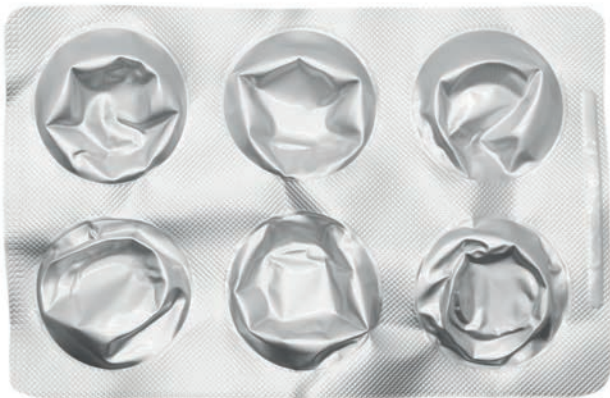


Crònica d'una societat intoxicada



Joan-Ramon Laporte

Columna

Crònica d'una societat intoxicada

Joan-Ramon Laporte

PRIMERA EDICIÓ: MARÇ DEL 2024
TERCERA EDICIÓ: JUNY DEL 2024
© JOAN-RAMON LAPORTE ROSELLÓ, 2024
GRÀFICS DE L'INTERIOR: ÀLVAR SALOM
© EDICIONS 62, S. A. / EDICIONES PENÍNSULA
© COLUMNA EDICIONS, LLIBRES I COMUNICACIÓ, S.A.U.
AV. DIAGONAL, 662-664 - 08034 BARCELONA
ISBN: 978-84-664-3165-1
DIPÒSIT LEGAL: B. 2.486-2024
FOTOCOMPOSICIÓ: GRUP62
IMPRÈS A CATALUNYA - *PRINTED IN CATALUNYA*

www.columnaedicions.cat

AMB LA COL·LABORACIÓ DEL DEPARTAMENT DE CULTURA



Generalitat de Catalunya
Departament de Cultura



La lectura obre horitzons, iguala oportunitats i construeix una societat millor. La propietat intel·lectual és clau en la creació de continguts culturals perquè sosté l'ecosistema de qui escriu i de les nostres llibreries. En comprar aquest llibre contribuïu a mantenir aquest ecosistema viu i en creixement. A Grup62 agraïm que ens ajudeu a donar suport així a l'autonomia creativa d'autores i autors perquè puguin continuar desenvolupant la seva funció.

Adreceu-vos a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necessiteu fotocopiar o escanejar algun fragment d'aquesta obra. Podeu contactar amb CEDRO a través del web www.conlicencia.com o per telèfon al 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Índex

<i>Abreviatures</i>	9
<i>Introducció</i>	11
1. Els inicis de la terapèutica moderna.	21
2. Bales màgiques	41
3. Els tractaments farmacològics: curar no és negoci . . .	59
4. La píndola.	83
5. Els efectes de l'afecte: els placebos.	107
6. Convertir una molècula en medicament	129
7. Un nou fàrmac és millor que els veterans?	153
8. Experiments en éssers humans.	175
9. Assaig clínic, assaig cíníc	195
10. No podem confiar en la investigació publicada.	229
11. Sobremedicats i polimedicats.	255
12. El dolor i els analgèsics.	277
13. El mal d'esquena, tan freqüent i tan mal estudiat . . .	295
14. Dopats.	311
15. El mite del colesterol	337
16. La invenció i exageració de malalties.	357
17. Medicaments i gestació	379
18. Efectes adversos dels medicaments i farmacovigilància	401
19. Una societat intoxicada.	423
20. Patents o pacients?	445

21. La indústria farmacèutica	469
22. Regulació dels medicaments	495
23. Els medicaments en el sistema sanitari	517
<i>Glossari</i>	539
<i>Notes</i>	563
<i>Índex alfabètic seleccionat d'alguns fàrmacs i tractaments</i>	619

Els inicis de la terapèutica moderna

L'ús de productes per alleujar o guarir malalties és tan antic com la humanitat. Des de fa milers d'anys diferents cultures han emprat l'opi per alleujar el dolor i la diarrea, l'escorça de quina per a les febres palúdiques, la rauwòlfia o serpentària per als estats psicòtics, i alguns bolets per modificar la percepció de la realitat i alliberar formes creatives de pensament. Per prova i error es va conèixer que no totes les parts de cada planta eren igual d'efectives, i que algunes no ho eren gens: de l'opi se n'aprofitava el suc del cascall, de la quina l'escorça, del cànnabis els cabdells, de la rauwòlfia l'arrel, del tabac les fulles, del cafè el gra. També per prova i error es van anar identificant i millorant les maneres de cultivar, recollir, dessecar, triturar, conservar i preparar el material vegetal. Per prova i error es va aprendre que s'obtenia un efecte més adequat de cada planta si es prenia en forma d'infusió (opi) o de pols (escorça de salze), si es mastegava barrejada amb una substància alcalina com el bicarbonat (coca), si es fumava (opi, tabac, cànnabis), etc. Per prova i error es va esbrinar que calia prendre'n una quantitat que no fos ni massa alta ni massa baixa. Aquests remeis es consumien sense que se sabés que els efectes de l'opi es deuen a la morfina i altres substàncies, els del salze a l'àcid salicílic, els de la quina a la quinina, etc. El coneixement empíric, adquirit per prova i error, va durar fins fa poc més de cent anys.

