



SILLÓN  
Nº  
18



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:  
DE LA RAIZ A LA RAMAS**

DISCURSO DE INGRESO

Pronunciado por el académico Electo

**ILTRMO. SR. D. MANUEL GARCÍA MORILLAS**

CONTESTACIÓN

del Académico Numerario

**EXMO. SR. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ**

21 de septiembre



GRANADA, 2007

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:  
DE LA RAIZ A LA RAMAS**

DISCURSO DE INGRESO  
Pronunciado por el académico Electo  
**ILTMO. SR. D. MANUEL GARCÍA MORILLAS**

CONTESTACIÓN  
del Académico Numerario

**EXMO. SR. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ**

21 de septiembre



GRANADA, 2007

Exma. Sra. Presidenta de la Real Academia de Medicina de Granada

Exmo. Sr. Presidente del Instituto de Academias de Andalucía

Ilmos. Sres. Académicos

Exmas. e Ilmas. Autoridades

Sras., Sres.

Queridos amigos:

Me presento ante Vds. orgulloso y, a la vez, abrumado por el honor que me otorgáis aceptándome a vuestro lado en esta sabia y docta Corporación que es La Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada.

Vengo a sustituir un eslabón de esta cadena de oro formada por los académicos en el devenir de su historia. Pero, señores, no siempre es posible la perfecta sustitución; en el caso presente, la

escasez del precioso metal obliga a sustituir con un metal más pobre el eslabón que desapareció.

¡Que un milagro de la alquimia, si es posible encontrar la piedra filosofal, permita que este nuevo eslabón que hoy viene a esta cadena, se haga digno de su antecesor y de vosotros!

Para ello, es posible que falle la capacidad, pero no la pasión ni la voluntad, os lo aseguro. Voluntad para el esfuerzo, voluntad para el sacrificio y voluntad para la perseverancia en las tareas que me encomendéis, porque estoy convencido de que el hombre se mide en unidades de voluntad,... es lo que me inculcaron mis padres y mis maestros.

En este momento solemne, tan gratificante y, a la vez, comprometido, quiero expresar públicamente mi gratitud a los tres Académicos que avalaron mi candidatura: los Exmos e Ilmos Sres. D. Gonzalo Piédrola de Angulo, D. Raimundo Carlos García y D. Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón (hoy, desgraciadamente, ausente); agradecimiento que deseo hacer llegar también a todos y cada uno de los Académicos, porque creyeron en mí a pesar de mis escasos méritos, considerados por vosotros con tanta benevolencia.

Asimismo, quiero expresar mi reconocimiento al Exmo. Sr. D. Antonio Campos, Vicepresidente de esta Real Academia, por el honor que me otorga al dignarse responder al que va a ser mi discurso de ingreso. Con el Profesor Campos, tuve el privilegio de colaborar, siempre bajo su dirección, en las tareas de gobierno

de nuestra Facultad de Medicina. Les aseguro que aprendí mucho de su diligencia, perspicacia y sabios consejos. Su gesto de hoy contribuye a reforzar más, si cabe, mi afecto y admiración hacia su persona.

Dice Paulo Coelho que “es justamente la posibilidad de realizar un sueño lo que hace que la vida sea interesante”.

Pues bien, no tengo ningún pudor en reconocer aquí, ante Vds., que hoy se está realizando para mí un sueño a cuya consecución han contribuido multitud de elementos ajenos, casi todos, a mi valía personal.

Yo tuve la fortuna de nacer en el seno de una maravillosa familia de pueblo, numerosa y sencilla, con limitados recursos materiales, pero con ilusión sin límite en mis padres para que sus hijos (mis hermanos y yo, seis en total), recibiéramos la mejor educación posible, aún a costa de privaciones.

Ellos me enseñaron, con su ejemplo, el valor del cumplimiento del deber, del esfuerzo personal y la austeridad

En la Escuela Primaria, disfruté de un extraordinario maestro a cuya memoria quiero rendir tributo de cariño y admiración pues, generosamente, no sólo me enseñó, también me ilusionó en el afán de saber más.

Luego vine al Instituto “Padre Suárez” y, como alumno oficial, a lo largo de los siete años que duraba la Enseñanza Secundaria,

pude comprobar el sentido del esfuerzo como único camino honesto para llegar a una meta. Tampoco supuso ningún mérito por mi parte, dado que el equipo de Profesores que allí había era, por su categoría profesional y humana, un referente que, con su ejemplo, invitaban a la reflexión y al estudio. A ellos debo mi vocación por la Medicina, surgida de la mano de dos magníficos profesores de Ciencias Naturales y Biología, los Profesores Mascaró y Sañudo. Humanistas de la categoría de Emilio Orozco, Domínguez Ortiz o Martín Recuerda.

Y llego así, sin dudas ni titubeos, y con una maleta repleta de ilusiones, a nuestra Facultad de Medicina. Aquí pude gozar del magisterio impecable de un magnífico Claustro de Profesores a los que, al principio admiré y, con el paso de los años, se convirtieron en entrañables; tal fue el caso de los Profesores: Soler, Osorio, Ciges, Salvatierra, Galdó, Carreras, Don Arsacio,...y podríamos seguir, pero quiero resaltar a Don Emilio Muñoz (Profesor y Maestro) que cautivaba con sus lecciones y con sus ademanes. Sin duda alguna, él me indujo a optar por una plaza de Médico-Residente-Interno en el Servicio de Terapéutica Clínica, convocada por vez primera el curso 1970-71.

En esta situación, tuve la suerte de conocerlo más de cerca y recibir sus enseñanzas de Farmacología, de Medicina Clínica y, sobre todo, de saber estar.

Sería injusto no recodar aquí al Profesor D. Antonio Mundo Salvador, prematuramente desaparecido.

Antonio Mundo fue un magnífico farmacólogo, un profesor brillante, con una vasta cultura, de una gran sensibilidad y, sobre todo, un hombre bueno. Me dirigió la Tesis Doctoral y, aunque su presencia entre nosotros fue corta, dejó una huella muy profunda en esta Facultad y en mi recuerdo.

Mi vocación inicial por la Medicina Clínica me llevó a obtener, por concurso, una plaza de Medicina Interna en el Dpto. del mismo nombre, dirigido por el Prof. Carlos Juárez en el Hospital Carlos Haya de Málaga. De él, del Dr. Juárez, aprendí toda la medicina que fui capaz de aprender en ese Servicio.

Pero mi paso por Málaga fue determinante para mi ulterior trayectoria profesional, pues allí me encontré con el Profesor Sánchez de la Cuesta, que me distinguió con su amistad. Él fue quien estimuló de nuevo mi vocación farmacológica y, paradójicamente, me volví a Granada al lado de Antonio Mundo, Emilio Puche, José Luis García Puche, Don Roberto, Juan Luis del Árbol, Juan Torrededia, Cruz, Puri, Maribel, y Aureliano entre otros.

Como pueden ver, no era gratuita mi afirmación de hombre afortunado, pues han sido numerosas las personas buenas para compartir el camino.

Sin embargo, nada habría sido igual si no me hubiera encontrado con M<sup>a</sup> Dolores, mi mujer. Ella ilumina mi vida desde hace treintatres años y, juntos, hemos construido nuestro mejor patrimonio, que son nuestros hijos: Manuel, María y Rafael.

Por si no fuera suficientemente grande el respeto que me inspira la Real Academia, vengo, nada menos que al Sillón N° 18 ocupado, sucesivamente, desde su creación en 1886, por cuatro gigantes de la Medicina española: los Exmos. e Ilmos. Sres. D. Jesús Rus Cabello, D. José Martín Barrales, D. Emilio Muñoz Fernández y D. Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón.

Ciñéndonos a los dos últimos, creo que la figura de D. Emilio Muñoz tiene un relieve, en nuestro entorno, que no precisa ser recordada de manera expresa, pues todas las Instituciones Académicas y Sanitarias de Granada están impregnadas de Don Emilio: Catedrático brillante, Decano de la Facultad de Medicina, Rector de la Universidad de Granada, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Granada, Director del Hospital Clínico.

Ingresó en esta Real Academia el día 14 de Mayo de 1944 con el Discurso "Orientaciones actuales de la quimioterapia del cáncer". En ella permaneció hasta su fallecimiento, el día 4 de Enero de 1986.

Le sucede D. Felipe Sánchez de la Cuesta, que ingresa el día 13 de Enero de 1990 con un documentadísimo discurso titulado "Fármacos y Embarazo"; tuvo lugar en la ciudad de Málaga utilizando, como "sede itinerante" de esta Real Academia, el Palacio Arzobispal cedido, para la ocasión, por la Autoridad Eclesiástica.

Fue contestado por el Ilmo. Sr. D. Antonio Martínez Valverde, y era Presidente de esta Real Corporación el Exmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola de Angulo.

El Prof. Sánchez de la Cuesta ha dejado una huella muy profunda en los foros académicos y científicos de nuestro tiempo. Desde muy joven, cuando apenas tenía 31 años, dirigió la recién creada Facultad de Medicina de Málaga consiguiendo, en tiempo récord, el magnífico edificio en que se asienta. Con la misma eficiencia, impulsó la creación y construcción del Hospital Clínico (único conseguido entre todas las Facultades de Medicina surgidas al final de la década de los sesenta). Fue, además, Vice-Rector de la Universidad de Málaga.

En el ámbito nacional, ha desempeñado cargos de responsabilidad en el campo sanitario: Presidente de la Comisión Nacional para el uso Racional del Medicamento, Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Ha presidido la Sociedad Española de Farmacología..., y podríamos seguir. Lo importante, a mi juicio, no es el hecho de que haya ocupado cargos, sino el cómo los ha desempeñado. Puedo asegurarles a Vds. que en todos ellos ha dejado un buen recuerdo por su saber hacer, por su entusiasmo y, sobre todo, por su eficacia, que le valió numerosos y merecidos reconocimientos.

Además de un buen gestor, fue un magnífico investigador y docente, como lo prueba la sólida Escuela de Farmacología que ha sabido crear y desarrollar en la Universidad de Málaga.

Fue un académico ejemplar, por su constante disponibilidad, a pesar de sus múltiples responsabilidades; acudía a las convocatorias, elaboraba impecablemente los informes que se le encomendaban;

aportaba opiniones, siempre acertadas; pero aportaba, además, sosiego y cordialidad con su presencia.

Era un hombre sagaz, chispeante en la conversación; poseía una cultura enciclopédica además de una gran vocación de bibliófilo, que consiguió reunir una espléndida biblioteca con fondos de considerable valor histórico y que guarda, desde incunables hasta las publicaciones de nuestros días abarcando, además, casi todas las áreas del saber.

Ejerció de modo constante esa manera de ser y vivir que los españoles tradicionales llamamos “un caballero”. Un caballero en el sentido del honor, de la lealtad, de la disciplina sin concesiones pero, sobre todo, amigo de oro de ley para sus amigos.

Ahora, que desgraciadamente ya no podemos herir su modestia, podemos decir con orgullo que tuvimos por amigo y académico a un gran señor. En los foros farmacológicos, en los cuales tuvo siempre un papel relevante, era conocido como “el Señor de la Farmacología”, dicho siempre con respeto y con cariño.

En Enero de 2001 pronunció la Lección Inaugural del curso, ilustrándonos con una documentadísima y, a la vez, amena exposición del panorama farmacoeconómico de la asistencia sanitaria en España.

Fiel a sus convicciones, siempre animó a sus discípulos para concurrir a los premios que, anualmente, convoca y otorga esta

Real Academia nombrando Académicos Correspondientes a los ganadores. De ello da fe el hecho de que cuatro de sus discípulos más aventajados, los Doctores Bellido, De la Cruz, Pavía y García son, precisamente, Académicos Correspondientes.

Desafortunadamente, este ilustre Académico ocupa ya un lugar destacado en el pasado glorioso de esta Real Academia, pero yo quiero ver este “pasado” como lo ve Felicité de Lamennais: “*El pasado es una especie de lámpara puesta a la entrada del porvenir para disipar una parte de las tinieblas que lo envuelven*”...y lo veo así, porque estoy seguro de que, en su ejemplo, encontraremos siempre una respuesta oportuna a muchos de los enigmas y tinieblas que nos depara el porvenir.

A medida que el tiempo pase se irá agigantando, estoy seguro, la figura de este Académico ejemplar que, con su partida, nos deja un enorme vacío imposible de llenar.

Comprenderán ahora mejor mi invocación al “alquimista”.

*“Solamente cuando pueda decir que soy capaz de vacunar con seguridad un número cualquiera de perros rabiosos, será cuando osaré pasar al hombre. Y todavía mi mano temblará, porque lo que es posible en el perro, puede no serlo en el hombre”*

(PASTEUR)

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:  
DE LA RAIZ A LA RAMAS**

DISCURSO DE INGRESO

Pronunciado por el académico Electo

**ILTMO. SR. D. MANUEL GARCÍA MORILLAS**

La FARMACOLOGÍA, como ciencia que se ocupa de los efectos de los fármacos, es una ciencia relativamente moderna pero, como hija de la TERAPÉUTICA, sus orígenes son tan antiguos como la humanidad misma, hasta el punto que podemos distinguir, en su evolución, diferentes estadios que, aunque en el tiempo van imbricándose unos con otros, con una finalidad didáctica, acostumbramos a dividirla en cinco períodos: **instintivo, teúrgico, dogmático, empírico y experimental** reflejando, cada uno de ellos, el grado de civilización que respectivamente presidieron.

Probablemente, en los albores prehistóricos de la medicina, tendrían lugar, tanto en los animales como en el hombre primitivo, multitud de actos puramente **instintivos** que conducirían de alguna manera a la curación o alivio de sus males.

Schmid, en su tesis “Diss, de brutis hominum doctoribus”, (Leipzig, 1684) pretendió maliciosamente que las bestias habrían sido los primeros doctores en medicina. Así el hipopótamo, animal pletórico y congestivo, nos enseñaría la práctica de la sangría cuando se rasga la piel y una vena de las extremidades;

posteriormente conseguirá la hemostasia revolcándose en el suelo con polvo abundante. Y así, podríamos enumerar multitud de ejemplos de conducta puramente instintiva, de fácil apreciación en los animales y que, sin duda alguna, es semejante a la que practica el hombre en nuestros días. Tal es el caso del enfermo anginoso que, ante una crisis de isquemia, permanece inmóvil, para evitar trabajo a su corazón claudicante.

Posteriormente, la Terapéutica atraviesa un período **teúrgico** regido por la influencia de las divinidades vinculadas, unas veces a objetos materiales (fetichismo, magia, astrología, cábala, etc.), otras, a entes espiritualizados que conducen a prácticas diversas, tales como los exorcismos, las peregrinaciones y el recurso supremo a la oración.

Sólo en la astrología se encuentra una conexión entre los entes astrales y los componentes de la Tierra. Así, el dios Marte que gobernaba las partes genitales y la sangre de los vivientes, desde su planeta actuaría sobre el hierro de la Tierra, especialmente el martes y curaría a los anémicos.

En nuestros días, aún tiene vigencia la expresión “*terapéutica marcial*” que alude al empleo de los ferruginosos.

En este contexto, cada astro, cada día de la semana, cada metal, cada zona orgánica, estarían dispuestos para su combinación en Medicina.

Con la observación por el hombre, de que ciertas plantas poseían propiedades medicinales y que, sometidas a preparaciones

farmacéuticas rudimentarias, eran más manejables y provechosas, surge el **Período Empírico** de la Terapéutica, en el que se usa un remedio por el hecho de que “*servía*”, sin conocerse el mecanismo o razón por la cual servía, y que era transmitido de unas a otras generaciones por tradición oral.

Los documentos más antiguos con referencias a la terapéutica con fármacos los encontramos en las tablillas sumerias de Nippur y en las cuneiformes de Asur en las civilizaciones sumeria y asiria, en los papiros egipcios de Ebers y Smith, en los textos de la India Antigua como los védicos y los de la medicina ayurvédica, los textos chinos de Shen Nung Pen-Ts’ao y el Mei-King, el Pon-Cho coreano, el Avesta persa y el Chilam Balam maya (1).

