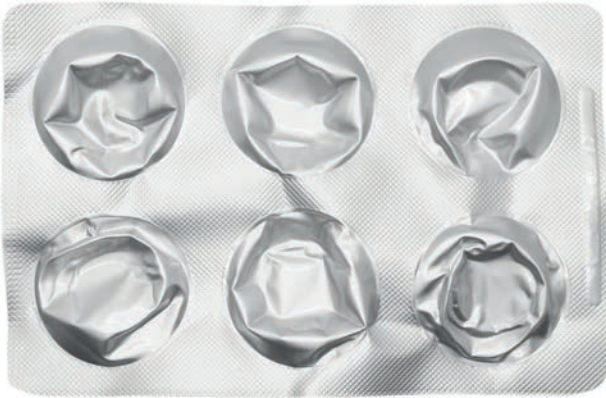


Crónica de una sociedad intoxicada



Joan-Ramon Laporte

Crónica de una sociedad intoxicada

Joan-Ramon Laporte

© Joan-Ramon Laporte Roselló, 2024

La lectura abre horizontes, iguala oportunidades y construye una sociedad mejor. La propiedad intelectual es clave en la creación de contenidos culturales porque sostiene el ecosistema de quienes escriben y de nuestras librerías. Al comprar este libro estarás contribuyendo a mantener dicho ecosistema vivo y en crecimiento.

En **Grupo Planeta** agradecemos que nos ayudes a apoyar así la autonomía creativa de autoras y autores para que puedan seguir desempeñando su labor.

Dirígete a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesitas fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puedes contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Primera edición: marzo de 2024

© de esta edición: Edicions 62, S.A., 2024
Ediciones Península,
Diagonal 662-664
08034 Barcelona
edicionespeninsula@planeta.es
www.edicionespeninsula.com

Gráficos a cargo de Àlvar Salom

REALIZACIÓN PLANETA - fotocomposición
Impresión y encuadernación: Black Print
Depósito legal: B. 3.168-2024
ISBN: 978-84-1100-227-1

Printed in Spain - Impreso en España



Índice

Abreviaturas	9
Introducción	11
1. Los inicios de la terapéutica moderna.	21
2. Balas mágicas	41
3. Los tratamientos farmacológicos: curar no es negocio	60
4. La píldora.	84
5. Los efectos del afecto: los placebos.	109
6. Convertir una molécula en medicamento.	132
7. ¿Un nuevo fármaco es mejor que los veteranos?	157
8. Experimentos en seres humanos	181
9. Ensayo clínico, ensayo cínico	203
10. No podemos confiar en la investigación publicada . .	239
11. Sobremedicados y polimedcados	265
12. El dolor y los analgésicos	287
13. El dolor de espalda, tan frecuente y tan mal estudiado	306
14. Dopados.	323
15. El mito del colesterol.	349
16. La invención y exageración de enfermedades.	369
17. Medicamentos y gestación	390
18. Efectos adversos de los medicamentos y farmacovigilancia	412

19. Una sociedad intoxicada	434
20. ¿Patentes o pacientes?	457
21. La industria farmacéutica	481
22. Regulación de los medicamentos	508
23. Los medicamentos en el sistema sanitario	530
Glosario	553
Notas	579
Índice alfabético seleccionado de algunos fármacos y tratamientos	635

Los inicios de la terapéutica moderna

El uso de productos para aliviar o curar enfermedades es tan antiguo como la humanidad. Desde hace miles de años diferentes culturas han empleado el opio para aliviar el dolor y la diarrea, la corteza de quina para las fiebres palúdicas, la rauwolfia o serpentina para los estados psicóticos, y algunas setas para modificar la percepción de la realidad y liberar formas creativas de pensamiento. Por prueba y error se conoció que no todas las partes de cada planta eran igual de efectivas, y que algunas no lo eran nada: del opio se aprovechaba el jugo de la adormidera, de la quina la corteza, del cannabis los cogollos, de la rauwolfia la raíz, del tabaco las hojas, del café el grano. También por prueba y error se fueron identificando y mejorando las maneras de cultivar, recoger, desecar, triturar, conservar y preparar el material vegetal. Por prueba y error se aprendió que se obtenía un efecto más adecuado de cada planta si se tomaba en forma de infusión (opio) o de polvo (corteza de sauce), si se masticaba mezclada con una sustancia alcalina como el bicarbonato (coca), si se fumaba (opio, tabaco, cannabis), etc. Por prueba y error se aclaró que se debía tomar una cantidad que no fuera ni demasiado alta ni demasiado baja. Estos remedios se consumían sin que se supiera que los efectos del opio se deben a la morfina y otras sustancias, los del sauce al ácido salicílico, los de la quina a la quinina, etc. El conocimiento empírico, adquirido por prueba y error, duró hasta hace poco más de 100 años.

A partir del siglo XIX las cosas cambiaron. Dos nuevas ramas de conocimiento abrieron las puertas a la farmacología moderna: la fisiología y la química.