A partir del segle XIX les coses van canviar. Dues noves bran-

ques de coneixement van obrir les portes a la farmacologia moderna, la fisiologia i la química.

La fisiologia és l'estudi de com funcionen cadascun dels teixits i òrgans, i l'organisme en el seu conjunt. Els primers farmacòlegs moderns van ser fisiòlegs, que van començar a identificar estructures dels òrgans, els teixits i les cèl·lules sobre les quals actuen específicament els fàrmacs. De fet, Claude Bernard (1813-1878) i els seus coetanis van usar fàrmacs per a les seves investigacions, i van identificar estructures cel·lulars sobre les quals actuen alguns d'aquests. En la seva *Introducció a l'estudi de la medicina experimental*, Bernard va descriure el que anomenava el mètode científic, el qual es pot descriure com a quatre processos successius. El primer és l'obtenció d'informació bàsica i la identificació i enunciació d'un determinat problema. En terapèutica els problemes acostumen a consistir en preguntes sobre l'eficàcia d'un fàrmac en una determinada malaltia, o sobre la relació entre l'exposició a un tractament i l'aparició d'una reacció adversa o d'un empitjorament de la malaltia. Un cop definit el problema, el segon pas consisteix a definir una hipòtesi concreta. La hipòtesi pot ser, per exemple, que un fàrmac és superior a un altre, o que és superior a placebo, per al tractament d'un problema específic. En tercer lloc, es procedeix a la comprovació o verificació de la hipòtesi, mitjançant un assaig clínic o un altre tipus d'estudi. Finalment, la verificació de la hipòtesi permet treure unes conclusions, i de vegades generalitzacions.¹

Paral·lelament al desenvolupament de la fisiologia i la farmacologia, els descobriments de la química van permetre aïllar i identificar els «principis actius» responsables de l'efecte farmacològic d'un bon nombre de productes d'origen vegetal utilitzats en terapèutica, per exemple la morfina (i altres) en l'opi (1806), la quinina en l'escorça de la quina (1820), la salicina en l'escorça del salze (1828), etc. Identificats aquests principis actius, no va ser difícil sintetitzar-ne molts, i sintetitzar productes similars que poguessin ser més efectius, més ben tolerats o més fàcils de dosificar i de prendre. L'aïllament, la identificació i la purificació

dels principis actius dels remeis d'origen vegetal van permetre aquests avenços.

La història del descobriment de l'àcid acetilsalicílic, la conegudíssima aspirina, il·lustra aquest gir històric. L'escorça de salze (*Salix alba*) ja es consumia el 1700 aC a Mesopotàmia, per tractar el dolor i la febre. L'any 1828 l'alemany Buchner en va aïllar uns cristalls groguencs de sabor amarg, una substància que va anomenar salicina. El 1838 se'n va obtenir un derivat, l'àcid salicílic, i el 1895 Felix Hoffmann en va sintetitzar un derivat, l'àcid acetilsalicílic, que va ser comercialitzat com a Aspirina® el 1899. Actualment l'àcid acetilsalicílic es consumeix, en dosis 10 vegades més baixes, per prevenir malalties cardiovasculars, i gairebé no es consumeix com a analgèsic.

Fisiologia i química van ser doncs els dos pilars principals sobre els quals va néixer la farmacologia. Es van desenvolupar tècniques de laboratori i estudis en animals per comprovar si un producte modifica alguna funció orgànica, si protegeix d'una malaltia, si és tòxic i produeix lesió i destrucció de cèl·lules i òrgans, etc. Es van identificar i sintetitzar centenars de nous compostos i es van desenvolupar tècniques per examinar de manera sistemàtica si tenen alguna activitat farmacològica d'interès. Naturalment, el desenvolupament de la farmacologia va anar lligat al de la microbiologia, la bioquímica, la immunologia, la genètica i altres disciplines, que van permetre avançar en el coneixement del com i el perquè dels efectes dels fàrmacs, i a precisar els correlats fisiològics, bioquímics, immunitaris, genètics i altres del procés d'emmalaltir.

A la segona meitat del segle XIX es van començar a utilitzar l'òxid nítrós, l'èter i el cloroform, que van permetre el desenvolupament de l'anestèsia general, i, amb ell, el de la cirurgia. No obstant, al començament del segle XX el nombre de medicaments veritablement actius i suficientment segurs es podia comptar amb els dits de les dues mans: morfina per al dolor, digital per a malalties del cor, àcid acetilsalicílic per al dolor, quinina per al paludisme, èter i òxid nítrós com a anestèsics, i pocs més que

hagin subsistit cent anys més. Al segle xx això va canviar radicalment. L'any 1903 es va usar el primer barbitúric en éssers humans, el 1911 els arsenicals per a la sífilis. El descobriment, aïllament i ús de la insulina per Bantig el 1922 va oferir un tractament als milions de persones que tenen diabetis.