Mención especial merece la obra completa de Medicina de Hermes “trismegistus” (tres veces grande) que, según Houdart, escribió 42 volúmenes constituyentes de la colección hermética que poseyeron y conservaron reservadamente sus discípulos, los Pastóforos, sacerdotes de Egipto. Los seis últimos libros de la colección los dedicó a la Medicina y, uno de ellos, a los medicamentos.

Hay autores que defienden que el Papiro de Ebers (1500 a.c.), donde se describen 700 remedios terapéuticos diferentes, es el manual de terapéutica más antiguo que se conoce. Varios egiptólogos suponen que es un trozo del Libro Sagrado de Hermes, pero no ha podido ser aún demostrado.

La civilización griega permitió el establecimiento de una estructura doctrinal que, tras ser adoptada por el Imperio Romano,

circularía durante toda la Edad Media, prácticamente sin modificar, hasta el Renacimiento. Dentro de la terapéutica, la aportación griega no fue desdeñable. La referencia al término fármaco (pharmakon) como remedio terapéutico se encuentra, por primera vez, en la obra “*Los trabajos y los días de Hesíodo*”, pero alejado ya de la idea mágica con que se le asociaba en épocas anteriores. Estas características son definitivamente confirmadas por Hipócrates en su obra *Corpus Hipocráticum* (2).

La medicina hipocrática considera que la salud, la enfermedad y la curación se deben a causas naturales que pueden ser conocidas y que se separan del concepto religioso anterior. En el proceso de la curación interviene no sólo el médico sino, sobre todo, la naturaleza (*vis medicatrix naturae*).

“El fármaco actúa por lo que por naturaleza es”, enseñaron los médicos hipocráticos. Y puesto que la naturaleza del fármaco se expresa primariamente en su constitución molecular, de ésta dependerá la especificidad de su acción curativa, decimos los médicos actuales. Lo que demuestra que, puesta al día, la lección de los griegos sigue vigente (3).

También consideran, como un principio terapéutico básico, el no hacer daño (*primum non nocere*). La humildad de estos médicos, y sus principios deontológicos, hicieron que alcanzaran gran prestigio. Un ejemplo de esta actitud se encuentra en el caso de asistencia a incurables donde, los hipocráticos, prohibían cualquier acción, ya que la consideraban un engaño al enfermo, a la naturaleza y a la propia profesión. Esta idea naturalista persistirá durante el “galenismo” e, incluso, hasta el Renacimiento (4).

Los griegos utilizaron un importante número de principios, cerca de 250 plantas y un reducido número de minerales. Pero, pese a su aparente racionalidad, la medicina griega seguía aún imbuída, de forma inconsciente, de los caracteres míticos presentes en su sociedad aunque, durante el período helenístico, se inicia una actitud más racionalista y científica, en la que el médico se separa del filósofo especulativo.

Destaca aquí la aparición de la denominada Escuela Empírica, en contraposición a la Dogmática.

Los empíricos, que se desarrollan en Alejandría, se basan en tres reglas: la *observación* que termina en experiencia, la *opinión* y la *deducción analógica* de los casos similares (5).

En la época hipocrática, los propios médicos preparaban los remedios; más tarde aparecerán los preparadores de fármacos y vendedores, especialmente desde Alejandría. Son los antecesores de los boticarios clásicos (4).

En el mundo romano, destaca la gran obra de Pedacio Dioscórides de Anazarbeo, un médico alejandrino que sirvió en las legiones romanas y que escribió la *Hylikia* o *Materia Médica*, aparecida sobre el año 77 ó 78 d. C., obra traducida al castellano con el título “*Acerca de la Materia Medicinal y los Venenos Mortíferos*”, por Andrés Laguna y editada en Salamanca en 1555.

Esta obra consta de cinco libros en los que se recoge un gran número de sustancias, en total 500 remedios vegetales, 35 animales y 90 minerales. Una de las características más llamativas de la

obra es la práctica ausencia de elementos mágicos, que contrasta con todos los escritos previos.

Dioscórides siguió un orden idéntico para la exposición de cada uno de los elementos, definiendo la terminología y sinonimia, describiendo los aspectos botánicos y delimitando las aplicaciones terapéuticas.

La influencia de Dioscórides en sus contemporáneos fue muy importante y, durante mucho tiempo, fue obra de consulta en todo lo relativo a la farmacognosia.

Sin embargo, la figura más destacada de todo este período, es Galeno de Pérgamo (129-199 d.C.), autor de una obra sistemática sobre los saberes médicos de la época.

Hasta tiempo reciente, la terapéutica fue el aspecto menos conocido de su obra, recordándose con mayor énfasis su abuso de la polifarmacia (6). Introdujo el concepto de fármaco y de sus acciones. Su aportación a la creación de una farmacología racional merece destacarse a pesar de todas las limitaciones inherentes a la época.

La principal obra galénica dedicada a la terapéutica es, sin lugar a duda, "Sobre el método de medicar" (De método medendi), llamada también *Megatechne*, traducida por los medievalistas como *Ars Magna* o *Gran Arte de Curar*. En ella Galeno define el fármaco como aquéllo que produce una alteración en el organismo, distinguiéndolo claramente del alimento, superando así la obra hipocrática en la que tales diferencias eran confusas. Con Galeno,

el fármaco alcanza la categoría de principio esencialmente terapéutico.

Sugiere asimismo el concepto, tan caro a la farmacología moderna, de la relación dosis-respuesta, al establecer una evaluación de la intensidad de la acción medicamentosa en cuatro grados, desde la imperceptible (primer grado) a la destructora (cuarto grado). Para ello, establece un método complejo en orden a definir la utilización de los fármacos determinando sus características, su preparación, su dosificación y la duración del tratamiento.

Estaríamos ante el precursor de lo que ahora ha venido a llamarse *el uso racional del medicamento*.

Para Galeno, el médico sólo lo era plenamente cuando intentaba sanar al enfermo o, al menos, aliviar su enfermedad (5).

En cuanto a "doctrina", sigue fielmente las teorías humorales de Hipócrates, así como sus preceptos de *primum non nocere*. La terapia es sintomática, buscando contrarrestar el síntoma, no la causa que lo origina. Sigue el principio de *contraria curantur*, es decir, emplea medicamentos que generan efectos contrarios a los síntomas de las enfermedades. Su visión humoralista le movió a desarrollar todo tipo de terapias evacuantes, como purgantes, vomitivos, sangrías o ventosas. Estas prácticas permanecieron, como patrones, hasta muchos siglos después.

Además del concepto, ya mencionado, de los grados (del primero al cuarto) introdujo la clasificación de *calientes, fríos,*

*secos y húmedos* (virtudes primarias); por ejemplo, el opio es frío en cuarto grado.

Fue uno de los inductores de la polifarmacia, llegando a componer mezclas de 60 sustancias, como la tríaca magna que contenía, entre otras, el opio.

Estos aspectos negativos de su obra han persistido a lo largo de la historia (3, 6).

En la terapéutica galénica existe, además, una clara diferencia entre los alimentos, que ayudan a conservar la salud, los fármacos, que la restituyen, y los venenos, que producen la enfermedad. Esta división está en íntima relación con el origen de los remedios y con la preferencia por las plantas medicinales. Así, los provenientes de animales actúan más como alimentos que como fármacos, dada su similitud con el hombre. En cambio, los minerales se encuentran tan lejos que actúan, en general, como venenos.

El estudio detallado de cada uno de los principios naturales activos es, en Galeno, un objetivo importante que constituye la denominada Materia Médica.

Tras el conocimiento descriptivo de los productos naturales, la doctrina galénica considera indispensable discernir lo que se denomina “effectus” de cada uno, así como su “operatio” o mecanismo de acción. Esto constituye, a mi juicio, el objetivo primordial de la farmacología experimental actual aunque, evidentemente, en otro contexto.

Respecto a la Terapéutica, Galeno sienta las bases de ésta al introducir el concepto de *indicación terapéutica correcta* (hendieseis), basándose en cuatro consideraciones: la índole del proceso morbo, la naturaleza del órgano en que asienta la enfermedad, la constitución biológica individual del enfermo y la indicación terapéutica de las acciones (5).

Respecto al fármaco, debían tenerse en cuenta cinco condiciones: cantidad y cualidad adecuadas, tiempo oportuno (kairós), modo de administración idóneo y selección del producto bueno respecto del malo.

No se olvida tampoco de las técnicas de fabricación de medicamentos o Farmacia.

Con Galeno, pues, se delimitan los tres grandes capítulos de la teoría y práctica del tratamiento en la medicina antigua y medieval: Materia Médica, Farmacología con su Terapéutica y Farmacia.

Pese a los numerosos ataques que ha recibido la obra galénica, existen evidencias más que suficientes para aceptar que Galeno sugirió el entramado intelectual que más tarde daría el rango de Ciencia a la Farmacología (6), dado que en Galeno y sus seguidores, el conocimiento científico de los medicamentos se realiza en sucesivas etapas: análisis de las complejiones (propiedades) de los medicamentos, definición de las virtudes (principios activos) y estudio de las operaciones (mecanismos de acción).

El galenismo consideró, asimismo, la diferencia entre las “virtudes primarias” de los medicamentos, como calor, humedad y sequedad y las “virtudes secundarias o específicas” como la emética, analgésica, laxante, etc. Estas últimas sólo son conocidas por la experiencia y, por tanto, mal asimiladas desde el punto de vista conceptual. Por ello, la farmacología antigua fue siempre incapaz de elaborar una doctrina adecuada respecto a estas “virtudes secundarias”.

De hecho, para Gracia (7), la farmacología moderna sólo aparece cuando los médicos empiezan a dar primacía a estas “virtudes específicas”.

Respecto a las “operaciones” o mecanismos de acción, la doctrina galénica acepta que los fármacos actúan de varios modos, dependiendo de sus virtudes y de la complejidad del miembro enfermo. La obtención del equilibrio frente al exceso de ciertas “cualidades” sólo se logra con el uso de sustancias.

La regla de oro de la Farmacología Antigua es pues, “*contraria contrariis curantur*” (las cosas contrarias se curan entre sí).

### **La Farmacoterapia en la Edad Media.-**

Toda la medicina posterior a Galeno y hasta el Renacimiento, puede considerarse, en esencia, como una asimilación de la galénica, adaptando y conciliando la tradición.

Entre los autores más destacados de la época encontramos a Avicena (980-1037 d.C.), que fue médico en Bagdad y escribió el Canon, compuesto por cinco libros, estando el quinto dedicado a la materia médica y en el que se describen 750 drogas. Intentó condensar los conocimientos egipcios, coptos y grecorromanos (8).

La influencia posterior de su obra fue significativa.

El médico judío cordobés Maimónides (1135-1204 d.C.) escribió un tratado sobre medicamentos y venenos.

Durante este largo período, la medicina galénica no es cuestionada, y llega prácticamente inmodificada al Renacimiento.

Arnaldo de Vilanova (1235-1312 d.C.) y Ramón Llull (1232-1315 d.C.), dos profesionales que preparaban las drogas por destilación, fueron opositores a las teorías de Galeno y son, sin duda, los claros precursores de Paracelso (9).

El **Renacimiento** inicia la etapa moderna de la terapéutica. Despertó un gran interés por las obras de terapéutica referidas, casi en su totalidad, a las plantas. Destacan, en este contexto, la “Historia Plantarum” de Teofrasto y la “Materia Médica” de Dioscórides que, gracias a la aparición de la imprenta, fue objeto de repetidas reimpresiones a lo largo del siglo XVI. Asimismo, fueron profusamente consultadas obras árabes, como el “Antidotarium” de Mesué el Joven y el “Canon” de Avicena.

La Materia Médica se enriqueció notablemente con las plantas traídas por españoles y portugueses en sus viajes al continente americano. En este sentido, el estudio de la flora americana proporcionó un gran número de plantas medicinales, recogidas en las obras de Bernardino Sahún y Francisco Hernández: “Tesoro de las cosas medicales de la Nueva España”, y el herbario “Libelus de medicinalibus Indorum herbis” del médico indígena Martín de la Cruz.

Entre los remedios provenientes de América traídos por los españoles, adquirió gran notoriedad el palo santo, leño de Indias, palo de guayaco o guayacán. Se empleó en toda Europa, hasta el siglo XVIII, para el tratamiento de la sífilis. Los banqueros Fuggers, de Augsburgo, monopolizaron su importación como recompensa recibida por el apoyo (económico y político) que prestaron a Carlos V (10).

Otros fármacos importantes del Nuevo Mundo fueron la ipecacuana y la quina, difundida ésta por los jesuitas, lo que le valió el nombre de “*pols jesuitarum*” y el consiguiente rechazo de los protestantes que se negaban a utilizar una sustancia introducida por los jesuitas y la curia romana.

Los viajes de los portugueses hacia Oriente permitieron la introducción del ruibarbo y el jengibre (11).

Una de las mejores materias médicas americanas se debe a Monardes, que publicó en Sevilla (1569-1571) su “Libro que trata de todas las cosas que traen de nuestras Indias Occidentales”.

La aportación de un gran número de principios activos generó la necesidad de uniformar la preparación de recetas similares, a fin de poder predecir el efecto de una determinada dosificación, reconociéndose así la relación entre dosis y respuesta (12) ya sugerida en la doctrina galénica.

La primera farmacopea de la que se tiene conocimiento fue el *Recetario dei Dottori Dell'Arte*, aparecida en Florencia en 1498, aunque hay quien defiende, como primera, el *Dispensatorium* de Valerius Cordes, publicada en Nuremberg en 1546.

La primera española fue la *Concordia Apothecariorum Barcinonensis* impresa en Barcelona en 1511 y utilizada oficialmente en el Reino de Aragón (13). Otras farmacopeas más tardías aparecieron en Basilea (1561), Ausburgo (1564) y Londres (1618). Hay que esperar hasta el siglo XVIII para la publicación de la *Pharmacopeia Matritensis* de 1739 (13).

La doctrina galénica, que había persistido prácticamente inalterada hasta el siglo XVI, empieza a ser seriamente cuestionada por Philipus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, más conocido como Paracelso (1493-1591). Su obra se entiende a la luz de su formación. Estudió medicina en Ferrara, pero también tuvo acceso a las enseñanzas de Trithemius, maestro de filosofía adepta (una especie de magia natural) y de uno de sus discípulos más destacados, Cornelius Agrippa von Nettesheim. Con ellos, Paracelso se acercó a la Alquimia. Ésta ejercería una marcada influencia en su obra.

La relación entre la alquimia y la terapéutica merece ser recordada con algún detalle. El paso a Europa de la tradición alquímica tuvo lugar a través del mundo islámico y fue difundida por Ramón Llull y Arnaldo de Vilanova. Un discípulo de este último, Johannes Hipodamus, influyó manifiestamente en la obra de Paracelso.

La alquimia y su trasfondo filosófico, la doctrina neoplatónica, hacen que los estudiosos reparen en el reino mineral.

Frente a la consideración alopática del galenismo, Paracelso aplica una visión, llamémosle homeopática por primera vez. Así, defiende que los remedios minerales y, por extensión, los venenos pueden ser asimismo agentes terapéuticos en determinadas situaciones. Su concepción de enfermedad, en la que ésta sería producida por un determinado agente externo, le permite aconsejar un remedio específico para cada una de ellas, alejándose de la *polifarmacia* galénica. Para conseguir dicha precisión, es necesario extraer las “virtudes” puras de los principios naturales, siendo necesaria la “destilación” química, tal como defendían los alquimistas Juan de Ripescissa. Para Paracelso, lo importante no es que el remedio sea vegetal o animal, sino los principios activos que oculta. Es fundamental el arte de separarlos, lo que, en definitiva, enseña la alquimia.

Todo este razonamiento, hasta cierto punto moderno, no evita que caiga en tentaciones filosóficas, como la “especificidad astral” de cada remedio y de los signos que permiten adivinar su actividad biológica.