La fisiología estudia cómo funciona cada uno de los tejidos y órganos, y el organismo en su conjunto. Los primeros farmacólogos modernos fueron fisiólogos, que comenzaron a identificar estructuras de los órganos, los tejidos y las células sobre las que actúan específicamente los fármacos. De hecho, Claude Bernard (1813-1878) y sus coetáneos usaron fármacos para sus investigaciones, e identificaron estructuras celulares sobre las cuales actúan algunos de ellos. En su *Introducción al estudio de la medicina experimental*, Bernard describió lo que denominaba el método científico, que se puede describir como cuatro procesos sucesivos. El primero es la obtención de información básica y la identificación y enunciación de un determinado problema. En terapéutica los problemas suelen consistir en preguntas sobre la eficacia de un fármaco en una determinada enfermedad, o sobre la relación entre la exposición a un tratamiento y la aparición de una reacción adversa o de un empeoramiento de la enfermedad. Una vez definido el problema, el segundo paso consiste en definir una hipótesis concreta. La hipótesis puede ser, por ejemplo que un fármaco es superior a otro, o que es superior a placebo, para el tratamiento de un problema específico. En tercer lugar, se procede a la comprobación o verificación de la hipótesis, mediante un ensayo clínico u otro tipo de estudio. Finalmente, la verificación de la hipótesis permite sacar unas conclusiones, y a veces generalizaciones que permiten hacer inferencias.¹

Paralelamente al desarrollo de la fisiología y la farmacología, los descubrimientos de la química permitieron aislar e identificar los «principios activos» responsables del efecto farmacológico de buen número de productos de origen vegetal utilizados en terapéutica, por ejemplo la morfina (y otros) en el opio (1806), la quinina en la corteza de la quina (1820), la salicina en la corteza del sauce (1828), etc. Identificados estos principios activos, no fue difícil sintetizar muchos de ellos, y sintetizar productos simi-

lares que pudieran ser más efectivos, mejor tolerados o más fáciles de dosificar y de consumir. El aislamiento, la identificación y la purificación de los principios activos de los remedios de origen vegetal permitieron estos avances.

La historia del descubrimiento del ácido acetilsalicílico, la conocidísima aspirina, ilustra este giro histórico. La corteza de sauce (*Salix alba*) ya se consumía en 1700 a. C. en Mesopotamia, para tratar el dolor y la fiebre. En 1828 el alemán Buchner aisló unos cristales amarillentos de sabor amargo, una sustancia que denominó salicina. En 1838 se obtuvo un derivado, el ácido salicílico, y en 1895 Felix Hoffmann sintetizó un derivado de este, el ácido acetilsalicílico, que fue comercializado como Aspirina® en 1899. Actualmente el ácido acetilsalicílico se consume, en dosis 10 veces más bajas, para prevenir enfermedades cardiovasculares, y casi no se consume como analgésico.

Fisiología y química fueron pues los dos pilares principales sobre los que nació la farmacología. Se desarrollaron técnicas de laboratorio y estudios en animales con el fin de comprobar si un producto modifica alguna función orgánica, si protege de una enfermedad, si es tóxico y produce lesión y destrucción de células y órganos, etc. Se identificaron y sintetizaron centenares de nuevos compuestos y se desarrollaron técnicas para examinar de manera sistemática si tienen alguna actividad farmacológica de interés. Naturalmente, el desarrollo de la farmacología estuvo ligado al de la microbiología, la bioquímica, la inmunología, la genética y otras disciplinas, que permitieron avanzar en el conocimiento del cómo y el porqué de los efectos de los fármacos, y a precisar los correlatos fisiológicos, bioquímicos, inmunitarios, genéticos y otros del proceso de enfermar.

En la segunda mitad del siglo XIX se comenzaron a utilizar el óxido nitroso, el éter y el cloroformo, que permitieron el desarrollo de la anestesia general, y, con él, el de la cirugía. No obstante, al comienzo del siglo XX el número de medicamentos verdaderamente activos y suficientemente seguros se podía contar con los dedos de las dos manos: morfina para el dolor, digital

para enfermedades del corazón, ácido acetilsalicílico para el dolor, quinina para el paludismo, éter y óxido nitroso como anestésicos, y pocos más que hayan subsistido 100 años más. En el siglo xx esto cambió radicalmente. En 1903 se usó el primer barbitúrico en seres humanos, en 1911 los arsenicales para la sífilis. El descubrimiento, aislamiento y uso de la insulina por Banting en 1922 ofreció un tratamiento a los millones de personas que tienen diabetes.

El descubrimiento de las sulfamidas en los años treinta del siglo xx inauguró el tratamiento efectivo de varias enfermedades infecciosas frecuentes. Las sulfamidas fueron los primeros anti-infecciosos que se podían administrar por vía general. La primera que se usó, la sulfanilamida, había sido sintetizada y patentada en 1906. En los primeros años solo fue usada para la fabricación de colorantes. Cuando se conoció su utilidad para el tratamiento de infecciones su patente ya había caducado. Centenares de compañías farmacéuticas la comercializaron, en formas variadas (comprimidos, inyectables, jarabes, polvos y apósitos para aplicación local, etc.). Las sulfamidas resultaron muy eficaces para el tratamiento de numerosas infecciones. No obstante, en algunas (por ejemplo las causadas por estafilococos) no siempre daban buen resultado. Además, no penetran en el pus, y producen efectos adversos con cierta frecuencia. En todo caso, se había abierto la puerta de la terapéutica antiinfecciosa moderna.