El descobriment de les sulfamides als anys trenta del segle xx va inaugurar el tractament efectiu de diverses malalties infeccioses freqüents. Les sulfamides van ser els primers antiinfecciosos que es podien administrar per via general. La primera que es va usar, la sulfanilamida, havia estat sintetitzada i patentada el 1906. En els primers anys només va ser usada per a la fabricació de colorants. Quan es va conèixer la seva utilitat per al tractament d'infeccions la seva patent ja havia caducat. Centenars de companyies farmacèutiques la van comercialitzar, en formes ben variades (comprimits, injectables, xarops, pólvores i apòsits per a aplicació local, etc.). Les sulfamides van resultar molt eficaces per al tractament de nombroses infeccions. No obstant, en algunes (per exemple les causades per estafilococs) no sempre donaven bon resultat. A més, no penetren en el pus, i produeixen efectes adversos amb certa freqüència. En tot cas, s'havia obert la porta de la terapèutica antiinfecciosa moderna.

UN MOMENT HISTÒRIC: EL PRIMER ÚS DE LA PENICIL·LINA EN CLÍNICA

El descobriment de la penicil·lina i la seva introducció en terapèutica va constituir un avenç encara més important. A finals del segle xix diversos investigadors havien observat que la floridura del fong *Penicillium* té propietats antibacterianes, però no van poder identificar per quins processos o mecanismes causava aquest efecte. De fet, des de feia segles s'havien usat fongs per al tractament d'infeccions superficials, en aplicació tòpica. A finals del segle xix es va descriure que la presència de *Penicillium* en solucions de bacteris inhibia la proliferació d'aquests, i que

impedia la putrefacció de ferides experimentals en conillets d'Índies.

Uns anys abans de la introducció de les sulfamides en terapèutica, el 3 de setembre de 1928 Alexander Fleming va fer una observació gairebé casual, però cabdal. Un cultiu d'estafilococs del seu laboratori s'havia contaminat amb el fong *Penicillium*, i això havia causat la destrucció dels estafilococs. Unes setmanes després va fer un experiment planificat i va confirmar la troballa. Va publicar les seves observacions el 1929, i va donar el nom de penicil·lina a l'extracte del fong. Fleming pensava que la penicil·lina seria un antisèptic útil, però no va convèncer ningú que el seu descobriment tingués una aplicació, perquè la penicil·lina era difícil d'aïllar, i el seu desenvolupament com a fàrmac semblava impossible.

L'any següent un metge de Sheffield, Cecil G. Paine, va demanar mostres d'extracte de *Penicillium* a Fleming, i va tractar amb cert èxit alguns casos de conjuntivitis per aplicació local del producte. No obstant, el preparat no era purificat i no es podia donar per via general. A finals dels anys trenta, un equip d'investigadors de la Universitat d'Oxford dirigit pel metge Howard Florey, en el qual va jugar un paper fonamental el bioquímic Ernst Chain, va obtenir penicil·lina purificada. Florey, Chain i els seus col·laboradors van preparar un brou concentrat a partir de cultius del fong, el van purificar i van obtenir una pols groga que era ni més ni menys que penicil·lina. Van demostrar la seva potent activitat antibacteriana sobre gèrmens causants de malalties greus que fins llavors no tenien tractament efectiu (pneumònies, meningitis, gonocòccia, carboncle, diftèria i moltes altres). Van comprovar aquests efectes en cultius bacterians i en animals infectats amb aquests gèrmens, i van examinar l'activitat de la penicil·lina en sèrum, sang, pus i extractes de teixits, comparada amb la de les sulfamides. Van estudiar l'absorció i l'excreció de la penicil·lina en conills, gats, rates i ratolins, i van veure que el fàrmac és destruït pel suc gàstric i per tant no s'absorbeix si es dona per via oral, i que s'excreta sobretot per l'orina. De tota

manera, les quantitats de penicil·lina que podien obtenir amb els seus mètodes artesanals eren exigües.

Florey i el seu equip havien comprovat que la penicil·lina era innòcua sobre cèl·lules i teixits humans, i també en rates i altres animals de laboratori. No obstant, amb aquestes dades no podien estar segurs que el fàrmac no causés algun problema imprevisible quan fos administrat a un ésser humà.

El gener de 1941, quan Londres era bombardejada repetidament per la Luftwaffe, el jove metge Charles Fletcher havia obtingut una beca d'investigació a la Universitat d'Oxford. Es va integrar a l'equip de Florey, on se li va encarregar que iniciés les primeres proves amb penicil·lina en pacients amb infeccions greus. Atès que els riscos eren desconeguts, van decidir fer la prova de la primera injecció en una persona que s'hi oferís voluntàriament. Florey li va demanar a Fletcher que trobés a l'hospital un pacient amb una malaltia inevitablement mortal, que estigués disposat a prestar aquest ajut. Aquesta opció plantejava dubtes ètics, perquè el primer pacient que rebés el fàrmac s'arriscaria a un efecte advers incert (inclosa la mort), a canvi de cap efecte beneficiós previsible. En aquells temps no hi havia normes sobre l'ètica de la investigació en éssers humans, i encara menys comitès ètics que vetllessin pel seu compliment.*

Així que vaig buscar per les sales i vaig trobar una dona encantadora de 50 anys amb càncer de mama disseminat, a la qual ja no quedava gaire temps de vida. Li vaig explicar que volia provar un nou medicament que podria ser útil per a molta gent i li vaig preguntar si en volia provar una injecció. Va acceptar de seguida... Recordo la senyora Eva Akers oferint-me la seva vena per rebre la injecció.²

* De fet, en aquells dies, en els camps de concentració nazis s'hi estaven fent estudis d'una monstruosa crueltat, per exemple sobre l'efecte mortal del fenol, la benzina o el cianur injectats per via intravenosa o directament al cor, sobre la mort per fred, per hemorràgia o per ofegament, sobre l'efecte de la castració, o l'efecte de l'estrès sobre el cicle menstrual. En aquest darrer estudi, l'estrès era simplement induït per un anunci de condemna a mort.