Dentro de los logros conseguidos por Paracelso destaca el establecimiento de una correcta dosificación para las preparaciones de mercurio en el tratamiento de la sífilis, que pronto desplazaría al célebre *leño de guacayo*, después de una ardua controversia (10).

Paracelso reconoció, asimismo, las propiedades diuréticas de los mercuriales, que llegó a utilizar en el tratamiento de la “hidropesía”. Sin embargo, su elemento preferido fue el antimonio, con el que preparó pintorescas *pilulae aeternae*, así llamadas porque podían ser recuperadas íntegras y volver a ser ingeridas, llegando a ser transmitidas (y utilizadas) de generación en generación.

A Paracelso debemos, además, los primeros estudios minerales de las aguas, creando las bases de la hidro y balneoterapia. Popularizó el empleo del láudano. A todo esto, cabría añadir su contribución a la toxicología estableciendo los conceptos teóricos de “dosis sin efecto” y “dosis umbral” (9). A él debemos la famosa frase: *Todas las cosas son venenos, pues no existe nada que carezca de propiedades venenosas. Es, únicamente la dosis, lo que convierte algo en veneno.*

La provocativa obra de Paracelso no fue, en general, aceptada por los médicos de la época. Un importante frente de “galenistas”, liderado por Thomas Liebler, ataca duramente al “paracelsismo”, lo que resultó fácil por la presencia en éste de seguidores radicales que, con sus excesos, desvirtúan la obra de Paracelso. Pese a todo, sus remedios químicos, incrementados por las aportaciones de discípulos más coherentes, como Croll, Paucer y Sørensen, acaban por ser incorporados a la medicina oficial, sobre todo, después

de la publicación de la Pharmacopeia Londinensis (1618), que incorpora una parte importante de la obra Basílica Chymica de Oswald Croll.

Bien entrado el siglo XVII, otros paracelsistas, como Johan Baptist van Helmont, mejoran sensiblemente la obra de Paracelso. Van Helmont dirige la especificidad del tratamiento a la fisiopatología de la enfermedad, y no a la etiología. Rechaza todo componente mágico-filosófico de la alquimia, acercándose mucho más a la química moderna.

Un hito a destacar en la historia de la farmacología es la utilización de la digital por William Withering en 1785. Este médico inglés describe su acción beneficiosa sobre diferentes tipos de hidropesía y su toxicidad, pero no logra determinar su lugar de acción. Sin embargo, sería injusto omitir aquí sus observaciones acerca de la implicación de la digital en la función cardíaca, expresada literalmente como sigue: *La digital posee una poderosa acción sobre el movimiento del corazón en grado no observado hasta hoy por ningún otro medicamento.*

Desgraciadamente, Withering pensó que la acción primaria de la digital era su actividad diurética, idea que persistió durante los cien años siguientes, retrasando los estudios sobre la acción cardíaca de estos compuestos (14, 15, 16, 17, 18 y 19).

La terapéutica no quirúrgica del período Romántico termina con dos sucesos muy significativos, aunque de sentido contrapuesto: por una parte, el “nihilismo” terapéutico de Skoda y Dietl (20), tan elocuente como signo de la actitud del médico, exigente ante

el valor real de los remedios que entonces manejaba; por otra parte, la reciente iniciación de varios empeños científicos –los experimentos fisiofarmacológicos de Magendie, la toxicología de Orfila, el análisis químico de los alcaloides, la química fisiológica de Liebig, la aplicación de la estadística como criterio de certidumbre– que tan prometedoramente hacían esperar un saber terapéutico de verdad, fundado sobre la ciencia y no sobre el empirismo rutinario y la simple conjetura.

La medicina de la época comprendida entre 1848 y 1914 confirmará ampliamente tales esperanzas y así van a demostrarlo la farmacología científica, la síntesis química de nuevos medicamentos y la terapéutica experimental.

El camino de la farmacología científica fue iniciado por Gustav Mitscherlich (1805-1871), profesor de farmacología de Berlín desde 1844, conjugando la química con la experimentación animal de Magendie. Estudió la acción biológica de numerosos fármacos y tóxicos. Fue muy leído su *Lehrbuch der Arzneimittellehre*.

Pero el mérito de la fundación del primer Instituto de Farmacología corresponde, sin duda, a Rudolf Buchheim (1820-1879), profesor en Dopart. Las originales investigaciones que llevó a cabo en su propio domicilio le dieron prestigio suficiente para que la Universidad de Dopart le crease un verdadero instituto farmacológico junto al anatómico en 1860. Llamado a Huyesen, de nuevo tuvo que trabajar en un laboratorio doméstico.

Desde sus primeras publicaciones postuló la emancipación de la farmacología respecto de la tradicional terapéutica,

considerándola como una rama de la fisiología experimental. Esta actitud, fecunda sin duda, fue discutida, con razón, por Ehrlich.

Buchheim estudió la farmacodinámica y el destino intraorgánico de multitud de fármacos: purgantes diversos (especialmente el sulfato magnésico), yoduro potásico, antihelmínticos, cornezuelo de centeno, alcaloides midriáticos de las solanáceas, la acción del ácido fénico y el alcanfor sobre el sistema nervioso. Su *Lehrbuch der Arzneimittellehre* (1856), varias veces reeditado, constituye el primer ensayo de una presentación de la Materia Médica según las analogías químicas y farmacodinámicas entre los medicamentos.

En la misma línea que Buchheim, su coetáneo, Karl Philipp Falk (1816-1880), otro de los adelantados de la farmacología experimental, logró que la Universidad de Marburgo crease en 1867 el segundo de los Institutos farmacológicos de la historia.

Todo empezaba a concretarse para que el programa de Buchheim pudiera llegar a buen puerto.

Las brillantes investigaciones de Claude Bernard (1867) acerca de la acción tóxica del curare –exquisita localización de dicha acción sobre la placa motora de los músculos y la consecutiva parálisis de éstos- mostrarán las grandes posibilidades que ofrecen al farmacólogo los métodos de la fisiología experimental.

En este maravilloso “caldo de cultivo” surgen los dos hombres que durante la segunda mitad del siglo XIX y primera parte del XX, serán los protagonistas indiscutibles de la investigación farmacológica moderna: Binz y Schmiedeberg.

Karl Binz (1832-1912), discípulo de Virchow y de Frerichs, fundó en Bonn un Instituto de Farmacología en 1869 e investigó con sus discípulos los efectos de la quinina, el arsénico, los aceites etéreos, los compuestos halogenados y los anestésicos.

No obstante, el verdadero “monarca” de la farmacología de esta época fue Oswald Schmiedeberg (1838-1921). Este genial farmacólogo estableció las primeras bases para un conocimiento preciso de la relación entre la composición química y la acción biológica de los fármacos.

Dos conceptos presidieron el pensamiento de este gran farmacólogo: a) la mutua acción molecular entre el fármaco y los componentes idóneos de las células sobre las que actúa (preludio de la doctrina de los grupos toxóforos y haptóforos de Paul Ehrlich), y b) la consideración de un carácter más constitutivo (dependiente de la estructura de la molécula) que meramente aditivo, para explicar la definitiva actividad farmacológica de una sustancia química.

De Schmiedeberg podemos decir, con justicia, que, bien por sí mismo o a través de sus discípulos, apenas hubo una parcela de la Materia Médica a la que no llegara su renovadora investigación.

Un espléndido manual, el *Grundriss der Arzneimittellehre* y una revista, el *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, fueron el cauce impreso de su gigantesca aportación a la farmacología.

Aunque más tardíamente, la farmacología británica rayó a gran altura, gracias a las aportaciones de Thomas Lauder Brunton

(1844-1916), profesor del St. Bartholomew's Hospital y famoso por la introducción del nitrito de amilo como vasodilatador coronario en 1867.

La farmacología francesa, en los primeros lustros del siglo XX está brillantemente representada por Ernest Fourneau (1872-1949), discípulo de Willstätter en Alemania y, desde 1911, jefe de la Sección de Quimioterapia en el Instituto Pasteur.

La farmacología norteamericana nació con James Blake (1815-1893), creció con Horatio C. Wood (1841-1920), estudioso de la farmacodinamia del nitrito de amilo, la hioscina y la atropina, y alcanzó su madurez con John Jacob Abel (1857-1938) que aisló, en 1898, el principio activo de la médula suprarrenal y que denominó *epinefrina*; cristalizó la insulina y contribuyó al conocimiento de la acción biológica de la histamina.

La farmacología italiana está representada, en este período, por Luigi Scarenzio (1797-1869), fundador en Padua de un modesto laboratorio de farmacología. Le siguieron en el tiempo Ferdinando Coletti (1819-1881); Giuseppe Orosi (1816-1875); Pietro Giacosa (1853-1928); Luigi Sabbatini (1863-1928) y Pío Marfiori (nacido en 1861).

En relación con nuestra patria, es de justicia incluir en este elenco a los terapeutas españoles Vicente Asuero (1807-1873), Benito Hernando (1846-1916) y Vicente Peset (1855-1945).

Pero la verdadera investigación farmacológica será estimulada y desarrollada en España gracias a la figura de **Teófilo Hernando**

(1881-1976), discípulo de la Escuela de Schmiedeberg y digno acreedor del título de Patriarca de la farmacología española.

Tras formarse en Estrasburgo, vuelve a España con nuevas ideas sobre la enseñanza y la investigación en farmacología experimental.

En 1912 es nombrado Profesor de Terapéutica en Madrid creando, en 1928, un Departamento de Farmacología Experimental en la misma Universidad. En este tiempo, la farmacología se estudiaba en el tercer año de la Licenciatura de Medicina, dentro de lo que se llamaba Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar. Hernando ya es partidario de la separación del contenido de esta materia en dos asignaturas: Farmacología Experimental y Terapéutica General, en el tercer año, y Terapéutica Clínica en el sexto año. Dicha separación se reconoce en 1919, con la creación de una Clínica Terapéutica que incluye camas hospitalarias.

Hernando tiene, como discípulos, a los principales protagonistas de la farmacología española del siglo XX, como son: Benigno Lorenzo Velázquez, Rafael Méndez, Ramón Pérez Cirera, Francisco Guerra, Emilio Muñoz y Gabriel Sánchez de la Cuesta (21), verdaderos impulsores, estos últimos, de la Farmacología Clínica en España.

Llegado este punto, aunque parezca una digresión, me parece pertinente referir aquí la Primera Guerra Mundial, dado que, la gran conmoción sociocultural que supuso, la convierte en un referente

cronológico obligado, por las profundas transformaciones que se generaron, tanto en el ámbito social como en el filosófico, técnico, científico, etc.

Se depositaron grandes esperanzas en la FARMACOLOGÍA ... y ésta no nos defraudó, pues entramos en uno de los períodos más fecundos de la farmacoterapia con importantes aportaciones:

1921.- Nace la Farmacología Hormonal: Banting y Best administran la primera dosis de insulina al joven diabético Leonard Thompson. Este evento allana el camino en la identificación y obtención de los corticoides, estrógenos, gestágenos, contraceptivos hormonales, etc.

1935.- El hallazgo por Domagk de la primera sulfamida (la sulfamidocrisoidina), da comienzo a la Terapéutica Antiinfecciosa.

1941.- Fleming, Florey y Chain descubren, producen y aplican la penicilina, a cuyo logro contribuye, paradójicamente, la 2ª Guerra Mundial.

1943.- Waksman y su equipo descubren la estreptomina, primer remedio realmente eficaz para tratar la tuberculosis.

1942.- Nace la Quimioterapia Antineoplásica: la mecloretamina, derivada del gas mostaza (arma química empleada en la 2ª Guerra Mundial), fue ensayada en la

Clínica. A ella siguieron Numerosos derivados: clorambucilo (1953), melfalán (1955), Ciclofosfamida (1958).

1950.- La Psicofarmacología nace con la clorpromacina, el primer antipsicótico eficaz. Modificaciones estructurales de la clorpromacina dan paso a los fármacos antidepresivos tricíclicos.

La *serendipia*, que de algún modo ha estado siempre presente en el devenir de la farmacoterapia, sigue aportando indicaciones nuevas para fármacos no tan nuevos, inicialmente orientados a la solución de otros problemas.

Tras la explosión farmacológica subsiguiente al final de la Segunda Guerra Mundial, se puso en evidencia la necesidad de estudiar, de manera sistemática, los efectos que los nuevos fármacos producían, para bien o para mal, en el organismo humano.

Como decía Lasagna en 1965 (22), durante el último cuarto de siglo estamos asistiendo "a una auténtica revolución farmacológica" que, como todas las revoluciones, quizás produzca beneficio a la mayoría, pero también daño para muchos.

En efecto, en un corto espacio de tiempo se había pasado de disponer de un limitado número de medicamentos realmente eficaces a contar con gran número de fármacos capaces, muchos de ellos, de curar o aliviar males hasta entonces escasamente influenciados, pero también, en algunos casos, de causar efectos indeseables graves. Tal fue el caso de la epidemia de focomelia generada por la

administración de talidomida, fármaco considerado erróneamente apto para ser administrado a las mujeres embarazadas.

Se había pasado de una terapéutica empírica (muchas veces inoperante) al uso clínico indiscriminado de sustancias de gran actividad capaces, en ocasiones, de actuar de forma perjudicial e imprevista.

Hasta entonces, los indudables progresos de la Farmacología se habían basado esencialmente en los resultados de la experimentación animal pero, ...¿hasta qué punto los estudios realizados en animales eran extrapolables a los seres humanos?. Si no era así, ¿cómo deberían llevarse a cabo estos estudios en el hombre?

El discurso que convirtió *la terapéutica* de los tiempos pasados en *la farmacología clínica* se fundamenta en el hecho de que la respuesta a la administración de un fármaco era predecible, y ello permitiría el establecimiento de la eficacia y seguridad y, consecuentemente, de la relación entre beneficio y riesgo. Con ello puede escogerse, de forma racional, adaptar la dosis a las necesidades de cada paciente y, en definitiva, individualizar los tratamientos. Éstos son, en síntesis, los objetivos de la farmacología clínica.

Las respuestas a las preguntas planteadas eran complejas y suponían la aceptación de nuevas premisas. La primera, reconocer que la investigación clínica requería la administración de los nuevos medicamentos al ser humano y que debían seguirse protocolos

muy rigurosos. La segunda, la aceptación de compromisos éticos de ineludible cumplimiento. La tercera, el desarrollo de una nueva metodología. Todo esto, conformaría una nueva ciencia: **la farmacología clínica**.

La figura capital en el nacimiento de la farmacología clínica es, para muchos, Harry Gold (1889- 1972), que dio nombre a la nueva especialidad e introdujo, en 1937, el concepto de *estudio a doble ciego*.

Sus primeros estudios con la digital datan de 1929, cuando reinaba el convencimiento de que no era ética la investigación en seres humanos y, además, no estaba científicamente justificada. Entre sus discípulos destacan Walter Modell y Louis Lasagna.

Modell (23), profesor asociado de Farmacología en el Cornell University Medical College de Nueva York, fue quien, en 1963, definió por primera vez como sigue lo que hoy se entiende por farmacología clínica: “examen e investigación de las acciones de los fármacos y comprobación de sus efectos en el hombre, su medida, su valoración y su relación con las observaciones en animales inferiores, incluyendo la metodología de la evaluación clínica de sus efectos”.

Leedle, en 1945, considera dos actividades fundamentales en la farmacología clínica: una, el estudio de la acción de las drogas en la especie humana, y otra, la valoración de la actividad de aquéllas en pacientes humanos en condiciones fisiopatológicas imposibles o muy difíciles de reproducir en animales (24, 15).

Terault, en 1968 (26), define la farmacología humana y clínica como una ciencia aplicada y fundamental que tiene por objeto el estudio del efecto de los medicamentos en el hombre sano y en el enfermo.

Gross, en 1969, opina que “la farmacología clínica es una extensión de la farmacología clásica, en la que se ha incluido al hombre como una especie en la que el estudio de la cinética y de la acción de los fármacos se realiza sobre el hombre sano y enfermo”.