UN MOMENTO HISTÓRICO: EL PRIMER USO DE LA PENICILINA EN CLÍNICA

El descubrimiento de la penicilina y su introducción en terapéutica constituyó un avance todavía más importante. A finales del siglo xix varios investigadores habían observado que el moho del hongo *Penicillium* tiene propiedades antibacterianas, pero no pudieron identificar por qué procesos o mecanismos causaba este efecto. De hecho, desde hacía siglos se habían usado hongos para el tratamiento

de infecciones superficiales, en aplicación tópica. A finales del siglo XIX se describió que la presencia de *Penicillium* en soluciones de bacterias inhibía la proliferación de estas, y que impedía la putrefacción de heridas experimentales en conejillos de Indias.

Unos años antes de la introducción de las sulfamidas en terapéutica, el 3 de septiembre de 1928, Alexander Fleming hizo una observación casi casual, pero capital. Un cultivo de estafilococos de su laboratorio se había contaminado con el hongo *Penicillium*, y esto había causado la destrucción de los estafilococos. Unas semanas después hizo un experimento planificado y confirmó el hallazgo. Publicó sus observaciones en 1929, y dio el nombre de penicilina al extracto del hongo. Fleming pensaba que la penicilina sería un antiséptico útil, pero no convenció a nadie de que su descubrimiento tuviera una aplicación, porque la penicilina era difícil de aislar, y su desarrollo como fármaco parecía imposible.

Al año siguiente un médico de Sheffield, Cecil G. Paine, pidió muestras de extracto de *Penicillium* a Fleming, y trató con cierto éxito algunos casos de conjuntivitis por aplicación local del producto. No obstante, el preparado no era purificado y no se podía dar por vía general. A finales de los años treinta, un equipo de investigadores de la Universidad de Oxford dirigido por el médico Howard Florey, en el que jugó un papel fundamental el bioquímico Ernst Chain, obtuvo penicilina purificada. Florey, Chain y sus colaboradores prepararon un caldo concentrado a partir de cultivos del hongo, lo purificaron y obtuvieron un polvo amarillo que era ni más ni menos que penicilina. Demostraron su potente actividad antibacteriana sobre gérmenes causantes de enfermedades graves que hasta entonces no tenían tratamiento efectivo (neumonías, meningitis, gonococia, carbúnculo, difteria y muchas otras). Comprobaron estos efectos en cultivos bacterianos y en animales infectados con estos gérmenes, y examinaron la actividad de la penicilina en suero, sangre, pus y extractos de tejidos, comparada con la de las sulfamidas. Estudiaron la absorción y la excreción de la penicilina en conejos, gatos, ratas y ratones, y vieron que el fármaco es destruido

por el jugo gástrico y por tanto no se absorbe si se da por vía oral, y que se excreta sobre todo por la orina. De todas maneras, las cantidades de penicilina que podían obtener con sus métodos artesanales eran exiguas.

Florey y su equipo habían comprobado que la penicilina era inocua sobre células y tejidos humanos, y también en ratas y otros animales de laboratorio. No obstante, con estos datos no podían estar seguros de que el fármaco no causara algún problema imprevisible cuando fuera administrado a un ser humano.

En enero de 1941, cuando Londres era bombardeada repetidamente por la Luftwaffe, el joven médico Charles Fletcher había obtenido una beca de investigación en la Universidad de Oxford. Se integró en el equipo de Florey, donde se le encargó que iniciara las primeras pruebas con penicilina en pacientes con infecciones graves. Dado que los riesgos eran desconocidos, decidieron hacer la prueba de la primera inyección en una persona que se ofreciera voluntariamente. Florey le pidió a Fletcher que encontrara en el hospital a un paciente con una enfermedad inevitablemente mortal, que estuviera dispuesto a prestar esta ayuda. Esto planteaba dudas éticas, porque el primer paciente que recibiera el fármaco se arriesgaría a un efecto adverso incierto (incluida la muerte), a cambio de ningún efecto beneficioso previsible. En aquellos tiempos no había normas sobre la ética de la investigación en seres humanos, y todavía menos comités éticos que velasen por su cumplimiento.*

Así que busqué por las salas y encontré a una mujer encantadora de 50 años con cáncer de mama diseminado, a la que ya no le

* De hecho, en aquellos días, en los campos de concentración nazis se estaban haciendo estudios de una monstruosa crueldad, por ejemplo sobre el efecto mortal del fenol, la gasolina o el cianuro inyectados por vía intravenosa o directamente al corazón, sobre la muerte por frío, por hemorragia o por ahogamiento, sobre el efecto de la castración, o el efecto del estrés sobre el ciclo menstrual. En este último estudio, el estrés era inducido simplemente con un anuncio de condena a muerte.