El 17 de gener de 1941 la senyora Akers va rebre la primera injecció de penicil·lina, en una dosi de 100 mg, «que crèiem que donaria lloc a una concentració bactericida en sang». «La vaig administrar amb lentitud en una vena, i immediatament la pacient va dir que notava gust de floridura, sense altres molèsties immediates». Poc després de la injecció es va extreure una mostra de sang i es va comprovar que tenia efecte antibacterià, és a dir, que matava els bacteris en cultiu de laboratori. Tot va anar bé, excepte que unes hores després la pacient va patir un calfred i febre durant unes hores. Aquesta reacció va ser atribuïda a una impuresa en el preparat de penicil·lina, i va obligar a millorar la seva purificació abans de provar-lo en altres pacients.

El següent que va fer Fletcher va ser provar diferents vies d'administració de la penicil·lina en pacients de l'hospital que van acceptar la prova. Aquests estudis van confirmar el que ja s'havia vist en animals: presa per via oral, la penicil·lina era destruïda a l'estómac, i per tant no podia ser absorbida i distribuïda per l'organisme. Per contra, si era administrada en una sonda directament al duodè saltant l'estómac, es trobava penicil·lina en sang i en orina. També es va veure que la via rectal era inútil. Administrada per via intravenosa com a la Sra. Akers, es detectaven concentracions en sang, però que duraven poc. Així, van decidir que el millor seria administrar-la a intervals de poques hores, dissolta en un sèrum gota a gota. D'aquesta manera s'obtenien concentracions elevades en sang, que facilitaven la difusió de l'antibiòtic a altres teixits.

El que és evident no necessita assaigs clínics

Havia arribat el moment de provar per primera vegada el poder terapèutic de la penicil·lina en persones amb una infecció greu. En aquella època, les infeccions generals causades per estafilococs tenien una alta probabilitat de causar la mort del pacient. A l'hospital universitari hi havia ingressat un policia municipal

de 43 anys. Quatre mesos abans havia tingut una úlcera en un llavi, que se li havia infectat. La infecció, causada per estafilococs i també per estreptococs, es va complicar i es va disseminar a tot l'organisme (el que s'anomena septicèmia). Havia rebut tractament amb una sulfamida, però no va respondre-hi. Tenia abscessos purulents a la cara i als ulls, fins al punt que havien hagut d'extirpar-n'hi un; també tenia una infecció de l'os húmer (osteomielitis), abscessos pulmonars i sinusitis purulenta. Patia molt de dolor i estava greument malalt. Valia la pena provar la penicil·lina, ja que li podria salvar la vida.

El 12 de febrer es va iniciar el tractament, amb 200 mg de l'antibiòtic per via intravenosa, seguits de 300 mg cada tres hores. Atès que la penicil·lina era escassa, cada dia es recollia tota l'orina del pacient, i cada matí el doctor Fletcher la portava en bicicleta al laboratori, per extreure'n la penicil·lina i tornar-la a utilitzar. Ja en el primer dia de tractament el pacient va començar a sentir-se millor. Al cap de cinc dies ja no tenia febre i mostrava bon apetit; els abscessos a la cara i l'ull havien millorat. Un èxit sense precedents.

Per desgràcia, en cinc dies es va exhaurir tota la penicil·lina, i no es va poder continuar el tractament. L'home va anar empitjorant, i va morir un mes després. Havia rebut en total una mica més de quatre grams de penicil·lina en cinc dies, una quantitat i una durada de tractament, pel que sabem avui, clarament insuficients per a una infecció tan extensa.

Malgrat tot, la millora transitòria d'una malaltia que causava invariablement la mort era un senyal prou clar de l'efecte que podia tenir la penicil·lina, de manera que el que va ser un fracàs terapèutic per al pacient va significar a la vegada un avenç històric en el tractament de les malalties infeccioses. A més, no es van registrar efectes tòxics de cap tipus en els cinc dies de tractament.

Els investigadors van decidir continuar provant la penicil·lina en pacients que no necessitessin grans quantitats del preciós producte. Es van concentrar a tractar infeccions locals i també nens

(els quals necessiten evidentment una dosi menor). Els sis primers pacients patien infeccions molt avançades, que en aquella època conduïen a la mort en la majoria dels casos. Alguns van respondre de manera parcial o només temporal, per recaure després a causa de les complicacions que ja tenien en iniciar-se el tractament. Els investigadors van recollir sistemàticament mostres de sang i d'orina dels pacients, i van comprovar que quan aquestes contenien concentracions elevades de penicil·lina, el pacient millorava. Amb aquesta senzilla experiència, van concloure que la penicil·lina podia curar fins i tot la septicèmia causada per estafilococs, i van pensar que podria ser eficaç en les infeccions causades per tots els bacteris que era capaç d'inhibir en el laboratori.³

Quaranta anys després el doctor Fletcher va escriure:

És difícil expressar l'excitació que em va produir ser testimoni del sorprenent poder de la penicil·lina enfront d'infeccions per a les quals no teníem tractament eficaç. Llavors no podia imaginar la transformació de la medicina i la cirurgia que produiria la penicil·lina, i vaig veure que mai més hauríem de témer l'estreptococ, ni tampoc el més mortal estafilococ.