Referente obligado, en el ámbito de la farmacología clínica, es Louis Lasagna quien, tras graduarse en la Johns Hopkins University y realizar una estancia con Henry Beecher en Boston, inició el primer programa de farmacología clínica en Baltimore en 1954.

Entre sus discípulos destacan Elliot Vesell, Hershel Jick, Jan Koch Weser y Folke Sjöqvist. Buena parte de la obra de Lasagna tiene aún gran valor por su lucidez y clarividencia (27).

En 1960 apareció la primera revista de la especialidad, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

En 1970, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) publicó el informe “Farmacología clínica: objeto, organización y enseñanza” en el que se establecía su necesidad y utilidad.

En 1980, se celebró el primer congreso mundial independiente de la nueva especialidad en Londres.

Recientemente, se ha reivindicado la figura de Paul Martini (1889- 1964) como uno de los iniciadores de la farmacología clínica. Su obra *Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung* (Metodología de la Investigación Terapéutica), publicada en 1932, contenía muchas de las ideas que conforman los principios de la investigación clínica, como la utilización de placebos, el establecimiento de las condiciones basales, la estratificación, la consideración del tamaño de la muestra, las escalas de puntuación o la relación entre dosis y respuesta. Además, también utilizó el término de “farmacología clínica” para referirse a la nueva disciplina. Probablemente, la ausencia de traducción al inglés de su obra lo convirtió en un desconocido para la mayoría de los relatos históricos de la farmacología clínica.

Asumido, pues, que la **Farmacología Clínica** no ha surgido por casualidad, pienso que las razones que permitieron su aparición y consolidación podrían concretarse en los siguientes términos:

- a) Desarrollo de la farmacología básica.
- b) Crecimiento de la investigación clínica científica.
- c) Aparición de una industria farmacéutica basada en la investigación innovadora.
- d) Desarrollo de una estructura legislativa que asegurara la confianza pública en los nuevos medicamentos.

Dibujado, a grandes rasgos, el nacimiento de la farmacología clínica, surge la necesidad de definir qué es el farmacólogo

clínico. Siderius (28) dice, a propósito de la testificación clínica de la drogas: *Es opinión general que hay urgente necesidad de investigadores clínicos científicamente formados, farmacólogos clínicos, una combinación de farmacólogo y médico.*

El subcomité para el estudio de la posición y status del farmacólogo clínico (de la Comisión on Drugs Safety de los Estados Unidos, 1964) plantea de forma concreta y rotunda la necesidad de crear técnicos especializados en farmacología clínica, con la misión fundamental de constituir equipos encargados del ensayo experimental humano de los nuevos fármacos, dentro de las mayores garantías. Establece este subcomité lo que debe ser el farmacólogo clínico: *“El farmacólogo clínico es la combinación, en una persona, de un farmacólogo y un clínico”.*

Debe tener el pleno convencimiento de que el conocimiento de la acción de las drogas sobre el hombre, como especie, es esencial para su uso efectivo en la terapéutica.

Ha de promover los medios que hagan de la terapéutica farmacológica una rama de la medicina lo más efectiva posible.

Como médico, debe poseer un arte suficientemente desarrollado para obtener información de los enfermos, incluyendo la investigación sobre la acción de la droga a través del historial clínico, examen físico y datos del laboratorio.

Ya que ha de actuar como médico, el farmacólogo clínico debe ayudar a sus pacientes en la enfermedad; sus investigaciones

sobre el efecto de los fármacos, no deben aumentar el sufrimiento natural de sus enfermos.

No debe ser caprichoso en su experimentación en el hombre, ni casual en la ejecución de su trabajo. Habrá de ser siempre consciente del aspecto ético de su especialidad.

Realizará sólo estudios bien disciplinados sobre el efecto de las drogas en el hombre, orientados siempre a obtener una información útil, sin disminuir jamás el derecho del enfermo a tener el mejor tratamiento posible.

Como hombre de ciencia, proyectará sus experimentos e interpretará sus datos de tal manera que obtenga el mayor rendimiento de lo que ha hecho y alcance las conclusiones más precisas, pero nunca *“impresiones”* ni conjeturas dudosas.

El farmacólogo clínico debe sintetizar la medicina y la farmacología en un campo distinto, interdisciplinario, totalmente diferente del arte de la terapéutica.

Deberá interesarse en el estudio completo de las drogas pero, sobre todo, será un experto en la ciencia básica farmacológica.

A semejanza de otros científicos, deberá preocuparse en el descubrimiento y establecimiento de nuevos conceptos y, a semejanza de los farmacólogos clásicos, se interesará en la expresión cuantitativa de los parámetros de acción, igual que en los mecanismos de la misma.

Deberá ocuparse especialmente en el desarrollo, proyectos, sensibilidad y validez de los métodos del ensayo clínico.

En tanto que el mayor interés del farmacólogo clínico es el uso terapéutico de las drogas que examina, sus aptitudes, su lógica y su pensamiento serán los de los farmacólogos y, además, deberá continuar siempre asociado a un departamento de farmacología. Sin embargo, a causa de las limitaciones técnicas y de las reacciones psicológicas, sus métodos de recopilación de datos han de ser, a menudo, sorprendentemente diferentes de los del farmacólogo de laboratorio y, en algunas ocasiones, únicos”.

Llegado este punto, es de justicia, además de legítimo orgullo para esta Real Academia, recordar aquí que la introducción de la Farmacología Clínica en España fue mérito de Don Emilio Muñoz, miembro numerario que fue de esta Docta Institución.

Este perspicaz Maestro, considerando las perspectivas de futuro de la recién nacida farmacología clínica, tanto desde el punto de vista práctico, como en el campo de la investigación y de la formación de profesionales especializados, logró para la Facultad de Medicina de Granada la primera escuela profesional de farmacología clínica de España, creada por orden ministerial de 10 de noviembre de 1965 (B.O.E. 2 de diciembre, 1965), y cuyos objetivos fueron los siguientes:

1.- Se crea la Escuela Profesional de Farmacología Clínica y Experimental, adscrita a la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

2.- Será misión fundamental de la Escuela, la formación y capacitación de médicos para el desempeño de las funciones que competen al farmacólogo clínico.

3.- La Escuela realizará una labor investigadora clínica en todo lo relativo a la actividad terapéutica y tóxica de los agentes farmacológicos sobre el organismo humano, asociada a la obligada labor investigadora experimental en el laboratorio.

4.- Poseerá sus servicios clínicos propios en el Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de Granada.

5.- Mantendrá una relación suficiente, previa coordinación, con los departamentos y servicios clínicos de la Facultad de Medicina.

6.- Establecerá relación con los organismos oficiales de la Sanidad Pública, encargada del control y fiscalización de los agentes terapéuticos farmacológicos.

7.- Mantendrá contacto y relación con los organismos nacionales y extranjeros, competentes en problemas de farmacología clínica.

8.- Fomentará la investigación farmacológica en su doble aspecto, experimental y clínico, promoviendo la realización de tesis doctorales y publicaciones científicas sobre las actividades de las drogas.

9.- Promoverá y desarrollará cursos monográficos y conferencias sobre temas relativos a la Farmacoterapia, en su doble vertiente: clínica y experimental.

“La formación, en esta Escuela, de técnicos en farmacología clínica requerirá un período de tres años de enseñanza teórico-práctica, que se estructurará en la siguiente forma:

a) Para ingresar en la Escuela se realizará una prueba para evidenciar la orientación básica necesaria en bioquímica, fisiología, técnicas elementales de laboratorio clínico, utilización bibliográfica y formación clínica fundamental.

b) Los admitidos pasarán dos años de formación farmacológica. Durante ellos, se desarrollará una preparación teórica suficiente, con obligada asistencia a clases teóricas de la disciplina, y una formación práctica, mediante la asistencia diaria a los laboratorios de la cátedra para adiestramiento en el conocimiento de las técnicas usuales.

c) Durante estos dos años, vendrán obligados a realizar, por lo menos, un trabajo de investigación farmacológica experimental, de acuerdo con la hipótesis de trabajo que se señale. Podrán realizar otros trabajos de investigación con hipótesis de trabajo de su propia iniciativa, previa su aceptación por la dirección de la Escuela.

d) En el curso del tercer año asistirán diariamente a las Clínicas de Farmacología, adiestrándose en las técnicas adecuadas

a la investigación farmacológica humana, y asistirán a los cursos, conferencias y demás actividades que sobre farmacología clínica se desarrollarán en los servicios.

e) Al final del período de dos años, dedicados a la formación experimental farmacológica, serán sometidos a una prueba de capacitación, cuya aprobación será obligada para el acceso al año clínico.

Al final de este tercer año, se someterán a una prueba de conjunto.

En síntesis, termina el documento, sería de desear que nuestro país sepa incorporarse pronto a esta nueva especialidad de la Farmacología Clínica, que comienza a adquirir perfiles definidos en los principales países del mundo, y que responde a la urgente necesidad de poner remedio y control a los múltiples riesgos que han de derivarse de la revolución farmacológica actual y futura”.

Dos años después se crea en Sevilla la segunda Escuela de Farmacología Clínica en España, bajo la dirección del Prof. Sánchez de la Cuesta.

Estas dos Escuelas constituyen, con toda seguridad, el caldo de cultivo necesario para que, en su momento, se reconociera en España la Farmacología Clínica como una Especialidad en la Ley General de Especialidades Médicas, promulgada en 1979 y que, en la actualidad, integrada en el Sistema M.I.R. de la Sanidad Pública, cuenta con más de diez Servicios en los Hospitales

Universitarios, encargados de la formación de especialistas que van a nutrir los Servicios de Salud, Administraciones Sanitarias (nacional y autonómicas), Facultades Universitarias e Industria Farmacéutica.

En la actualidad, la Farmacología Clínica es la especialidad médica que se ocupa de la evaluación de los medicamentos en la especie humana, es decir, en la población general, en subgrupos específicos y en pacientes individuales. Esta evaluación se centra en la relación entre los efectos terapéuticos (benéficos), los efectos indeseables (riesgos) y los costes de las intervenciones terapéuticas, e incluye: la eficacia, la efectividad y la eficiencia.

Para ello utiliza conocimientos y métodos propios, basados en la Medicina, la Farmacología Básica y la Epidemiología. (R.Dto. 127/84).

Sus funciones, tal como fueron definidas por la Organización Mundial de la Salud en 1977, son: **asistenciales, investigadoras y docentes**. Para desarrollarlas, el farmacólogo clínico debe tener una sólida formación clínica, epidemiológica, estadística y experimental que le permita, no sólo diagnosticar cuadros clínicos complejos que puedan tener relación con el uso previo de medicamentos, sino también aconsejar sobre la conducta terapéutica y sobre el diseño de estudios epidemiológicos y clínicos de tipo descriptivo o analítico, observacional o experimental.

La Farmacología Clínica promueve el uso efectivo y eficiente de los recursos terapéuticos. Su laboratorio natural es el propio

sistema de atención a la salud (29). En él, el farmacólogo clínico debe caracterizar el consumo de medicamentos (cuantitativa y cualitativamente) e identificar las áreas o casos de uso excesivo, uso insuficiente, o bien, selección inadecuada de los medicamentos en situaciones clínicas determinadas.

Además, debe intervenir para mejorar los hábitos de prescripción y utilización de los medicamentos, principalmente a través de su colaboración con médicos generales y especialistas, pero también con otros profesionales sanitarios. Debe, además, saber evaluar los efectos (beneficiosos o indeseables) del uso de fármacos y, finalmente, debe saber evaluar su propia actividad.

El papel de los farmacólogos clínicos en el proceso evaluador de medicamentos por parte de la Administración Sanitaria está reconocido internacionalmente en instituciones tan prestigiosas como la *Food and drug Administration* norteamericana (FDA) o el *Comité on Safety of Medicines* británico (CSM), donde están integrados desde hace muchos años. En España, desde 1984, estos especialistas, incorporados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, participan en la evaluación de los medicamentos con vistas, fundamentalmente, a la autorización de su registro como especialidad farmacéutica.

El proceso de evaluación clínica de los medicamentos consiste en el análisis de los ensayos clínicos que se han realizado a lo largo del desarrollo de un nuevo fármaco y en la preparación de un informe en el que se discute fundamentalmente la eficacia y seguridad del fármaco en cuestión sobre la base de la documentación clínica presentada en su apoyo.

El estudio de los ensayos clínicos se realiza desde una doble perspectiva: revisión del protocolo propuesto y evaluación del mismo, una vez realizado.

Para la identificación y valoración del riesgo de efectos indeseables, utiliza diferentes técnicas de farmacovigilancia.

La disponibilidad de un número creciente de nuevos fármacos, algunos de coste elevado, ha incorporado los análisis coste/beneficio a la Farmacología Clínica.

Para aplicar sus conocimientos, el farmacólogo clínico utiliza métodos y técnicas de tipo clínico, epidemiológico y de laboratorio, a la vez que desarrolla actividades de formación e información.

La Ley Orgánica 14/1986 y la Ley 25/1990 del Medicamento, han definido el marco de actuación de la Farmacología Clínica, tanto en centros hospitalarios como en el ámbito de la atención primaria. Por tanto, el farmacólogo clínico podrá desarrollar su especialidad en el medio hospitalario, centros de atención primaria, universidad, administración, industria farmacéutica y otras instituciones.

Más recientemente, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha publicado la Orden 3129/2006 (BOE de 12 de Octubre de 2006) en la que se reitera la triple función: *asistencial, investigadora y docente* de la Farmacología Clínica.

El ámbito hospitalario es, quizás, el terreno donde más nítidamente el farmacólogo clínico desarrolla la triple vertiente de su especialidad: asistencial, docente e investigadora.

En el campo asistencial, asume funciones consultivas a través de la monitorización terapéutica, complementada con la incorporación de datos recogidos a la cabecera del paciente; la farmacovigilancia intensiva; la participación en comités hospitalarios (farmacoterapéutico, ético, de antibióticos) y las consultas terapéuticas mediante las cuales el farmacólogo clínico puede ser útil al ser requerido para aportar información sobre un fármaco (30) de elección en un paciente determinado, el esquema terapéutico más adecuado en pacientes en situación comprometida (por ejemplo insuficiencia renal, caquexia o, simplemente, embarazo) o ayudando a interpretar un fallo terapéutico, una reacción adversa o, incluso, un dato de laboratorio referido a una concentración de fármaco o a un parámetro bioquímico alterado en el curso de un tratamiento.

En el caso concreto de niveles de un fármaco en el organismo, es irrelevante que éstos se originen en un laboratorio específico de farmacología clínica o en el laboratorio central de bioquímica clínica, ya que el elemento fundamental en una consulta terapéutica es la interpretación del dato a la luz de la información de que se disponga, tanto de tipo clínico como de laboratorio (31). Es evidente que, en una consulta de este tipo, puede haber un mayor o menor componente de información farmacológica o de laboratorio, pero se trata siempre de una consulta terapéutica, no farmacológica. Ello exige que el consultor posea, junto a conocimientos farmacológicos, conocimientos clínicos sólidos y que, además, conozca los efectos de los fármacos en el hombre sano y enfermo, y sea consciente de las modificaciones que las enfermedades pueden ejercer en los distintos estadios de la cinética de los fármacos en el organismo.

Este carácter terapéutico sitúa a este tipo de consultas en un contexto plenamente médico ya que, a pesar de que cierta tradición o desidia y el interés por la confusión llevan a veces a olvidarlo, no puede ignorarse que el *acto terapéutico* es un quehacer eminentemente médico, de tanta altura clínica como la labor diagnóstica.

### **La Farmacovigilancia:**

Dado que todos los fármacos son potencialmente tóxicos, el estudio de las reacciones adversas a los medicamentos constituye un capítulo de enorme importancia en el terreno de la Farmacología Clínica.

Este estudio es algo más que el establecimiento de un simple registro de reacciones detectadas por el médico, ya que incluye la evaluación clínica cuidadosa del hecho observado y atribuido al medicamento, así como la aplicación de métodos de diagnóstico de algunas reacciones adversas (32) y el desarrollo de técnicas de detección de las mismas (33).