quedaba mucho tiempo de vida. Le expliqué que quería probar un nuevo medicamento que podría ser útil para mucha gente y le pregunté si quería probar una inyección. Aceptó enseguida... Recuerdo a la señora Eva Akers ofreciéndome su vena para recibir la inyección.²

El 17 de enero de 1941 la señora Akers recibió la primera inyección de penicilina, en una dosis de 100 mg, «que creíamos que daría lugar a una concentración bactericida en sangre». «Se la administré lentamente en una vena, e inmediatamente la paciente dijo que notaba sabor de moho, sin otras molestias inmediatas.» Poco después de la inyección se extrajo una muestra de sangre y se comprobó que tenía efecto antibacteriano, es decir, que mataba las bacterias en cultivo de laboratorio. Todo fue bien, excepto que unas horas después la paciente sufrió un escalofrío y fiebre durante unas horas. Esta reacción fue atribuida a una impureza en el preparado de penicilina, y obligó a mejorar su purificación antes de probarlo en otros pacientes.

Lo siguiente que hizo Fletcher fue probar diferentes vías de administración de la penicilina en pacientes del hospital que aceptaron la prueba. Estos estudios confirmaron lo que ya se había visto en animales: tomada por vía oral, la penicilina era destruida en el estómago, y por tanto no podía ser absorbida y distribuida por el organismo. Por el contrario, si era administrada en una sonda directamente al duodeno saltando el estómago, se encontraba penicilina en sangre y en orina. También se vio que la vía rectal era inútil. Administrada por vía intravenosa como a la señora Akers, se detectaban concentraciones en sangre, pero que duraban poco. Así, decidieron que lo mejor sería administrarla a intervalos de pocas horas, disuelta en un suero gota a gota. De este modo se obtenían concentraciones elevadas en sangre, que facilitaban la difusión del antibiótico a otros tejidos.

Lo que es evidente no necesita ensayos clínicos

Había llegado el momento de probar por primera vez el poder terapéutico de la penicilina en personas con una infección grave. En aquella época las infecciones generales causadas por estafilococos tenían una alta probabilidad de causar la muerte del paciente. En el hospital universitario había ingresado un policia municipal de 43 años. Cuatro meses antes había tenido una úlcera en un labio, que se le había infectado. La infección, causada por estafilococos y también por estreptococos, se complicó y se diseminó a todo el organismo (lo que se denomina septicemia). Había recibido tratamiento con sulfamida, pero no respondió. Tenía abscesos purulentos en la cara y los ojos, hasta el punto que había habido que extirparle uno; también tenía una infección del húmero (osteomielitis), abscesos pulmonares y sinusitis purulenta. Sufría mucho dolor y estaba gravemente enfermo. Valía la pena probar la penicilina, ya que le podría salvar la vida.

El 12 de febrero se inició el tratamiento, con 200 mg del antibiótico por vía intravenosa, seguidos de 300 mg cada tres horas. Dado que la penicilina era escasa, cada día se recogía toda la orina del paciente, y cada mañana el doctor Fletcher la llevaba en bicicleta al laboratorio para extraerle la penicilina y volver a utilizarla. Ya en el primer día de tratamiento el paciente comenzó a sentirse mejor. Al cabo de cinco días ya no tenía fiebre y mostraba buen apetito; los abscesos en la cara y el ojo habían mejorado. Un éxito sin precedentes.

Por desgracia, en cinco días se gastó toda la penicilina, y no se pudo proseguir el tratamiento. El hombre fue empeorando, y murió un mes después. Había recibido en total un poco más de 4 g de penicilina en cinco días, una cantidad y una duración de tratamiento, por lo que hoy sabemos, claramente insuficientes para una infección tan extensa.

No obstante, la mejoría transitoria de una enfermedad que causaba invariablemente la muerte era una señal suficientemente clara del efecto que podía tener la penicilina, de manera que lo

que fue un fracaso terapéutico para el paciente significó a la vez un avance histórico en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Además, no se registraron efectos tóxicos de ningún tipo en los cinco días de tratamiento.

Los investigadores decidieron seguir probando la penicilina en pacientes que no necesitaran grandes cantidades del precioso producto. Se concentraron en tratar infecciones locales y también a niños (los cuales necesitan evidentemente una dosis menor). Los seis primeros pacientes sufrían infecciones muy avanzadas, que en aquella época conducían a la muerte en la mayoría de los casos. Algunos respondieron de manera parcial o solo temporal, para recaer después a causa de las complicaciones que ya tenían cuando se inició el tratamiento. Los investigadores recogieron sistemáticamente muestras de sangre y de orina de los pacientes, y comprobaron que cuando estas contenían concentraciones elevadas de penicilina, el paciente mejoraba. Con esta sencilla experiencia, concluyeron que la penicilina podía curar incluso la septicemia causada por estafilococos, y pensaron que podría ser eficaz en las infecciones causadas por todas las bacterias que era capaz de inhibir en el laboratorio.³

Cuarenta años después el doctor Fletcher escribió:

Es difícil expresar la excitación que me produjo ser testimonio del sorprendente poder de la penicilina frente a infecciones para las que no teníamos tratamiento eficaz. Entonces no podía imaginar la transformación de la medicina y la cirugía que produciría la penicilina, y vi que nunca más tendríamos que temer al estreptococo, ni tampoco al más mortal estafilococo.