El 1942 el mateix Fleming va tractar un pacient amb una meningitis per estreptococ, amb tota la penicil·lina que li quedava disponible a l'equip de Florey. Tot i que la meningitis causada per estreptococ era indefectiblement mortal, el pacient va millorar ràpidament, i al cap d'una setmana estava guarit.⁴

La història de les primeres proves clíniques amb penicil·lina és un exemple senzill i magnífic del desenvolupament de fàrmacs. Abans de provar-la en un ésser humà, s'havien reunit dades de laboratori i d'estudis en animals. Es va estudiar sobre quins bacteris tenia activitat: la farmacodinàmica és l'estudi de les accions del fàrmac, sobre el nostre cos o sobre gèrmens causants d'infeccions. Aquests estudis es van fer primer en cultius de laboratori i després en animals, abans de l'ésser humà.

Es va estudiar també la seva absorció i es va veure que la penicil·lina és destruïda a l'estómac i no es pot administrar per via oral. Es van determinar les seves concentracions en sang, i es va comprovar que com més altes eren, més favorable era el curs del tractament: es van establir relacions entre concentració i efecte, i això va reforçar la plausibilitat biològica del valor terapèutic de la penicil·lina. Es va comprovar que en totes les espècies estudiades és excretada ràpidament per l'orina, i això va orientar sobre la necessitat d'administrar-la a intervals de temps curts. La farmacocinètica és l'estudi de les accions de l'organisme sobre el fàrmac: l'organisme absorbeix el fàrmac (des del tub digestiu o des d'un punt d'injecció), el distribueix pel torrent circulatori i l'elimina, i aquests processos determinen les seves concentracions i la durada de la seva acció. Es van fer proves de toxicitat en animals, i es va comprovar que els efectes tòxics de dosis altes eren generalment lleus i poc freqüents.

Es va planificar el primer ús en l'espècie humana: la primera administració de penicil·lina no tenia finalitat terapèutica, només es pretenia saber si no hi hauria problemes de tolerància que no haguessin estat observats en espècies animals. És l'equivalent del que actualment anomenem fase I. Els primers pacients tractats van ser seguits de manera detallada i curiosa. Es va comprovar que el resultat del tractament era una millora del pacient en tots els casos i el guariment en la majoria, en malalties que fins llavors havien estat gairebé sempre mortals. No calien gaires comparacions: l'efecte era nítid, i amb pocs pacients n'hi va haver prou. Quan l'efecte és tan clar no cal gaire sofisticació metodològica. Per demostrar l'eficàcia de la penicil·lina no van caldre assaigs clínics.

Encara més: ningú consideraria que cal fer un assaig clínic controlat amb placebo per demostrar l'eficàcia de la penicil·lina. Seria èticament inacceptable deixar els participants del grup placebo sense un tractament eficaç i segur, com seria èticament inacceptable fer un assaig clínic per comprovar que els paracaigudes salven la vida si es salta des de 200 metres d'altura. Retin-

guem aquesta idea: els assaigs clínics estan dissenyats per trobar diferències petites, sovint marginals. Quan els fets són evidents no calen assaigs clínics.

Desenvolupar la producció, millorar la penicil·lina

El 1942 Florey i un altre membre de l'equip van viatjar als EUA, amb mostres de floritura de *Penicillium* per mirar de convèncer alguna institució que n'iniciés la producció a gran escala. Efectivament, en aquell mateix any es van refinar les tècniques de producció, i el 1943 ja es van produir més de dos milions de dosis, a partir de cultius de *Penicillium*. La major part d'aquesta producció es va destinar a les tropes desplaçades a Europa, no tant per guarir ferides de guerra sinó més aviat per al tractament de la gonorrea i la sífilis. Però la seva fabricació encara era complicada. Fins al 1948 no hi va haver suficient penicil·lina disponible perquè pogués ser receptada de manera habitual.

Fleming, Florey i Chain van rebre el Premi Nobel de Medicina l'any 1945. Chain volia patentar el mètode d'obtenció, però Florey i el Medical Research Council, que havia finançat els estudis, van considerar que no seria ètic. I així va ser, la penicil·lina no va ser patentada.

L'estructura química de la penicil·lina no es va conèixer de manera completa fins al 1945. La descobridora, Dorothy Crowfoot Hodgkin, va rebre el Premi Nobel de Química l'any 1964 per aquest descobriment i també pel d'altres productes. Dotze anys després es va aconseguir la primera síntesi química, que va obrir la porta a la seva producció realment massiva.