La función del farmacólogo clínico en este terreno no es, por supuesto, exclusivista. La identificación de una reacción adversa es, la mayoría de las veces, obra del médico directamente responsable del paciente y, en sistemas organizados de detección, como el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* o en la *Drug Epidemiology Unit*, el elemento clave en la recolección de datos es

una enfermera especializada, en tanto que los farmacólogos clínicos y los epidemiólogos participantes, se ocupan primordialmente de la interpretación de los datos y de la orientación de la investigación.

### **El Ensayo Clínico en el contexto de la Farmacología Clínica.-**

El precedente más antiguo del Ensayo Clínico, podríamos encontrarlo en un rudimentario estudio realizado en 1747 por James Linz (médico de la Marina Real Británica) tratando de encontrar la terapia adecuada para el escorbuto: dividió 12 pacientes en 6 parejas, administrando a cinco de ellas los tratamientos tradicionales ya establecidos (sidra, aceite de vitriolo diluido, vinagre, agua salada y nuez moscada con ajo y mostaza) y, a la sexta, tan solo naranjas y limones.

Sorprendentemente, la Marina Real Británica tardó 50 años en recomendar el uso continuado de fruta y verdura fresca en las dietas de sus marineros.

Pero el término “ensayo clínico” aparece por primera vez en la literatura científica el año 1931. Ese mismo año se publica un ensayo clínico en el que se manejaron conceptos como selección de pacientes, apareamiento, controles y cierto enmascaramiento. Este ensayo demostró la ineficacia antituberculosa (por su reducida tolerabilidad) de la sarcosina, una sal de oro muy en boga por aquel entonces (34).

Omitiendo los ensayos clínicos sobre métodos quirúrgicos, diagnósticos o físicos, que también existen pero que no tendrían cabida en nuestro contexto, conviene puntualizar que los modernos ensayos clínicos de medicamentos tienen un referente obligado en un estudio (35) realizado por el *Medical Research Council* de Gran Bretaña en 1948, al encontrarse con una pequeña provisión de estreptomina, poco después de que se hubiese observado su actividad frente al *Mycobacterium Tuberculosis*, tratando de evitar una posible repetición de la confusión creada por la introducción incontrolada de las sales de oro en la terapéutica antituberculosa.

Dado que el ensayo clínico es un estudio destinado a evaluar el efecto de fármacos en el hombre, el farmacólogo clínico sería el individuo idóneo para diseñarlo si ésta fuera tarea de un solo profesional. Evidentemente no es el caso. En la preparación de un ensayo clínico deben participar expertos en el tipo de enfermedad en la que se centrará, farmacólogos básicos, farmacólogos clínicos, expertos en bioestadística e, incluso, enfermeras y farmacéuticos (36). Naturalmente la conducción del ensayo clínico es tarea del médico directamente implicado en el cuidado del paciente.

Más peculiar es la tarea de coordinación del ensayo clínico, pues exige el ejercicio de notable juicio crítico, médico y farmacológico. Como quiera que el farmacólogo clínico es, por definición, quien posee conocimientos médicos y farmacológicos, de diseño experimental y de estadística, es el profesional cualificado para desempeñar dicha coordinación.

### Las tareas educativas de la Farmacología Clínica.-

Dejando aparte el contenido educativo que puedan conllevar las *Consultas Terapéuticas*, es obvio que el experto en Farmacología Clínica puede y debe realizar una labor educativa particularmente fructífera a nivel de postgraduados. Su formación médica y su entrenamiento clínico le proporcionan un lenguaje mucho más asequible al clínico práctico, en general, que el del farmacólogo básico. Además, su propia dedicación a los efectos de los fármacos en el hombre, le hacen fácilmente conocedor de la problemática con que se enfrenta el médico en su manejo diario de medicamentos.

A medida que la Farmacología Clínica se ha ido desarrollando, ha surgido la necesidad de diferenciar distintas áreas que han ido concretándose en lo que podemos denominar **ramas de la farmacología clínica**, como son la farmacoepidemiología, la farmacología clínica pediátrica, la farmacología clínica geriátrica, la farmacoeconomía entre otras.

La **farmacoepidemiología** se ocupa del estudio y los efectos de los fármacos en grandes poblaciones.

Se define como: “*la aplicación del conocimiento, método y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas*”(37). La farmacoepidemiología resulta, pues, de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología, por lo que no es extraño el hecho de que los especialistas en esta rama provengan de ambas disciplinas.

Aunque el ámbito de la farmacoepidemiología es muy amplio, su desarrollo se ha centrado, fundamentalmente, en el estudio de la seguridad de los fármacos tras la comercialización de los mismos, que es la **farmacovigilancia**, además de en los estudios de utilización de medicamentos.

### Farmacología Clínica Pediátrica

El recién nacido, el lactante y el niño no pueden ser considerados adultos en miniatura; su organismo está en fase de desarrollo y pueden existir diferencias no sólo cuantitativas, sino también cualitativas, debido a los diversos factores que condicionan los efectos de los fármacos como, por ejemplo, absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución, metabolismo y excreción.

Por ejemplo, sabemos que el pH gástrico alcanza los valores del adulto hacia el tercer año de la vida, y la motilidad gastrointestinal está disminuída hasta el sexto mes (38).

La unión a proteínas plasmáticas se halla reducida en el recién nacido y, sin embargo, no es posible preverlo de ninguna manera, ya que está enormemente influída por las concentraciones séricas de bilirrubina (39, 40).

Sabemos que el filtrado glomerular es muy bajo en el recién nacido, y que es, en parte, compensado por una escasa capacidad de reabsorción tubular. Asimismo, la capacidad de secreción tubular está reducida (40, 41).

Estas funciones de eliminación, además, no llegan a su madurez completa al mismo tiempo.

La presión arterial y el volumen cardíaco aumentan constantemente durante los primeros meses de la vida; además, las resistencias vasculares y los flujos hemáticos también sufren variaciones.

En los primeros meses de vida el hígado es mucho mayor que en el adulto, en relación con el peso del organismo.

En el recién nacido, los distintos compartimentos orgánicos tienen una extensión, relativa y absoluta, diferente con respecto a los de los adultos. Si se compara con el adulto, en los primeros meses de la vida el contenido en agua orgánica total es mucho más elevado; más elevada aún es la relación entre líquidos extra e intracelulares (42, 43). Los recién nacidos y los prematuros tienen un tejido adiposo muy escaso, mientras que los niños de entre 2 y 3 años tienen una proporción de tejido adiposo mayor que la de los adultos (44).

Alrededor de los 12 o 13 años de edad se produce, generalmente, una variación de la relación cuantitativa entre el tejido subcutáneo y el tejido muscular.

En las dos primeras semanas de la vida, el pH urinario suele ser muy elevado si se considera el grado de acidez de la sangre del recién nacido. El lactante tiene un pH hemático más bajo que el niño y el adulto (es probable que esta diferencia se deba a una incapacidad relativa para reabsorber los bicarbonatos a nivel

tubular). El riñón del recién nacido, en las primeras semanas de vida, puede concentrar la orina en menor grado que el de los niños, fenómeno que puede ser debido al hecho de que el lactante produce y excreta menos urea.

Los procesos de conjugación y de biotransformación se encuentran, con frecuencia, disminuídos en las primeras semanas de la vida (45).

Todos los factores mencionados varían según el estado de madurez; y su respectivo desarrollo hasta alcanzar las características de los adultos, no sigue un curso paralelo. Además, y vale la pena subrayarlo, pueden ser ulteriormente modificados por estados patológicos.

Todo este constante e inevitable cambio de las características fisiológicas en el niño, supone una limitación muy importante para el establecimiento de una terapéutica farmacológica científica.

Una segunda limitación viene dada por el hecho de que el paradigma de la investigación en seres humanos, *el ensayo clínico*, es menos utilizado para establecer las propiedades de los medicamentos en niños. La principal razón esgrimida es comprensible: *“se trata de evitar la investigación de nuevos fármacos en niños a fin de impedir que pueda dañarles cualquier reacción adversa inesperada”*. Esta justificada pretensión tiene, no obstante, una consecuencia indeseada: los medicamentos comienzan a utilizarse en niños a partir de asunciones teóricas derivadas de su empleo en adultos, pudiendo aparecer problemas que no se habían observado en éstos. Un ejemplo clásico es el

síndrome del “niño gris” en neonatos tras la administración de cloranfenicol, reacción adversa causada por la existencia de un déficit fisiológico de glucuroniltransferasa, que no se da en el adulto.

A pesar de que, legalmente, no existen impedimentos más allá de la necesidad de comunicar su participación en ensayos clínicos al Ministerio Fiscal, el número de éstos en la población pediátrica es bajo. Si se considera que los resultados de estos estudios son básicos para decidir científicamente el uso de medicamentos (46), asistimos a una extraña situación en la que los fármacos son ampliamente utilizados en niños a pesar de las limitadas evidencias experimentales de su eficacia y seguridad.

Este panorama, gracias a la Farmacología Clínica Pediátrica, va cambiando a mejor, y es preciso reconocer que esta reticencia a incluir niños en los ensayos clínicos está venciénose progresivamente, de manera que los estudios pediátricos son cada vez más frecuentes y se solicitan específicamente cuando la indicación del fármaco sea una enfermedad de la edad pediátrica.

### **Farmacología Clínica Geriátrica**

La Geriátrica es una rama de la medicina que se ocupa de los aspectos clínicos, terapéuticos, preventivos y sociales en la salud y enfermedad de los ancianos, de su recuperación funcional y de su reinserción en la comunidad, tras el ingreso en un servicio de geriatría hospitalario, en condiciones físicas, psíquicas y sociales de autosuficiencia.

El objetivo primordial de la geriatría es el anciano: si está sano, prevenir la enfermedad, proteger y promocionar su salud y la salubridad de su entorno; si está enfermo, sobre todo cuando esta enfermedad es múltiple, invalidante, asociada a alteraciones psíquicas o sociales, tiene que procurarle una asistencia completa, integral y médicosocial, trabajando todos los profesionales en un equipo geriátrico interdisciplinario (47 y 48).

Entre farmacólogos y geriatras es unánime el acuerdo de que los principios que rigen la farmacología tienen que ser modificados sustancialmente cuando se aplican a los ancianos. En los últimos años ha aumentado notablemente el interés de ambos colectivos profesionales por el conocimiento de los factores que determinan el efecto de la edad sobre los mecanismos responsables de la acción de los fármacos y, en este sentido, a partir de 1975 asistimos a un incremento significativo del número de publicaciones científicas referidas a este capítulo encaminadas, todas ellas, a proveer al médico práctico de las bases necesarias para la utilización de los medicamentos de forma más efectiva, racional y segura en esta fase de la vida, en la que asistimos a cambios involutivos que influyen en el destino de los medicamentos en el organismo y, en definitiva, en sus efectos.

Por ejemplo, a nivel del aparato respiratorio se observa una modificación de los parámetros ventilatorios, especialmente puesta de manifiesto por las pruebas de esfuerzo. A los 75 años, la capacidad vital ha quedado limitada a un 55 % y, las demás constantes, han experimentado reducciones todavía más importantes.

La involución funcional a nivel del aparato circulatorio, puede observarse de manera progresiva a partir de los 28 o 30 años. Al llegar a los 75 años, el gasto cardíaco es sólo un 65 % del de una persona joven, aunque ello no repercute de manera uniforme en los distintos órganos, pues mientras que la irrigación cerebral sigue siendo de un 80 %, la renal ha quedado reducida al 45 %. Esta notable reducción acarrea, como es lógico, una merma progresiva de las funciones glomerular y tubular.

Disminuye mucho la depuración de creatinina, sin que varíe mayormente la creatininemia, lo que se explicaría por una paralela reducción en la formación de creatinina (49).

A nivel de sistema nervioso central se han descrito gran cantidad de alteraciones involutivas con el paso de los años: acumulación de pigmento intra y extracelular, alteraciones químicas diversas, merma de neuronas, reducción del metabolismo (50).

Desde un punto de vista funcional, se concede gran importancia a las modificaciones de los tipos de sueño según la edad (51). A partir de los 60 años se inicia un marcado descenso de la proporción de sueño paradójico o sueño REM. Estos cambios pueden tener alguna relación con el papel atribuido al sueño REM en la función cognoscitiva.

En el envejecimiento ocurren, además, importantes cambios en la composición corporal que pueden modificar considerablemente la distribución de los fármacos que recibe. Así, asistimos a una disminución progresiva del agua corporal total y de la masa magra

del cuerpo (52). Muchos tejidos, metabólicamente activos, son reemplazados por grasa. La grasa corporal se incrementa, de un 18 % a un 36 % del peso corporal total en el hombre, y de un 33 % a 48 % en la mujer desde los 18 a 55 años (53). Todo ésto supone una progresiva y constante modificación del volumen aparente de distribución que se va a traducir en modificaciones de la concentración sérica del fármaco administrado en comparación con el adulto joven y modificaciones consiguientes en la accesibilidad del fármaco a los órganos “diana” y en el tiempo de permanencia en el organismo.

La biotransformación de los fármacos puede ocurrir, y de hecho ocurre, en la práctica totalidad de nuestra economía, pero es el hígado quien juega un papel clave en esta función. Pues bien, en el anciano, tanto la masa como el flujo sanguíneo hepático están disminuídos en relación con el peso corporal total. Ello se traduce en una disminución del metabolismo oxidativo. En cambio, los fenómenos de conjugación a nivel hepático no parecen verse modificados con la edad.

Los efectos observados tras la administración de un fármaco siempre están modulados, en mayor o menor grado, por la reacción homeostática del paciente. El ejemplo clásico lo constituyen los fármacos vasodilatadores empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial: sus efectos se ven rápidamente atemperados por la puesta en marcha de reflejos que tienden a aumentar de nuevo el tono vascular a través de los barorreceptores (54). Sin embargo, en el anciano, esta capacidad de reacción suele encontrarse muy disminuída, lo que explica la mayor intensidad de los efectos que suelen ejercer en las personas de edad este tipo de fármacos (55, 56).

Este fallo de los mecanismos homeostáticos, más o menos manifiesto según los individuos, explica asimismo que, por regla general, las respuestas observadas en el anciano frente a diversos tipos de medicamentos resulten menos constantes o uniformes que las que se dan en individuos jóvenes.

Pues bien, en este escenario plagado de peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas, tenemos que considerar el progresivo aumento de pacientes geriátricos, que son los actores protagonistas en este contexto y que, además, consumen más medicamentos que los adultos jóvenes, en coherencia con el aumento de patologías presentes a medida que envejecemos. Pero este fenómeno (lógico y coherente), nos sitúa ante un considerable aumento de las posibilidades de interacciones entre los distintos fármacos,...y de la yatrogenia farmacológica (57), lo que nos obligará a agudizar nuestro ingenio para una buena praxis clínico-terapéutica.

El fenómeno fisiológico de envejecer ya fue magistralmente tratado en esta Real Academia por el Exmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Gil hace ahora 20 años, a propósito de su ingreso como Académico de Honor en esta Real Corporación, con el discurso: *El arte de envejecer*.

En el contexto de una brillante exposición, enriqueció, aún más, su discurso recordando aquí algunas reflexiones del Prof. Pareja Yébenes que, por bellas y casi poéticas, me atrevo a traer aquí. En 1929, en su Discurso de Ingreso, también en esta Real Academia,

dice el Prof. Pareja: “En cuanto el reloj del tiempo se aproxima a los 50-60 años, el riñón, el hígado, el sistema cardiorrespiratorio y las glándulas endocrinas, en furiosa zarabanda, empiezan una lucha infernal; una serie de esclerosis e insuficiencias asaltan al cuerpo del sesentón, y a este obeso, hipertenso, inapetente...y con otras graves máculas, sólo le cabe esperar la liberación por la muerte que, fuera de los místicos, no acostumbra a desearse mucho.