En 1942 el mismo Fleming trató a un paciente con una meningitis por estreptococo, con toda la penicilina que le quedaba disponible al equipo de Florey. A pesar de que la meningitis causada por estreptococos era indefectiblemente mortal, el paciente mejoró rápidamente, y al cabo de una semana se había curado.⁴

La historia de las primeras pruebas clínicas con penicilina es un ejemplo sencillo y magnífico del desarrollo de fármacos. Antes de probarla en un ser humano, se habían reunido datos de laboratorio y de estudios en animales. Se investigó sobre qué bacterias tenía actividad: la farmacodinámica es el estudio de las acciones del fármaco, sobre nuestro cuerpo o sobre gérmenes causantes de infecciones. Estos estudios fueron realizados primero en cultivos de laboratorio y después en animales, antes del ser humano.

Se estudió también su absorción y se vio que la penicilina es destruida en el estómago y no puede ser administrada por vía oral. Se determinaron sus concentraciones en sangre, y se comprobó que cuanto más altas eran, más favorable era el curso del tratamiento: se establecieron relaciones entre concentración y efecto, y esto reforzó la plausibilidad biológica del valor terapéutico de la penicilina. Se comprobó que en todas las especies estudiadas es excretada rápidamente por la orina, y esto orientó sobre la necesidad de administrarla a intervalos de tiempo cortos. La farmacocinética es el estudio de las acciones del organismo sobre el fármaco: el organismo absorbe el fármaco (desde el tubo digestivo o desde un punto de inyección), lo distribuye por el torrente circulatorio y lo elimina, y estos procesos determinan sus concentraciones y la duración de su acción. Se hicieron pruebas de toxicidad en animales, y se comprobó que los efectos tóxicos de dosis altas eran generalmente leves y poco frecuentes.

Se planificó el primer uso en la especie humana: la primera administración de penicilina no tenía finalidad terapéutica, solo se pretendía saber si no habría problemas de tolerancia que no hubieran sido observados en especies animales. Es el equivalente de lo que actualmente denominamos fase I. Los primeros pacientes tratados fueron seguidos de manera detallada y cuidadosa. Se comprobó que el resultado del tratamiento era una mejoría del paciente en todos los casos y la curación en la mayoría, en enfermedades que hasta entonces habían sido casi siempre mortales. No eran necesarias muchas comparaciones: el efecto era

nítido, y bastó con pocos pacientes. Cuando el efecto es tan claro no hace falta mucha sofisticación metodológica. Para demostrar la eficacia de la penicilina no hicieron falta ensayos clínicos.

Es más: nadie consideraría que es necesario hacer un ensayo clínico controlado con placebo para demostrar la eficacia de la penicilina. Sería éticamente inaceptable dejar a los participantes del grupo placebo sin un tratamiento eficaz y seguro, como sería éticamente inaceptable hacer un ensayo clínico para comprobar que los paracaídas salvan la vida si se salta desde 200 metros de altura. Retengamos esta idea: los ensayos clínicos están diseñados para encontrar diferencias pequeñas, a menudo marginales. Cuando los hechos son evidentes no son necesarios los ensayos clínicos.

Desarrollar la producción, mejorar la penicilina

En 1942 Florey y otro miembro del equipo viajaron a EEUU con muestras de moho de *Penicillium* para tratar de convencer a alguna institución para que iniciara la producción a gran escala. Efectivamente, en aquel mismo año se refinaron las técnicas de producción, y en 1943 ya se produjeron más de dos millones de dosis, a partir de cultivos de *Penicillium*. La mayor parte de esta producción fue destinada a las tropas desplazadas en Europa, no tanto para curar heridas de guerra sino más bien para el tratamiento de la gonorrea y la sífilis. Pero su fabricación todavía era complicada. Hasta 1948 no hubo suficiente penicilina disponible para que pudiera ser recetada de manera habitual.

Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1945. Chain quería patentar el método de obtención, pero Florey y el Medical Research Council, que había financiado los estudios, consideraron que no sería ético. Y así fue, la penicilina no fue patentada.

La estructura química de la penicilina no se conoció de manera completa hasta 1945. La descubridora, Dorothy Crowfoot

Hodgkin, recibió el Premio Nobel de Química en 1964 por este descubrimiento y también por el de otros productos. Doce años después se consiguió la primera síntesis química, que abrió la puerta a su producción realmente masiva.

Numerosas compañías farmacéuticas desarrollaron derivados de la penicilina que eran ligeras modificaciones de su molécula, en busca de productos que fueran activos sobre otras bacterias, que fueran resistentes a la digestión gástrica, o que tardaran más en ser eliminados. Así se desarrollaron derivados activos sobre gérmenes que no son sensibles a la penicilina original, que pueden ser administradas por vía oral, o que se pueden tomar con mayor comodidad, a intervalos de tiempo más largos. El más conocido y consumido es la amoxicilina.