Nombroses companyies farmacèutiques van desenvolupar derivats de la penicil·lina que eren lleugeres modificacions de la seva molècula, en cerca de productes que fossin actius sobre altres bacteris, que fossin resistents a la digestió gàstrica, o que tardessin més a ser eliminats. Així es van desenvolupar derivats actius sobre gèrmens que no són sensibles a la penicil·lina origi-

nal, que poden ser administrats per via oral, o que es poden prendre amb més comoditat, a intervals de temps més llargs. El més conegut i consumit és l'amoxicil·lina.

L'EXPLOSIÓ FARMACOLÒGICA

Els primers usos terapèutics de la penicil·lina van constituir un avenç enorme. No solament per al tractament de pacients hospitalitzats amb infeccions greus, sinó també per a les infeccions urinàries, cutànies, pulmonars, cardíques, i sobretot malalties de transmissió sexual. El pronòstic de la sífilis va canviar radicalment.

També en el context de guerra, el mateix any 1943, per iniciativa de l'exèrcit dels EUA, es van sintetitzar i avaluar centenars de derivats de la quinina per al tractament del paludisme. El 1944 es va anunciar el descobriment de l'estreptomicina, que va ser l'únic antibiòtic disponible per al tractament de la tuberculosi fins a 1952. Van seguir els primers antibiòtics d'espectre antibacterià més ampli que el de la penicil·lina: tetraciclina el 1948 i cloramfenicol el 1952. El 1951 es va iniciar l'ús del segon antituberculós, actualment el més consumit, la isoniazida.

Els avenços en farmacologia i altres ciències mèdiques van coincidir amb un augment de l'oferta de serveis sanitaris i de la seva demanda, sobretot a Europa i als EUA. El National Health Service (Servei Nacional de Salut) britànic va ser creat el 1946, i, amb formes organitzatives variables, als altres països europeus l'atenció sanitària pública es va estendre progressivament a tota la població.

Així, després de la guerra van coincidir tres elements: els avenços científics, la generalització de l'atenció sanitària, i la reconstrucció industrial dels països perdedors (Alemanya i Japó) de la mà dels EUA en el context de la naixent competència entre els blocs de la Guerra Freda i d'un augment espectacular del nivell de vida i de la capacitat de consum. La distància entre els desco-

briments de la recerca bàsica i la seva aplicació pràctica es va escurçar. Es va crear un enorme mercat potencial, que va contribuir a estimular encara més la investigació farmacològica.

A més dels primers antibiòtics, en els anys cinquanta es van introduir en terapèutica fàrmacs per al tractament d'infeccions per fongs, per al tractament d'arrítmies cardíques, els corticoides, els neurolèptics en psiquiatria, els primers sedants (meprobamat, benzodiazepines) i els primers antidepressius. En els seixanta es van començar a consumir els primers contraceptius hormonal per via oral, com veurem al capítol 4.

El nombre de molècules patentades com a fàrmacs va créixer de manera exponencial. El 1940 n'hi havia menys de 1.000 a tot el món, i el 1965 més de 6.000. A partir dels anys setanta del segle passat, el nombre de nous medicaments ja no va augmentar al mateix ritme. De tota manera, l'any 2000 hi havia més de 15.000 fàrmacs patentats a tot el món, bé que no tots estan comercialitzats, i molts no són emprats en terapèutica, generalment perquè són poc efectius o perquè causen efectes adversos excessius.

No tots els fàrmacs han estat estudiats amb la mateixa profunditat i detall, ni tots ells tenen propietats terapèutiques equivalents. Alguns han hagut de ser retirats del mercat perquè l'experiència ha demostrat que no tenen més eficàcia que un placebo, o perquè produïen efectes adversos massa freqüents o massa greus. Per a altres, no s'ha demostrat mai que tinguin algun efecte beneficiós sobre les persones que els consumeixen. Alguns han quedat obsolets, perquè després de la seva introducció en terapèutica n'han sortit d'altres que són preferibles, en termes d'eficàcia i de seguretat.

Segons l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), a Espanya, a mitjans de 2022, hi havia 2.560 fàrmacs diferents comercialitzats.* Com que un mateix fàrmac

* El fàrmac és l'entitat molecular capaç de modificar alguna funció fisiològica o procés patològic. Els fàrmacs són anomenats per la seva denominació

pot ser comercialitzat en formes diferents (per exemple, comprimits, càpsules, injectables, pomada, loció), i per més d'una companyia, el nombre total de marques i medicaments genèrics era molt més elevat, de 15.176, i el nombre de presentacions era de 32.793.

Des dels anys seixanta, les maneres com els fàrmacs són descoberts, desenvolupats, comercialitzats, regulats per les autoritats sanitàries, prescrits i consumits també han canviat profundament, com veurem en els propers capítols. L'any 1980 el mercat farmacèutic mundial (en ingressos de les companyies) va ser de 25.000 milions de dòlars. El 1990 ja era de 80.000 milions, el 2001 de 390.000 milions, i el 2010 de 888.000. El 2020 va ser d'1.482.000 milions de dòlars, més d'un milió de milions, és a dir, 1,482 bilions.^{5,6}

LES PRIORITATS DE LA INVESTIGACIÓ MÈDICA

L'explosió farmacològica dels anys seixanta del segle passat, que va donar lloc a milers de nous medicaments, ha contribuït a crear la il·lusió que hi ha un remei específic per a cada malaltia, que la terapèutica farmacològica pot modificar cadascuna de les possibles alteracions que puguem patir, de manera que un o altre fàrmac hi deu haver que ens repararà aquesta alteració i ens guarirà. Que els medicaments són bales màgiques que introduïm al cos i reparen el que s'hi ha avariat. Un triomfalisme, com veurem, injustificat.