En este invierno de la vida, a todo ello se une el sentimiento unánime de todos los hombres, de todas las razas y de todas las épocas: el temor a la vejez desolada y fría, en concepto pesimista de la vida que, si bien encierra muchas tristezas, también tiene posibilidad de goces serenos. La Medicina está descubriendo métodos para envejecer más lenta y dulcemente; no a base del siempre ansiado *elixir de larga vida*, sino consiguiendo vencer las amenazas de dolores y dolamas que conducen al *Casciati ogni speranza*.

El verdadero arte de envejecer consiste en resignarse a la vejez estóica y dignamente, ofreciendo nuestros años, nuestras actuaciones y nuestros trabajos a los discípulos, amigos y parientes, adaptando nuestros pasos al compás de nuestra edad, lo mismo en lo moral que en la conducta y en las prácticas de la higiene individual, junto a ciertas actuaciones terapéuticas que nos conduzcan al ideal ortobiótico de envejecer más lenta y dulcemente, que lleve a un final deseo de volver a la madre tierra, llenos ya de la saciedad de la vida.

Y termina con la siguiente exhortación:

Hay que luchar hasta el fin, para que no se apague la luz del pensamiento, consolándonos con realidades como el valor de sembrar emociones de esperanza en los que han de sucedernos, deseos de luchar por la Ciencia y por el bien de los demás, depurando nuestro espíritu, descubriendo nuevas formas de ideal y de belleza, y porque, mientras el corazón y el cerebro se mantengan jóvenes, jóvenes seremos pese a nuestras incapacidades y dolamas” (58).

En los últimos 30 años, las poblaciones de los países desarrollados han experimentado un proceso de envejecimiento demográfico sin precedentes históricos.

Se entiende por envejecimiento demográfico el aumento en la proporción que representan los individuos mayores de 65 años sobre el total de la población. Las poblaciones de los países desarrollados llevan varios decenios “envejeciendo”. En España, el porcentaje representado por los mayores de 65 años se ha más que duplicado en sólo cuatro décadas y media, pasando de un 6 % en 1950 a un 16 % en 1998. Este proceso de envejecimiento demográfico y, sobre todo, la intensificación a medio plazo del mismo que sugieren todas las proyecciones demográficas, ha encendido las señales de alarma sobre la sostenibilidad futura de los actuales niveles de gasto sanitario.

A pesar de que parece un fenómeno nuevo, a juzgar por cómo se trata en los medios de comunicación, lo cierto es que el actual envejecimiento demográfico viene provocado por un conjunto

de factores que, en algunos casos, tuvieron su origen hace ya muchos años. Así, según la "teoría de la transición demográfica", el envejecimiento de la población que se observa en los países desarrollados sería el resultado final de un proceso más amplio, la ya referida transición demográfica, que habría supuesto un cambio de régimen demográfico en nuestras sociedades. Dicha transición se compone de dos fenómenos consecutivos en el tiempo (59, 60).

El primero de ellos que, en el caso de España se inicia a comienzos del siglo XX, consistiría en la reducción sostenida de las tasas de mortalidad (sobre todo infantil) como resultado de las mejoras, propiciadas por la revolución industrial, en las condiciones de vida de la población (higiene pública, mejor alimentación); durante esta primera fase de la transición, los individuos aún no habrían adaptado sus pautas reproductivas a ese nuevo contexto de menor mortalidad y, acostumbrados a procrear masivamente para garantizar su descendencia, la baja mortalidad conseguida coexistiría con una elevada natalidad. El resultado de la conjunción de estas dos tendencias se tradujo en una población en aumento y, además, muy rejuvenecida.

No obstante, con el paso de los años, los individuos terminan adaptándose a la nueva situación de menor mortalidad, iniciándose así el segundo de los fenómenos que había caracterizado a la transición demográfica: un descenso gradual de la natalidad.

Asimismo, aunque a un ritmo menor y extendiéndose a todas las edades, la disminución de las tasas de mortalidad habría continuado produciéndose, como resultado del efecto acumulativo

de las mejores condiciones de vida y también, aunque en menor medida, de los avances sanitarios.

Al final del proceso, la población habría llegado a un nuevo equilibrio, en el que coexistirían bajos niveles de mortalidad y natalidad. Este nuevo equilibrio significa, no sólo el final del rápido crecimiento de la población, registrado en la primera fase de la transición, sino que determina una estructura, por edades, más envejecida. De hecho, este nuevo régimen demográfico es el que actualmente se da en todos los países desarrollados.

El envejecimiento demográfico en España muestra su mayor incremento a partir de la década de los 70, como consecuencia de la combinación de los dos fenómenos comentados: disminución de la fecundidad y aumento de la esperanza de vida a edades avanzadas (61).

De cara al futuro, todas las previsiones coinciden en señalar que el proceso de envejecimiento demográfico no ha hecho más que empezar en los países desarrollados (62). En el caso de España, la situación no parece que vaya a ser distinta (63), pues todas las previsiones contemplan que el colectivo que experimentará un mayor crecimiento en el futuro será el de las personas mayores de 65 años, dado que, de los 6.300.000 que había en 1.998 se pasará a más de 8.600.000 en 2.026, lo que supone un incremento total del 36 %. Incremento que, sin embargo, dista mucho del que ya se ha registrado entre 1.970 y 1.998 (90.7 %).

Esta realidad demográfica justifica, a mi juicio, el interés creciente despertado por la Farmacología Clínica Geriátrica,

dado que tendrá que ocuparse de un número, cada vez mayor, de pacientes que, a su vez, serán portadores de un número, cada vez mayor, de patologías que requerirán un número, cada vez mayor, de fármacos que tendrán un comportamiento “matizado”, si los comparamos con lo que ocurre en el adulto joven, a lo que habrá que añadir un mayor riesgo de reacciones adversas.

### **Farmacoeconomía**

Ninguna sociedad puede destinar los recursos suficientes para proveer, de forma total e instantánea, los servicios sanitarios para cubrir todas las necesidades de salud.

La sociedad en general, y los pacientes en particular son, cada día que pasa, más exigentes con los recursos sanitarios, tanto en cantidad como en calidad.

En el contexto del “estado de bienestar” que disfrutamos, esto supone una obligación respecto de la eficiencia de los recursos sanitarios puestos a disposición de la sociedad.

Esta exigencia impone la búsqueda de un equilibrio entre los recursos empleados y los costes generados por el empleo de estos recursos, de tal manera que se obtenga el mayor beneficio posible, en términos de salud individual y colectiva, al mejor precio.

Tal como ocurre en otros países, como Australia, U.S.A., Canadá, estos aspectos deberían tenerse en cuenta, cada vez

más, por nuestros políticos, gestores, profesionales de la salud y pacientes; pues estamos abocados, queramos o no, a ofrecer la mejor calidad sanitaria al mejor precio posible.

Ocurre, además, que las necesidades sanitarias de la población crecen a una velocidad superior a la que lo hacen los recursos disponibles. A este fenómeno contribuyen multitud de factores, de entre los que cabría destacar:

- 1) El envejecimiento de la población (se sabe que la población anciana consume entre cuatro y cinco veces más recursos que los jóvenes).
- 2) La práctica actual de una medicina más agresiva (y, a la vez, más defensiva).
- 3) El desarrollo de nuevas tecnologías médicas más eficaces y, también, más caras.
- 4) La existencia de tratamientos que cronifican enfermedades, lo que crea la necesidad de perpetuar los tratamientos por largos períodos de tiempo.

Por todo ello, se hace imprescindible racionalizar y priorizar la asignación de los recursos disponibles.

Estamos, pues, ante una auténtica **Farmacología Social** que trata de explicitar y evaluar todo lo relacionado con los medicamentos en la sociedad: cómo se toman los medicamentos, cuáles se emplean y por qué, qué efectos tienen los tratamientos

sobre las enfermedades a nivel poblacional, cuáles son los medicamentos más efectivos, etc.

De ello se ocupan la farmacoepidemiología y la farmacoeconomía.

La farmacoeconomía pues, constituye una rama de la Farmacología Clínica que se ocupa del estudio de los costes y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas. Combina la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística. Se está convirtiendo en una parte integrante del desarrollo y comercialización de medicamentos y, en consecuencia, cada día son más frecuentes los protocolos de ensayos clínicos que incluyen la recogida de datos necesarios para el análisis farmacoeconómico.

Los estudios farmacoeconómicos pretenden medir y explicitar lo que cuesta una determinada opción terapéutica y lo que se obtiene de ella.

En cierto modo, la farmacoeconomía es una ciencia *muy médica*, pues la relación médico-enfermo, que es esencial, está llena de *toma de decisiones* por parte del facultativo y del paciente en todas ellas y, aunque de manera inconsciente, la mayor parte de las veces estamos trabajando con el binomio beneficio / riesgo.

Pues bien, en los estudios farmacoeconómicos ocurre igual, solo que, a este binomio se denomina costes y beneficios.

Beneficio es lo que se gana al cubrir la necesidad que se ha decidido atender.

Coste es el beneficio que se habría obtenido si los mismos recursos se hubieran empleado de manera diferente. Por esta razón, en la evaluación económica, los costes que se intenta medir se denominan “costes de oportunidad”, para puntualizar que el coste de las acciones desplegadas es el de los beneficios no obtenidos por no haber desplegado otras acciones (64).

Otros términos habituales en los estudios farmacoeconómicos son: eficacia, efectividad y eficiencia.

La eficacia viene dada por la obtención de un objetivo en condiciones ideales de observación y/o intervención (65). Se trata de un criterio estrictamente clínico, representado de manera paradigmática por el ensayo clínico controlado que consiste esencialmente en el estudio de los efectos beneficiosos y adversos de un fármaco sobre un grupo de pacientes controlado, afectos de una sola entidad nosológica, y que sólo reciben el medicamento objeto del estudio; en esta situación podemos descartar incumplimiento terapéutico.

La efectividad se define como “la obtención de un objetivo en condiciones reales de observación”.

Consiste, igualmente, en un criterio clínico, pero más ajustado a la realidad, dado que los pacientes son estudiados en su situación habitual, es decir, más de una enfermedad (pluripatología

y politerapia consiguiente), en ocasiones habrá incumplimiento terapéutico, estarán presentes diversas variables de su entorno (socioculturales, profesionales, laborales, familiares, etc.).

La eficiencia es un criterio clínico-económico. Consiste en la obtención de un objetivo, consumiendo el menor número posible de recursos, aumentando así el beneficio para la población a la cual se dirige.

En los estudios farmacoeconómicos, los recursos siempre se van a cuantificar en unidades monetarias, mientras que los resultados clínicos se podrán medir de diferentes formas que van a determinar cinco tipos de análisis:

- a) coste-beneficio.
- b) coste-efectividad.
- c) coste-utilidad.
- d) minimización de costes
- e) coste de la enfermedad.

a) **Análisis coste-beneficio.-** En este tipo de estudios, tanto los costes implicados como los resultados clínicos obtenidos, son medidos en unidades monetarias (dólares, libras, euros). Nos permiten elegir la alternativa que presente una mejor relación beneficio/coste y un beneficio global aunque, en ocasiones, resulta

complicado trasladar a dinero los beneficios que se obtengan en distintos parámetros de salud (66).

b) **Análisis coste-efectividad.-** En estos análisis, los *resultados clínicos* de las opciones evaluadas se van a medir en unidades físicas (años de vida ganados, muertes evitadas, casos curados, mg. de colesterol disminuídos, etc.), y los *costes* en unidades monetarias.

Esta modalidad de análisis fármacoeconómico es la más empleada en el ámbito sanitario, aunque sólo nos sirve para comparar alternativas en las que los resultados clínicos evaluados se expresen en las mismas unidades físicas (67).

c) **Análisis coste-utilidad.-** La medida que, usualmente se utiliza en este análisis es el tiempo, en forma de “años de vida ajustados por calidad”. Combina cantidad y calidad de vida. Para medir el parámetro “utilidad” se emplean escalas de salud que van desde el valor 10 (salud ideal) hasta el 0 (muerte), existiendo, incluso, valores negativos que corresponden a los estados de salud que el paciente considera como peores que la propia muerte (68).

d) **Análisis de minimización de costes.-** Estos estudios comparan los costes de dos o más alternativas terapéuticas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo aquélla que presente un menor coste global. Para aplicar este tipo de análisis será necesario poder asegurar, con total fiabilidad, que la *eficacia / efectividad* de las opciones comparadas es, sin duda, equivalente, bien a través de ensayos clínicos controlados, o bien con un

metaanálisis de estudios ya realizados, con tal que hayan sido efectuados con una correcta metodología que ofrezca garantía de precisión y validez (69).

e) **Análisis del costo de la enfermedad.**- Se limita a cuantificar los costes totales atribuidos a una determinada enfermedad durante un período de tiempo concreto. Sus resultados nos ayudan a conocer el consumo de recursos secundario al tratamiento y seguimiento de cada enfermedad, además de una valoración de la verdadera dimensión de las consecuencias socio-económicas de cada patología para la sociedad y para el Sistema Sanitario (70).

Yo no sé si el símil establecido en el título de este “discurso” (*de la raíz a las ramas*) es afortunado, pero estoy convencido de que, en el frondoso bosque de la Medicina, tenemos un hermoso árbol: el de la farmacología clínica, que hunde sus raíces en los albores de la medicina; como ven, son muy profundas y, como la mayor parte de las raíces, sean *axonomorfas* o bien *fasciculadas*, cumplen con su misión en pacífica convivencia con su “micorriza” representada, en este caso, por las ciencias físico-químicas y biológicas que, en armoniosa simbiosis, todas obtienen provecho para su nutrición.

El tronco es el poderoso soporte de la estructura del árbol, pero... su papel no es sólo estructural; posee una impecable red de vasos de distintas categorías que se ocupan de conducir con carácter bidireccional, o mejor, bisentido, la savia y los azúcares representados, en la farmacología clínica, por la información que se va generando en los diferentes campos de la ciencia.

El tronco termina en una copa, formada por las ramas que nacen de él, y que se subdividen en otras más finas, donde se encuentran las hojas y las yemas de crecimiento. Las hojas son las generadoras de energía a través de la fotosíntesis.

En nuestro árbol, esta fotosíntesis se genera a partir de la luz que se hace cada vez que descubrimos una verdad nueva, una experiencia nueva, la interpretación de un fenómeno hasta entonces ignorado...en síntesis, un aumento de nuestro conocimiento que, inmediatamente, va a convertirse en jugosos frutos para la humanidad: prolongación de la expectativa de vida, descenso de la mortalidad, modificación de la morbilidad, conversión en ambulatorios tratamientos que antes tenían que ser hospitalarios (lo que abarata costes), disminución del absentismo laboral y lo más importante: alivia el sufrimiento.

Muchas gracias.

He dicho.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Albarracín, A. “El remedio terapéutico en el mundo primitivo”. En Gracia, D., Albarracín, A., Arquiola, E., Erill, S., Peset, J. L. y Entralgo, P., Historia del Medicamento, Doyma, Barcelona (1988c).
- 2.- Albarracín, A., “El fármaco en el mundo antiguo”, En Gracia, D., Albarracín, A., Arquiola, E., Erill, S., Peset, J. L. y Entralgo, P., Historia del Medicamento, Doyma, Barcelona (1988c).
- 3.- Laín Entralgo, P., “La calidad del Medicamento: alfa y omega”, JANO XXXI (14): 27–28, 1986.
- 4.- Riera, J., “Historia, Medicina y Sociedad”, Madrid: Pirámide (1985).
- 5.- Farré, M. “Memoria del proyecto docente y asistencial. Memoria de oposiciones a Profesor Titular de Universidad, Barcelona (1996).
- 6.- Garcia Ballester, L., “Galeno”, Ed. Guadarrama, Madrid (1972).