LA EXPLOSIÓN FARMACOLÓGICA

Los primeros usos terapéuticos de la penicilina constituyeron un avance enorme. No solo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones graves, sino también para las infecciones urinarias, cutáneas, pulmonares, cardíacas, y sobre todo enfermedades de transmisión sexual. El pronóstico de la sífilis cambió radicalmente.

También en el contexto de guerra, el mismo año 1943, por iniciativa del Ejército de EEUU, se sintetizaron y evaluaron centenares de derivados de la quinina para el tratamiento del paludismo. En 1944 se anunció el descubrimiento de la estreptomina, que fue el único antibiótico disponible para el tratamiento de la tuberculosis hasta 1952. Siguieron los antibióticos de espectro antibacteriano más amplio que el de la penicilina: tetraciclina en 1948 y cloranfenicol en 1952. En 1951 se inició el uso del segundo antituberculoso, actualmente el más consumido, la isoniacida.

Los avances en farmacología y otras ciencias médicas coincidieron con un aumento de la oferta de servicios sanitarios y de su demanda, sobre todo en Europa y en EEUU. El National Health

Service (Servicio Nacional de Salud) británico fue creado en 1946, y, con formas organizativas variables, en los demás países europeos la atención sanitaria pública se extendió progresivamente a toda la población.

Así, después de la guerra coincidieron tres elementos: los avances científicos, la generalización de la atención sanitaria y la reconstrucción industrial de los países perdedores (Alemania y Japón) de la mano de los EEUU, en el contexto de la naciente competencia entre los bloques de la Guerra Fría y de un aumento espectacular del nivel de vida y de la capacidad de consumo. La distancia entre los descubrimientos de la investigación básica y su aplicación práctica se acortó. Se creó un enorme mercado potencial, que contribuyó a estimular todavía más la investigación farmacológica.

Además de los primeros antibióticos, en los años cincuenta se introdujeron en terapéutica fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos, para el tratamiento de arritmias cardíacas, los corticoides, los neurolépticos en psiquiatría, los primeros sedantes (meprobamato, benzodiacepinas) y los primeros antidepresivos. En los sesenta se comenzaron a consumir los primeros contraceptivos hormonales por vía oral, como veremos en el capítulo 4.

El número de moléculas patentadas como fármacos creció de manera exponencial. En 1940 había menos de 1.000 en todo el mundo, y en 1965 más de 6.000. A partir de los años setenta del siglo pasado, el número de nuevos medicamentos ya no aumentó al mismo ritmo. De todas maneras, en el 2000 había más de 15.000 fármacos patentados en todo el mundo, aunque no todos están comercializados, y muchos no son utilizados en terapéutica, generalmente porque son poco efectivos o porque causan efectos adversos excesivos.

No todos los fármacos han sido estudiados con la misma profundidad y detalle, ni todos ellos tienen propiedades terapéuticas equivalentes. Algunos han tenido que ser retirados del mercado porque la experiencia ha demostrado que no tienen más eficacia que un placebo, o porque producían efectos adversos demasiado

frecuentes o demasiado graves. Para otros, no se ha demostrado nunca que tengan algún efecto beneficioso sobre las personas que los consumen. Algunos han quedado obsoletos, porque después de su introducción en terapéutica han salido otros que son preferibles, en términos de eficacia y de seguridad.

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en España, a mediados de 2022, había 2.560 fármacos diferentes comercializados.* Dado que un mismo fármaco puede ser comercializado en formas diferentes (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, inyectables, pomada, loción), y por más de una compañía, el número total de marcas y medicamentos genéricos era mucho más elevado, de 15.176, y el número de presentaciones era de 32.793.

Desde los años sesenta, las maneras como los fármacos son descubiertos, desarrollados, comercializados, regulados por las autoridades sanitarias, prescritos y consumidos también han cambiado profundamente, como veremos en los próximos capítulos. En 1980 el mercado farmacéutico mundial (en ingresos de las compañías) fue de 25.000 millones de dólares. En 1990 ya era de 80.000 millones, en 2001 de 390.000 millones, y en 2010 de 888.000. En 2022 fue de 1.482.000 millones de dólares, más de un millón de millones, es decir, 1,482 billones.^{5,6}

LAS PRIORIDADES DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

La explosión farmacológica de los años sesenta del siglo pasado, que dio lugar a miles de nuevos medicamentos, ha contribuido a

* El fármaco es la entidad molecular capaz de modificar alguna función fisiológica o proceso patológico. Los fármacos son nombrados por su denominación común internacional (DCI), conocida también como nombre genérico. Amoxicilina, paracetamol y omeprazol son ejemplos de nombres genéricos de fármacos. La DCI es un nombre único mundialmente reconocido y pertenece al dominio público. La DCI de los fármacos permite identificarlos en las bases de datos de bibliografía científica.

crear la ilusión de que hay un remedio específico para cada enfermedad, que la terapéutica farmacológica puede modificar cada una de las posibles alteraciones que podamos sufrir, de manera que uno u otro fármaco habrá que nos reparará esta alteración y nos curará. Que los medicamentos son balas mágicas que introducimos en nuestro cuerpo y reparan lo que esté averiado. Un triunfalismo, como veremos, injustificado.