Els coneixements mèdics, sobretot els que són tècnicament més sofisticats, contribueixen d'alguna manera a crear la il·lusió que sabem perfectament com funciona el nostre cos, i com emmalalteix. La il·lusió biologista i científicista ens pot fer creure

comuna internacional (DCI), coneguda també com a nom genèric. Amoxicil·lina, paracetamol i omeprazol són exemples de noms genèrics de fàrmacs. La DCI és un nom únic mundialment reconegut, i pertany al domini públic. La DCI dels fàrmacs permet identificar-los en les bases de dades de bibliografia científica.

que les ciències mèdiques «ho saben tot i ho poden resoldre tot». La realitat és que només tenim informacions parcials, les quals, pel fet de ser parcials, estan mal integrades entre elles per donar lloc a un coneixement d'abast ampli. El mètode científic planteja preguntes, i, si hi ha sort, troba respostes. Però invariablement les respostes generen noves preguntes, i el coneixement adquirit és novament parcial.

Des dels temps d'Hipòcrates, fa més de 2.400 anys, els coneixements mèdics han avançat enormement. Però només cal llegir una mica d'història de la ciència i de la medicina per adonar-se que la ciència i la medicina no sols no ho saben tot de la salut i la malaltia, sinó que no tenen ni idea de l'abast del que no saben. Els coneixements científics mèdics són limitats, no són «tota la veritat», perquè només tenim una comprensió parcial de la nostra fisiologia i dels processos que ens mantenen en bona salut o que ens converteixen en malalts.

Tot i això, malgrat la ignorància pretèrita i actual, històricament, en cada cultura la ideologia dominant ha donat lloc a diferents «dogmes» mèdics. Fins al segle xx les sagnies amb sangoneres eren practicades de manera general a qui tingués recursos per ser visitat per un metge, i fins i tot eren un marcador de «bon tractament»; s'empraven per a estats tan diversos com l'escorbut, la verola, la bogeria, la febre o el dolor del part; ara això ens sembla absurd. A començaments del segle xx, la companyia Bayer venia quantitats abundants de xarop d'heroïna sense necessitat de recepta mèdica, per a persones amb bronquitis i nens amb asma, entre altres; ara això ens sembla una temeritat. Fa uns anys, corríem a buscar un antibiòtic davant de qualsevol mal de coll, que és generalment causat per virus; avui sabem que això és absurd i a més contraproduent. Als nostres dies un no està segur del seu estat de salut si no es fa mirar el colesterol; d'aquí a uns anys als nostres descendents això els semblarà absurd.

Per altra banda, els camps d'interès prioritari de la recerca mèdica probablement no són els que tinguin més interès per sor-

tir de la nostra ignorància. Per exemple, en els darrers 60 anys s'han descrit processos fisiològics i patològics a nivell subcel·lular, bioquímic i molecular, s'ha aconseguit conèixer el genoma humà, s'han descrit desenes de neurotransmissors i els seus receptors al sistema nerviós. Però tot just en els darrers anys s'ha començat a parlar d'atenció a un camp que pot ser tant o més important que els anteriors: el microbioma, l'ecosistema que duem al nostre cos.

Des que naixem, al nostre cos hi ha centenars d'espècies de virus, bacteris, fongs i protozous que interaccionen entre ells i també amb les nostres cèl·lules. En pes, tenim més massa microbiana que matèria grisa. Tot i que això no és nou, hem de reconèixer que ho ignorem quasi tot sobre la manera com aquestes cèl·lules no humanes actuen de barrera davant d'intrusos, entrenen el nostre sistema immunitari, ens ajuden a pair certs aliments, interactuen amb el nostre sistema nerviós i influeixen sobre el nostre estat d'ànim i el nostre comportament, així com sobre la nostra susceptibilitat al càncer, les malalties autoimmunitàries i altres. Ignorem fins a quin punt aquests gèrmens són fonamentals per a la nostra existència. I no obstant, la idea que no sols convivim amb aquests gèrmens, sinó que en depenen els nostres mecanismes vitals, és susceptible de modificar la nostra visió i les nostres preguntes sobre la frontera entre salut i malaltia.⁷

Per exemple, les persones que conviuen sota el mateix sostre no sols comparteixen la nevera, també comparteixen els mateixos microbis que els colonitzen el cos. Com més llarga és la cohabitació, més similars es tornen els microbiomes. El nadó adquireix el seu primer carregament de gèrmens de la mare, i a partir de l'edat de quatre anys també del pare. La microbiota dels fills que marxen de casa es va diferenciant amb el temps de la dels seus familiars d'origen. L'aparició de càncer, diabetis i altres malalties està condicionada per la microbiota, de manera que aquestes troballes podrien explicar, si més no en part, la «predisposició familiar» a patir certes malalties, una predisposició que no seria únicament genètica.⁸

La investigació mèdica biològica està en gran part determinada per les prioritats econòmiques de qui la promou. Tota investigació comença amb una o diverses preguntes. Les preguntes les planteja el promotor, és a dir, qui paga, ja sigui un organisme públic o una companyia privada. Al món, el principal inversor en investigació mèdica és la indústria farmacèutica. La indústria és, per tant, qui inspira les preguntes de la investigació que promou.