- 7.- Gracia, D., "El fármaco en la Edad Media", en Gracia, D., Albarracín, A., Arquiola, E., Erill, S., Montiel, L. Peset, J. L. y Entralgo, P.: Historia del Medicamento, Doyma, Barcelona (1988).
- 8.- Leake, C. D., "The scientific status of pharmacology", Science 134: 2069-2072 (1961).
- 9.- Litter, M., "Farmacología Experimental y clínica", 7ª ed. Buenos Aires: El Ateneo (1986).
- 10.- Deichmann, W. B., Henschler, D., Holmstedt, B., Keil, G., "What is there that is not poison? A study of the Third Defense by Paracelsus. Arch. Toxicol 56: 207-213 (1986).
- 11.- Arquiola, E., "La materia médica en el mundo moderno" (siglos XVI y XVII), en Gracia, D., Arquiola, E., Erill, S., Montiel, L. Peset, J. L. y Entralgo, P.: Historia del Medicamento, Doyma, Barcelona (1988).
- 12.- Jané, F., "Memoria de oposiciones", Barcelona, 1972.
- 13.- Garcia-Valdecasas, F., "History and Highlights of Spanish Pharmacology", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 453-462 (1975).
- 14.- Méndez, R.: "La vieja digital y los nuevos agentes inotrópicos cardiacos", Arch de Farmacol y Toxicol, 9: 4-20, 1983.
- 15.- Greef, K. (editor), "Cardiac Glycosides", Hand Exp Pharm 56, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1981.
- 16.- Hernando, T.: "Fundamentos farmacológicos y modo de empleo de los glucósidos y digitálicos en la insuficiencia cardiaca", Progresos de Terapéutica Clínica 15: 5-39, 1962.

- 17.- Mason, d. T.: "Insuficiencia cardiaca congestiva: mecanismo, evaluación y tratamiento", Ediciones Doyma, Barcelona, 1979.
- 18.- Rietbrock y Woodcock, B. G.: "Two hundred years of foxglove therapy", TIPS 6: 267-268, 1985.
- 19.- Peset, J. L.: "El fármaco en la Ilustración y el Romanticismo", en Gracia, D., Arquiola, E., Erill, S., Montiel, L. Peset, y L. Entralgo, P.: Historia del Medicamento, Doyma, Barcelona (1988b).
- 20.- Velasco A., Lorenzo P., Serrano J. S. y Andrés-Trelles F., en "Velázquez. Farmacología", 16ª Ed. Interamericana McGraw-Hill, Madrid (1982).
- 21.- Hernando, T., "La iniciación de la Farmacología Clínica en España", 1er. Simposio Internacional de Farmacología y Terapéutica Clínicas, Ministerio de Trabajo, Instituto Nacional de Previsión, Madrid, 21-26 (1977).
- 22.- Lasagna, Symp. Boerhav. Tours. Leyden. Excel Med Found, 1965.
- 23.- Modell. Clin. Pharm. Ther., 3-235, 1962.
- 24.- Lendle, Cit. Por Gross.
- 25.- Tetrault, Therapie, 23, 759, 1968-.
- 26.- Gross, Pharma. Clinica I, 103, 1969.
- 27.- Lasagna, L., "The pharmaceutical revolution forty years later", Rev. Farmacol Clin Exp 1984, 1: 157-161.
- 28.- Siderius, Symp. Boerhav. Cours. Leyden. Excep. Med. Found., 1965.

- 29.- Anónimo, *Lancet* 2: 1019, 1986.
- 30.- Erill, S., "La especialización en Farmacología Clínica", *Med Clin* 73, 2: 83-86 (1979).
- 31.- Annino, J. S., "What does laboratory quality control really control?", *New Engl J Med* 299: 1130, 1978.
- 32.- Laporte, J., "Diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos", *Avances en Terapéutica* 7: 1, 1976.
- 33.- Erill, S., "Avances en la técnica de detección de reacciones adversas a los medicamentos", *Avances en Terapéutica* 5: 125, 1974.
- 34.- Durán, J. A., "El Ensayo Clínico. Elemento unificador de la medicina", *Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Sevilla*, 1995.
- 35.- "Medical Research Council: Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis", *Brit med J* 2: 769, 1948.
- 36.- Flórez, J.: "Los ensayos de nuevos medicamentos en el hombre", en *Ponencias sobre Farmacología Clínica*, congreso de Medicina Interna, pág. 31, Ed. Sandoz, Barcelona, 1976.
- 37.- Baños Díez, J. E., "Principios de farmacoepidemiología", en Baños, J. E. y Farré, M., eds. *Principios de Farmacología Clínica*, Barcelona: Masson S. A., 2002, 217-232.
- 38.- Weber, W. W. and Cohen, S. N., en "Concepts in Biochemical Pharmacology", p. 213, Eds. Gillette, J. R. and Mitchell, J. R., Springer Verlag, 1975.
- 39.- Krasner, J. y Yaffe, S. J., en "Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology", pag. 357, Eds. Morselli p. L., Garattini, S. and Sereni, F., Raven Press Publ, New York, 1975.
- 40.- Gladtko, E. y Heiman, G., en "Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology", pag. 393, Eds. Morselli, P. L., Garattini, S. and Sereni, F., Raven Press, New York, 1975.
- 41.- Houston, J. B. and Octkiker, O.: "Scientific Foundation of Pediatrics", pags. 297, Eds. Davis J. A., Dobbing, J. and Heinemann, W., Medical Books, London, 1974.
- 42.- Rane, A., Lunde, P. K. M., Jalling, B., Yaffe, S. J. and Sjöqvist, F., *Journal of Pediatrics* 78: 877, 1971.
- 43.- Wettrel, G., Andersson, K. E., Bertler, A. and Lundstrom, N. R., *Acta Ped Scand* 63, 480, 1974.
- 44.- Woddwson, E. M., en "Scientific Foundations of Pediatrics", Chapter 12, p. 153, Eds. Davis J. A., Dobbing, J. and Heinemann, W., Medical books, London, 1974.
- 45.- Morselli, P. L., *Acta Pharm Suecica* 11: 647, 1974.
- 46.- Loebstein, R., Vohra, S., Coren, G., "Drug Therapy patients", en Carruthers, S. G., Hofman, B. B., Melmon, K. L., Nierenberg, D. W., eds. *Melmon and Morelli, Clinical Pharmacology*, Nueva York, McGraw-Hill, 2000, 1143-1150.
- 47.- Salgado Alba, A., "Geriatría", *Medicina* (Madrid, número especial), 1985, 155-161.
- 48.- Salgado Alba, A., "Geriatría, historia, definición, objetivos y fines, errores conceptuales, asistencia geriátrica", *Medicina* (Madrid) 1983, 50: 3.235-3.239-.
- 49.- Hanpen, J. M., Kampmann, J., Lauren, H.: "Renal excretion of drugs in the elderly", *Lancet*, i: 1170, 1970.

- 50.- Hamilton, L. D.: "Aged brain and the phenothiazines", *Geriatrics*, 21: 131-138, 1966.
- 51.- Feimberg, J., "Effects of age on human sleep patterns", en *Sleep: Physiology and Pathology, A Symposium*, Philadelphia, 1969, p. 39-52-.
- 52.- Oppenner, J. E. and Vervoren, T. M., "Gerontological pharmacology", C. V. Mosby Co. St Louis, 1983.
- 53.- Crooks, J., O'Maley, K., Stevenson, I. H., "Pharmacokinetics in the elderly", *Handbook of Clinical pharmacokinetics*. ADIS. Health Science Press, Sydney, 1983, 169-187.
- 54.- Sánchez, P., "Bases farmacológicas de la terapéutica en el anciano", *Inf Ter SS*, 1982, 11: 197-203.
- 55.- K. Turnheim, "When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly", *Exp Gerontol* 2003, 38: 843.
- 56.- M. D. Fick et al., "Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults", *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2716.
- 57.- D. T. Lan et al., "Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents", *Arch Intern Med*, 2005, 165: 68.
- 58.- Piédrola Gil, G., "El arte de envejecer", *Actualidad Médica*, T. 77, nº 720, p. 571-604, Granada, 1991.
- 59.- Pérez Díaz, J., "La demografía y el envejecimiento de las poblaciones", en Staab, A. S. y Hodges, L. C., ED. *Enfermería Gerontológica*, México D. F., McGraw Hill, 1995.

- 60.- FernándezCordón, J.A., "Demografía, actividad y dependencia en España", Bilbao: Fundación BBV-Documenta, 1996.
- 61.- Guralnik, J. M., Yanagishita, M., Schneider, E. L., "Projecting the older population of the United States: lesson from the past and prospects for the future", *Milbank Quarterly*, 1988, 66(2): 283-308.
- 62.- Jacozbone, S., Cambois, E., Chaplain, E., Robine, J. M., "The health of older persons in OECD countries: is it improving fast enough to compensate for population ageing?", *OECD*, 1999, Labor Market and Social Policy, Occasional Paper, nº 37.
- 63.- Fernández Cordón, J. A., "Proyección de la población española", FEDEA, 1998, Documento de trabajo 98-11.
- 64.- Jefferson, T., Demicheli, V., Mugford, M., "Elementary economic evaluation in health care", Londres, *BMJ*, 1996.
- 65.- Walley, t., Haycox, A., "Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology", *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43: 343-8.
- 66.- Hill, S. R., Mitchell, A. S., Henry, D. A., "Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses. A review of submission to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme", *JAMA*, 2000, 283: 2116-21.
- 67.- O'Brien, B., "Principles of economic evaluation for health care programs", *J Rheumatol* 1995, 22: 1399-402.
- 68.- Torrance, G. W., Feeny, D., "Utilities and quality-adjusted life years", *Int J Technol Assess Health Care*, 1989, 5: 559-75.

- 69.- Eisengerg, J. M., "Clinical economics. A guide to economic analysis of clinical practices", JAMA, 1989, 262: 2879-86.
- 70.- Drummond, M., "Cost of illness studies. A major headache?", PharmacoEconomics, 1992, 2:1-4.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN AL INGRESO DEL  
PROFESOR MANUEL GARCIA MORILLAS  
EN LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE  
ANDALUCIA ORIENTAL**

**Antonio Campos Muñoz**

Por segunda vez desde mi ingreso en esta Real Academia tengo el honor y la satisfacción de pronunciar el discurso de recepción de un nuevo académico. Se trata en este caso del discurso de recepción al discurso de ingreso que acaba de pronunciar el Profesor D. Manuel García Morillas, catedrático de Farmacología de nuestra Facultad, académico de número de esta Corporación desde hace apenas unos minutos y sobre todo, y para mí, un verdadero y muy querido amigo.

Agradezco por ello, muy sinceramente, a nuestra presidenta el encargo y el honor que me ha hecho al designarme. Es un deber que cumplo, como antes he comentado, con una gran satisfacción y con un gran júbilo.

Existen seres humanos que resumen en su propia existencia las vidas, los valores, las zozobras, las aspiraciones y las esperanzas de muchos otros. Manuel García Morillas es uno de ellos. Su

trayectoria biográfica, su actitud ante la vida, su compromiso humano, sus inquietudes y sus sueños son el exacto término medio de muchos otros, son ,si quisiera expresarlo en términos de exactitud matemática, el vector resultante, el lugar geométrico de la vida, de los compromisos, de las inquietudes y de los sueños de muchos de nosotros. Por eso, por todo eso, son muchos, somos muchos, los seres humanos que lo queremos, lo admiramos, y que sabemos que Manuel García Morillas es un hombre en quien se puede confiar.

Para demostrar lo que acabo de decir permítanme que distinga en su biografía, y en su trayectoria humana y académica, cuatro rasgos que creo definen, mejor que cualquier descripción al uso, la personalidad del nuevo Académico; unos rasgos, unas cualidades, que son , al fin y al cabo, las que finalmente le han traído a esta casa y que son, a mi juicio, las que, junto a su conocimiento profesional de la Farmacología, va a aportar a la vida diaria de esta Real Academia a la que ahora se incorpora.

Las cualidades, los rasgos, a los que acabo de hacer referencia, son: voluntad, serenidad, pragmatismo y lealtad. Intentaré describir cada uno de ellos haciendo referencia a distintos momentos de su trayectoria biográfica y profesional.

### **La voluntad**

Capileira, años cincuenta, la escuela del pueblo bajo la tutela de un maestro singular, D. José Rivas Jiménez , acoge a un puñado de niños, hijos de una España que va dejando atrás la posguerra

pero que sigue aún aislada del mundo y llena de necesidades. Uno de esos niños es Manuel García Morillas, uno de los seis hijos de Valeriano y Eduarda. Don Valeriano es talabartero, se ha establecido en Capileira, procedente de Jerez del Marquesado y en su taller fabrica y repara correajes y guarniciones de cuero para las caballerías de toda la comarca. En la escuela, Manuel García Morillas destaca por su viveza, por ser un niño despierto y disciplinado, lo que no escapa a la sagacidad del maestro. En el taller de la familia contempla las tertulias que el medico, el cura y, a veces, su propio maestro mantienen con su padre y otros clientes de la talabartería, lo que estimula, sin duda, su atención y curiosidad innata. La vida en las Alpujarras de aquellos años, en el seno de una familia numerosa, va a ser por otra parte para el niño Manuel García Morillas una verdadera escuela de solidaridad y de sacrificio que va a dejar para siempre una huella indeleble en su personalidad futura.

En este contexto el horizonte de Manuel García Morillas parecía destinado a seguir el trabajo familiar, a cultivar dignamente un oficio, a formar una familia y a integrarse, como tantos españoles de bien han hecho en la vida, a una sociedad rural, hoy día desgraciadamente muy desarraigada por los excesos de la globalización y la carencia de un verdadero sentido de la identidad.

Sin embargo a instancias de su maestro y siguiendo a su hermana, que ya se había trasladado a Granada Manuel García Morillas realiza el examen de ingreso al Bachillerato con 13 años,

obteniendo Matricula de honor y posteriormente una beca para continuar sus estudios. En el Instituto Padre Suárez los llevará a cabo con gran brillantez con el concurso de un extraordinario plantel de profesores que para sí quisieran hoy muchas universidades. Me refiero a figuras como D. Antonio Domínguez Ortiz, D. Fernando Mascaró, D. Emilio Orozco, D. José Ulecia, D. Misael Goicoechea o D. José Martín Recuerda entre otros. En otro lugar he afirmado que son profesores como éstos los que en los Institutos de enseñanza media de España han mantenido viva la cultura española y la ética civil, esa que al parecer hoy hay que aprender en los libros porque quizá no se ve suficientemente representada en el ejemplo. Es precisamente en el fracaso de la enseñanza media donde creo está la raíz de los problemas de falta de identidad, de sentido y de responsabilidad que tanto afectan a los jóvenes de nuestros días.

Manuel García Morillas, ha empezado algo tarde su bachillerato, pero con una voluntad digna de reconocimiento no solo finaliza con éxito sus estudios de bachillerato sino que da un paso mas, absolutamente distinto de lo que para él y para su familia hubiera sido previsible. En vez de Magisterio, a cuyos estudios parecía destinado, Manuel García Morillas, con la imagen de los médicos rurales que conoció en su Capileria natal, orienta su dedicación y su esfuerzo a la Medicina y, en nuestra querida Facultad, va a cursar la Licenciatura al amparo también de grandes maestros, la mayor parte de ellos ya desaparecidos. Quiero destacar por la influencia que ejercieron sobre Manuel García Morillas a D. Carlos Osorio, que inició su docencia en nuestra Facultad con el curso de nuestro nuevo académico, a D. Emilio Muñoz,

entonces Rector de la Universidad y a D. Arsacio Peña. Dos de estos profesores formaron parte, años mas tarde, del tribunal que lo incorporó al Hospital clínico como medico residente una vez finalizados sus estudios. La terapéutica clínica, entendida en el contexto general de la medicina diagnostica y asistencial va a ocupar la atención preferente de Manuel García Morillas en esos sus primeros años de vida como médico. Dos personas claves van a ser decisivas en este periodo. Por una parte D. Antonio Mundo, que llegado a nuestra Facultad con la intención de desarrollar una labor creativa e innovadora en la Farmacología, encuentra en el joven García Morillas a la persona en quien proyectar sus saberes y sus ideas. La otra persona, a la que hacia referencia, es el Prof. Juan Luís del Árbol que llegado de Nueva York trae un modo de ejercer la clínica novedoso y riguroso en el que la terapéutica farmacológica ocupa un lugar de privilegio. La voluntad de Manuel García Morillas le hace beber de ambas fuentes, realiza su tesis doctoral y un nuevo camino – la farmacología clínica – parece abrirse en su horizonte.