Los conocimientos médicos, sobre todo los que son técnicamente más sofisticados, contribuyen de alguna manera a crear la ilusión de que sabemos perfectamente cómo funciona nuestro cuerpo, y cómo enferma. La ilusión biológica y científicista nos puede hacer creer que las ciencias médicas «lo saben todo y lo pueden resolver todo». La realidad es que solo tenemos informaciones parciales, las cuales, por ser parciales, están mal integradas entre ellas para dar lugar a un conocimiento de amplio alcance. El método científico plantea preguntas, y, si hay suerte, encuentra respuestas. Pero invariablemente las respuestas generan nuevas preguntas, y el conocimiento adquirido es nuevamente parcial.

Desde los tiempos de Hipócrates, hace más de 2.400 años, los conocimientos médicos han avanzado enormemente. Pero solo basta leer un poco de historia de la ciencia y de la medicina para darse cuenta de que la ciencia y la medicina no solo no lo saben todo de la salud y la enfermedad, sino que no tienen ni idea del alcance de lo que no saben. Los conocimientos científicos médicos son limitados, no son «toda la verdad», porque solo tenemos una comprensión parcial de nuestra fisiología y de los procesos que nos mantienen en buena salud o nos convierten en enfermos.

No obstante, a pesar de la ignorancia pretérita y actual, históricamente, en cada cultura la ideología dominante ha dado lugar a diferentes «dogmas» médicos. Hasta el siglo xx las sangrías con sanguijuelas eran practicadas de manera general a quien tuviera recursos para ser visitado por un médico, e incluso eran un marcador de «buen tratamiento»; se empleaban para estados tan diversos como el escorbuto, la viruela, la locura, la fiebre o el

dolor del parto. Ahora esto nos parece absurdo. A comienzos del siglo xx, la compañía Bayer vendía cantidades abundantes de jarabe de heroína sin necesidad de receta médica, para personas con bronquitis y niños con asma, entre otras; ahora esto nos parece una temeridad. Hace unos años, corríamos a buscar un antibiótico ante cualquier dolor de garganta, que es generalmente causado por virus; hoy sabemos que esto es absurdo y además contraproducente. En nuestros días uno no está seguro de su estado de salud si no se hace mirar el colesterol; dentro de unos años a nuestros descendientes esto les parecerá absurdo.

Por otra parte, los campos de interés prioritario de la investigación médica probablemente no son los que tengan más interés para salir de nuestra ignorancia. Por ejemplo, en los últimos 60 años se han descrito procesos fisiológicos y patológicos a nivel subcelular, bioquímico y molecular, se ha conseguido conocer el genoma humano, se han descrito decenas de neurotransmisores y sus receptores en el sistema nervioso. Pero solo en los últimos años se ha comenzado a prestar atención a un campo que puede ser tanto o más importante que los anteriores: el microbioma, el ecosistema que llevamos en nuestro cuerpo.

Desde que nacemos, en nuestro cuerpo hay centenares de especies de virus, bacterias, hongos y protozoos que interactúan entre ellos y también con nuestras células. En peso, tenemos más masa microbiana que materia gris. Aunque esto no es nuevo, tenemos que reconocer que lo ignoramos casi todo sobre la manera como estas células no humanas actúan de barrera ante intrusos, entrenan nuestro sistema inmunitario, nos ayudan a digerir ciertos alimentos, interactúan con nuestro sistema nervioso e influyen sobre nuestro estado de ánimo y nuestro comportamiento, así como sobre nuestra susceptibilidad al cáncer, las enfermedades autoinmunitarias y otras. Ignoramos hasta qué punto estos gérmenes son fundamentales para nuestra existencia. Y no obstante, la idea de que no solo convivimos con estos gérmenes, sino que de ellos dependen nuestros mecanismos vitales, es sus-

ceptible de modificar nuestra visión y nuestras preguntas sobre la frontera entre salud y enfermedad.⁷

Por ejemplo, las personas que conviven bajo el mismo techo no solo comparten la nevera, también comparten los mismos microbios que les colonizan el cuerpo. Cuanto más larga es la cohabitación, más similares se tornan los microbiomas. El recién nacido adquiere su primer cargamento de gérmenes de la madre, y a partir de la edad de cuatro años también del padre. La microbiota de los hijos que se van de casa se va diferenciando con el tiempo de la de sus familiares de origen. La aparición de cáncer, diabetes y otras enfermedades está condicionada por la microbiota, de manera que estas observaciones podrían explicar, por lo menos en parte, la «predisposición familiar» a sufrir ciertas enfermedades, una predisposición que no sería únicamente genética.⁸

La investigación médica biológica está en gran parte determinada por las prioridades económicas de quien la promueve. Toda investigación comienza con una o varias preguntas. Las preguntas las plantea el promotor, es decir, quien paga, ya sea un organismo público o una compañía privada. En el mundo, el principal inversor en investigación médica es la industria farmacéutica. La industria es, por lo tanto, quien inspira las preguntas de la investigación que promueve.

