con su propia valía, el ingreso en esta Real Academia con todos los honores. Yo le abro personalmente los brazos y me atrevo a ser el primero que le dé la más cordial enhorabuena.

He dicho.