Això es tradueix en el fet que l'interès es centra en el fàrmac, més que en el pacient. Per exemple, la majoria dels assaigs clínics pretenen determinar si un fàrmac és millor que un altre, o millor que placebo. Gairebé mai es pregunten quines són les persones que respondran favorablement, les que no respondran en absolut, i les que respondran de manera desfavorable.

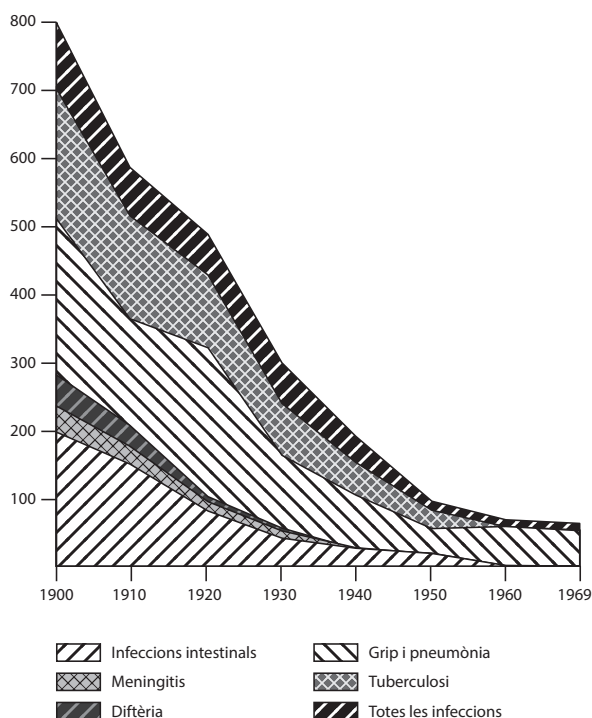
Anàlogament, molt poc sovint l'objectiu d'un estudi sobre un producte sanitari és examinar la qualitat de vida i la supervivència de les persones que hi participen; generalment el que s'hi estudia és la supervivència o vida útil del producte, ja sigui una pròtesi ortopèdica, un stent per al tractament de la cardiopatia isquèmica o un dispositiu intrauterí.

La investigació clínica i epidemiològica pot estar orientada al pacient o orientada als medicaments i tecnologies. Desafortunadament, predomina cada dia més la que és orientada a les tecnologies i sovint oblida que el centre de l'atenció mèdica és el pacient. La no neutralitat de la ciència rau en primer lloc en les preguntes que es plantegen i en la manera de formular-les.

La ciència té amos. Les prioritats de la investigació no coincideixen amb les necessitats de salut. Les necessitats del mercat no són les mateixes que les de la salut pública. S'inverteix en els camps que poden donar beneficis. Per començar, s'inverteix en els problemes de salut —reals, exagerats o simplement inventats— del món ric, i es desatén la investigació en les malalties dels pobres; els que no poden pagar no estan en el mercat, i per tant no compten. I s'inverteix més en medicaments per a tractaments llargs, sovint per a tota la vida de la persona que els rep, com veurem en els capítols següents.

MEDICAMENTS I SALUT PÚBLICA

I una segona reflexió: la perspectiva merament biològica crea una percepció social esbiaixada del paper de la ciència mèdica com a determinant de salut i de malaltia. Convé recordar que la nostra salut depèn sobretot de les relacions socials, l'alimentació, l'habitatge, el medi ambient i el clima, l'exposició a tòxics alimentaris o ambientals, etc. La biomedicina en pot explicar alguns mecanismes i ens pot oferir solucions parcials, però els principals determinants de la nostra salut no són estrictament mèdics.



Descens de la mortalitat per malalties infeccioses als EUA entre 1900 i 1969.

Per exemple, als EUA les morts per malalties infeccioses havien disminuït des d'unes 800 per 100.000 habitants l'any 1900,

a menys de 100 a finals dels anys quaranta, ja *abans* que apareguessin els primers antibiòtics. Van continuar disminuint, bé que a un ritme més lent, després de 1950, quan ja es disposava d'antibiòtics efectius per al seu tractament.

Això no significa que els antibiòtics no poden guarir infeccions. El que ens recorda la gràfica de la figura és simplement que la millora de la potabilització de les aigües, l'alimentació, l'habitatge, les condicions laborals, l'educació i altres són els principals determinants de la salut i la malaltia.⁹

La medicina guareix en molt poques ocasions. Sap —parcialment— com modificar la fisiologia, disminuir la inflamació i extreure teixits. Els medicaments moderns poden alleujar el patiment, el dolor i molts altres símptomes. Poden guarir la majoria de les infeccions i poden oferir una vida plena a persones amb determinats estats de dèficit d'una hormona com la diabetis, altres malalties endocrines o les malalties degudes al dèficit d'alguna vitamina. Però molt sovint no ens garanteixen la restitució íntegra de la salut. El principal paper de la medicina no és vèncer la malaltia, sinó alleujar el patiment, limitar el mal i aplanar el viatge de l'ésser humà cap a la mort.