Esto se traduce en que el interés se centra en el fármaco, más que en el paciente. Por ejemplo, la mayoría de los ensayos clínicos pretenden determinar si un fármaco es mejor que otro, o mejor que placebo. Casi nunca se preguntan cuáles son las personas que responderán favorablemente, las que no responderán en absoluto, y las que responderán de manera desfavorable.

Análogamente, es infrecuente que el objetivo de un estudio sobre un producto sanitario sea examinar la calidad de vida y la supervivencia de las personas que participan en él; generalmente lo que se estudia es la supervivencia o vida útil del producto, ya sea una prótesis ortopédica, un *stent* para el tratamiento de la cardiopatía isquémica o un dispositivo intrauterino.

La investigación clínica y epidemiológica puede estar orientada al paciente u orientada a los medicamentos y tecnologías. Desafortunadamente, predomina cada día más la que es orientada a las tecnologías y a menudo olvida que el centro de la atención médica es el paciente. La no neutralidad de la ciencia radica en primer lugar en las preguntas que se plantean y en la manera de formularlas.

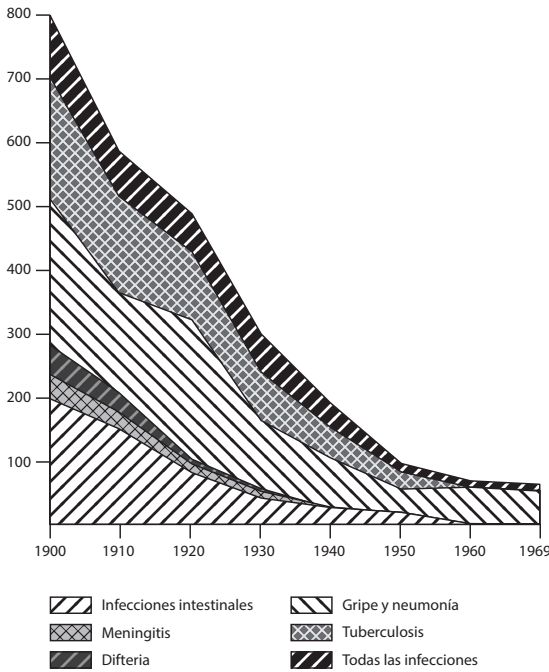
La ciencia tiene dueños. Las prioridades de la investigación no coinciden con las necesidades de la salud. Las necesidades del mercado no son las mismas que las de la salud pública. Se invierte en los campos que pueden dar beneficios. Para empezar, se invierte en los problemas de salud —reales, exagerados o simplemente inventados— del mundo rico, y se desatiende la investigación en las enfermedades de los pobres; los que no pueden pagar no están en el mercado, y por lo tanto no cuentan. Y se invierte más en medicamentos para tratamientos largos, a menudo para toda la vida de la persona que los recibe, como veremos en los capítulos siguientes.

MEDICAMENTOS Y SALUD PÚBLICA

Y una segunda reflexión: la perspectiva meramente biológica crea una percepción social sesgada del papel de la ciencia médica como determinante de salud y de enfermedad. Conviene recordar que nuestra salud depende sobre todo de las relaciones sociales, la alimentación, la vivienda, el medio ambiente y el clima, la exposición a tóxicos alimentarios o ambientales, etc. La biomedicina puede explicar algunos de sus mecanismos y nos puede ofrecer soluciones parciales, pero los principales determinantes de nuestra salud no son estrictamente médicos.

Por ejemplo, en EEUU las muertes por enfermedades infecciosas habían disminuido desde unas 800 por 100.000 habitantes en 1900 a menos de 100 a finales de los años cuarenta, ya *antes* de que aparecieran los primeros antibióticos. Siguieron disminuyen-

do, aunque a un ritmo más lento, después de 1950, cuando ya se disponía de antibióticos efectivos para su tratamiento.



Descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas en EEUU entre 1900 y 1969.

Esto no significa que los antibióticos no puedan curar infecciones. Lo que nos recuerda la gráfica de la figura es simplemente que la mejora de la potabilización de las aguas, la alimentación, la vivienda, las condiciones laborales, la educación y otras son los principales determinantes de la salud y la enfermedad.⁹

La medicina cura en muy raras ocasiones. Sabe —parcialmente— cómo modificar la fisiología, disminuir la inflamación y extraer tejidos. Los medicamentos modernos pueden aliviar el sufrimiento, el dolor y muchos otros síntomas. Pueden curar la mayoría de las infecciones y pueden ofrecer una vida plena a personas con determinados estados de déficit de una hormona

como la diabetes, otras enfermedades endocrinas o las enfermedades debidas al déficit de alguna vitamina. Pero muy a menudo no nos garantizan la restitución íntegra de la salud. El principal papel de la medicina no es vencer la enfermedad, sino aliviar el sufrimiento, limitar el mal y aplanar el viaje del ser humano hacia la muerte.