La vida ha llevado a Manuel García Morillas de una escuela rural en las Alpujarras a mediados de los cincuenta a un Hospital universitario emergente a comienzo de los años setenta – el Hospital Clínico de Granada- . En esa trayectoria hay sin duda azar, oportunidades y mucho sacrificio personal y familiar, pero hay sobre todo una voluntad de superación y de lucha sin la cual no podría explicarse el sentido último, vectorial, firme y claro, de la trayectoria que acabo de relatar.

## Serenidad

Cualquiera que conozca a Manuel García Morillas podría describirlo como un hombre sereno, como un hombre tranquilo.. Así ha sido su trayectoria académica en el mundo de la Farmacología y así ha querido que fuese. Es una trayectoria regular sin altibajos, una trayectoria que desde el Doctorado a la Cátedra ha transcurrido abordando y desarrollando sin estridencias todos los aspectos que caracterizan a la Farmacología moderna: la investigación en Farmacología experimental , la Farmacología clínica asistencial en la que se ha ocupado especialmente de la cinética farmacológica de la mujer embarazada y de la Farmacovigilancia contribuyendo muy especialmente a la misma a través de la creación y el desarrollo del Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Su labor docente en Farmacología ha estado siempre impulsada por el rigor y el orden expositivo sin ninguna concesión al barroquismo ni al espectáculo. Su labor a favor de la convivencia en el seno de su propio departamento en el que ha tenido la oportunidad de relacionarse con profesores de escuelas farmacológicas muy distintas, como los profesores Erill de la escuela catalana del Prof. García Valdecasas y Alfonso Moreno de la escuela madrileña del Prof. Lorenzo Velázquez, ha sido absolutamente ejemplar. Cuando se crearon y fusionaron departamentos como consecuencia de la Ley de Reforma Universitaria de los ochenta, la serenidad de Manuel García Morillas contribuyó a que las posibles confrontaciones quedaran en simples hipótesis futuristas.

Hace unos días estuve con el Prof. Zarzuelo, actual director del Departamento interfacultativo de Farmacología y en el curso de

la conversación me dijo “No hay ningún problema entre Farmacia y Medicina ¿como se pude tener un problema con Manuel García Morillas?

Una vida, por tanto, una trayectoria académica, presidida por la serenidad en el quehacer y en lo que Laín llama, el quehablar. Una serenidad, que el diccionario define como aquéllo que es dulce y apacible y no se altera por influjo de ninguna pasión; una serenidad que constituye , a mi modo de ver, uno de los vectores , de los rasgos y de las cualidades mas claras por la que se distingue en su trayectoria ,vital y profesional, nuestro nuevo académico.

## Pragmatismo.

Manuel García Morillas es un hombre pragmático. ¿Quiere ésto decir que es un hombre sin utopías y sueños? En absoluto. El pragmatismo consiste en hacer nuestro hábito compatible con las creencias y los hábitos de los demás sin traicionar las creencias propias. ¿Es ello posible? ¿Podemos, en aras del pragmatismo, ceder sin perder las convicciones, sin perder las utopías, sin perder las ficciones con las que hemos ido configurado nuestro mundo? ¿Existe algún límite?

La respuesta mas pragmática a estos interrogantes está, a mi parecer, en las dos palabras “como sí”, que Hans Vaihinger logró elevar a la categoría de sistema filosófico -la filosofía del como sí- en el primer tercio del siglo XX. El lema de esta filosofía pragmática es la unión de los hechos con los ideales. El ser humano no cuenta

con otra alternativa que vivir de ficciones: como si las creencias utópicas que forjamos en nuestros sueños fueran, alguna vez, posibles; como si las creencias más terribles que somos capaces de imaginar nunca fueran realmente a suceder. Sin creencias y ficciones útiles y valiosas, afirma Vaihinger, se disuelven el pensar, el sentir y el obrar humano. Por eso la filosofía del “como si” no es solo, para su autor, una lógica operativa y una norma para pensar sino también, y de ahí su inserción en la filosofía pragmática, una regla específica y concreta para obrar, una regla útil, por tanto, para ceder, en convivencia, sin tener que arrinconar ni perder las convicciones.

Manuel García Morillas ejerció ocho años como Vicedecano de Ordenación Académica. No he conocido a nadie que haya ejercido ese difícil papel con el pragmatismo y la flexibilidad que ese cargo requiere. He sido testigo en primera persona y sé que es a Manuel García Morillas a quien se debe el éxito de uno de los cambios más importantes en la enseñanza médica de esta facultad en sus muchos años de historia. Se trata del plan tutorial de prácticas. Un plan puesto en marcha en 1996 tras tres años de preparación y tras una ingente obra de convicción primero y de generosidad después llevada a cabo en y por los profesores de los departamentos clínicos de nuestra facultad con los que Manuel García Morillas desarrolló todo su talento pragmático al servicio de lo que era entonces y sigue siendo hoy nuestra mayor utopía: la mejor enseñanza clínica posible para nuestros alumnos.

El plan, y basta decir esto para valorar su significado, fue calificado por la revista Lancet como un verdadero ejercicio de diplomacia al servicio de la educación médica.

El pragmatismo, por tanto, como instrumento de la voluntad y de la serenidad en el quehacer y en el quehablar de Manuel García Morillas. Ese es, en consecuencia, el tercer gran vector de su trayectoria vital y profesional. El tercer rasgo, la tercera cualidad que hoy me honro en proclamar públicamente.

### **Lealtad**

La lealtad en Manuel García Morillas es paradigmática. Lealtad en primer lugar consigo mismo, sin la cual cualquier otra carecería de sentido. Manuel García Morillas es leal a sus convicciones más íntimas y profundas, sus convicciones religiosas, su familia, una familia ejemplar con M<sup>a</sup> Dolores Caracuel y con sus tres hijos, que ingresan hoy también con él en esta Real Academia, como suele afirmar el Prof. Guirao en actos de recepción semejantes. Pero Manuel García Morillas es además leal con su Facultad y su Asociación de Antiguos Alumnos, con su Universidad, con su Granada, con sus Alpujarras, con su País, con nuestro querido País, España, hoy tan infravalorado por la arrogancia de unos y la cobardía de otros.

Y desde hoy, una lealtad más porque Manuel García Morillas sella a partir de este momento, estoy seguro, un compromiso absoluto de lealtad con esta institución que lo acoge; una institución, la Real Academia de Medicina de Granada, que desde 1831, trata de reconocer y de impulsar en Andalucía Oriental la mejor medicina posible.

Ejemplo de lealtades permítanme destacar dos muy especiales que he tenido ocasión de vivir y compartir con él. En primer lugar la lealtad amistosa que tuvo con el Prof. Felipe Sánchez de la Cuesta. El la ha relatado aquí en parte, en esta sesión y en la sesión necrológica que tuvo lugar en esta corporación con motivo de la reciente y temprana muerte de nuestro ilustre compañero. Se trata de una amistad labrada en Málaga, a mediados de los años setenta cuando la trayectoria granadina de nuestro nuevo académico vivió un paréntesis formativo y profesional en el Hospital Carlos Haya y la Facultad de Medicina de la ciudad hermana. Una amistad continua y permanente que supo aunar la colaboración profesional, el intercambio cultural, la confianza familiar, el compartir preocupaciones y problemas de toda índole y, sobre todo, y lo más importante el saber que la lealtad en la amistad consiste en desear el gozo de la presencia que supone siempre el amigo, cualquiera que sea la circunstancia en la que éste pudiera encontrarse. El texto que dedica Manuel García Morillas a Felipe Sánchez de la Cuesta en la sesión necrológica es, sin duda, un homenaje justo y merecido al académico fallecido pero es, sobre todo, un texto magistral sobre la amistad y sobre lo que la lealtad, como adhesión intelectual libre y afectuosa hacia el amigo, supone en el ejercicio diario de dicho sentimiento.

Existe otro tipo de lealtad que Manuel García Morillas ha desarrollado asimismo de forma magistral y de la que soy testigo privilegiado. Se trata de la lealtad institucional. Una lealtad que en su caso desarrolló como Vicedecano de la Facultad de Medicina de Granada entre los años 1992 y 2000, años en los que tuve la responsabilidad de ser decano de dicha institución.

Antes de acceder al Decanato yo tenía ya muy claro que de ser Decano, Manuel García Morillas ocuparía el vicedecanato de ordenación académica. Por sus cualidades –voluntad, serenidad y pragmatismo- era la persona más adecuada para trabajar con un Decano como yo inquieto, apasionado e imaginativo con todas las ventajas y peligros que tienen estas posibles cualidades o defectos míos. En los ocho años que compartimos el trabajo en el decanato no me faltó nunca su consejo sereno y pragmático, necesario para el logro de cualquier tipo de utopía, un consejo que en ningún caso deslizó hacia interés personal alguno. En dicho periodo no flaqueó nunca en su respaldo en ninguno de los difíciles retos que nos propusimos, ni trató tampoco nunca de suplir con iniciativas propias posibles o presuntas deficiencias mías o de mis antecesores. Desarrolló al máximo sus capacidades en los distintos objetivos que nos marcamos en aquella hermosa etapa de nuestras vidas y no pretendió nunca atribuirse como éxito personal lo que era fruto de un trabajo conjunto ni escaparse, como si no hubiera estado allí, si el error o el fracaso acompañaban a la empresa. Y lo más importante, su lealtad hacia lo que concebimos y lo que hicimos, con sus aciertos y errores como en toda obra humana, superó el límite del tiempo de gestión y ni una sola vez tras dejar yo el Decanato y el Vicedecanato hemos mirado atrás para reprocharnos lo que hicimos, por qué lo hicimos o lo que no hicimos, por qué dejamos de hacerlo.

Maestro de lealtades Manuel García Morillas merece por mi parte no solo mi mas sincero reconocimiento como Profesor y responsable académico de la Facultad en una etapa en la que puso sus virtudes –voluntad, serenidad y pragmatismo- al servicio de la

Facultad sino, sobre todo, mi gratitud y mi reconocimiento más sincero como el ser humano excepcional que es y que, por serlo, hace de la lealtad una de sus banderas más nobles. Un ser humano excepcional de cuya amistad muy orgullosamente me honro.

El discurso de ingreso que ha pronunciado el Profesor Manuel García Morillas en esta sesión ha puesto de relieve, en lo que a la Farmacología se refiere, que su estructura mental y sus valores se proyectan de un modo admirable en su quehacer científico y sanitario. Hace algún tiempo escribí que si tuviésemos que buscar en la evolución y la historia humana algún hilo conductor que nos llevase desde su origen hasta el momento presente, un hilo que haya dado continuidad y sentido a la vida humana, la búsqueda continua de sanar sería sin duda uno de esos hilos.

Pues bien, en el discurso que acabamos de oír, el nuevo académico ha establecido lo que la Farmacología ha sido y ha significado como parte fundamental de ese hilo conductor.

Creo que la metáfora, o la parábola si hay que ser más preciso, del árbol para dar cuenta de lo que ha sido y es la Farmacología constituye un verdadero acierto argumental y descriptivo que nos ha ayudado a todos a ubicar correctamente las distintas aportaciones y orientaciones que, desde la antigüedad hasta nuestros días, han condicionado el devenir de la terapéutica medicamentosa.

Permítanme destacar del discurso del Prof. García Morillas tres catas elementales de la raíz, el tronco y las ramas del árbol que nos ha mostrado. Pretendo con ello hacer énfasis en algunos

de los aspectos abordados por nuestro nuevo compañero de Academia y al hacerlo resaltar, muy brevemente, la presencia de la Farmacología en ese hilo conductor, que va desde la raíz a la hoja, en esa constante búsqueda de la salud que a lo largo de la historia ha procurado siempre el ser humano. Finalizaré con posterioridad mi intervención haciendo una reflexión sobre el significado último que, a mi modo de ver, tiene el discurso que acabamos de oír. Intentaré, al hacerlo, incardinar dicho significado en la realidad y en el sentir de nuestro vivir diario.

En su discurso nos cuenta, en efecto, el Prof. García Morillas que en la raíz de la farmacología esta sin duda esa importante distinción que hace Galeno entre el alimento que ayuda a conservar la salud, los fármacos que la restituyen y los venenos que producen la enfermedad. Y añade, además que es precisamente entonces cuando, por primera vez, se sugiere el concepto de relación dosis –respuesta al establecerse hasta cuatro grados distintos en la intensidad de la acción del fármaco. Un grado de acción que incluye incluso su actividad o acción destructiva.

En el tronco del árbol, siguiendo el hilo conductor, se encuentra, en el relato del profesor García Morillas, la fundamental aportación de Paracelso de considerar que “todas las cosas son venenos pues no existe nada que carezca de propiedades venenosas. Es únicamente la dosis la que convierte algo en veneno” .

La aceptación por un lado de que la acción del fármaco esta vinculada a la dosis, como hemos visto en el galenismo y el complemento, ahora con Paracelso, de que incluso en cualquier

circunstancia, hasta en la mas beneficiosa, la curativa, el fármaco resulta ser, también, un veneno, hace que el hilo conductor de la farmacología, el hilo conductor de esta forma humana de sanar, siga transcurriendo por el árbol , esto es por la historia humana, dando un paso más hacia la comprensión de los efectos beneficiosos y nocivos que los fármacos ejercen sobre el cuerpo humano.

A través del tronco la savia asciende hasta las ramas. En ellas encontramos ya, en el relato del Prof. García Morillas, que para avanzar en el conocimiento de esa vertiente “venenosa” del fármaco, esto es en sus contraindicaciones y efectos mas peligrosos, surge todo un conjunto de reglas, dispositivos y protocolos de investigación que conduce a lo que, como él ha explicado con sumo detalle, se conoce hoy como farmacología clínica. Un estudio de los fármacos que se realiza a la cabecera del enfermo, a través del ensayo clínico, y que no tiene otro objetivo que hacer del fármaco un elemento terapéutico capaz de interaccionar con el ser humano enfermo de tal manera que la interacción no dé origen a alteraciones significativas y pueda, por tanto, ser considerada como una interacción prácticamente inocua.

El desarrollo de la farmacología clínica y del ensayo clínico, en las ramas del árbol que nos ha presentado el prof. García Morillas, ha sido muy minucioso y no es preciso que yo haga ningún comentario más al respecto. Sí es importante, sin embargo constatar que el hilo sigue su curso y que la savia sigue fluyendo hacia las hojas. Un hecho no obstante si quiero destacar. Se trata una vez más del carácter pionero de Granada y nuestra universidad en el amanecer de un nuevo tiempo para la ciencia médica en

nuestra Patria. Lo fue en el siglo XIX con la introducción a través de Mariano López Mateos y Aureliano Maestre de San Juan de la teoría celular en España y de toda la ciencia histológica. Y lo fue también en el siglo XX en el nacimiento de la Pediatría social o de la vertiente medicoquirúrgica de la dermatología. Es importante y muy significativo poder constatar aquí, tras este discurso, que Granada y la figura de D. Emilio Muñoz, han sido también pioneras en el impulso y el desarrollo en España de la Farmacología clínica. Quizá sería de justicia colocar, algún día, en nuestra Facultad una placa conmemorativa de ese hecho verdaderamente histórico en el devenir de la Farmacología española.

Decía con anterioridad que quería terminar mi intervención haciendo una reflexión final sobre el significado último del discurso del Prof. García Morillas. Creo que discursos, como el que acabamos de oír, son, en efecto, absolutamente necesarios por dos razones. Por una parte porque el ser humano, como afirmaba Ortega, es un ser radicalmente histórico, porque el ser humano es el único ser de la naturaleza que tiene junto a su biología, biografía y junto a su biología y su biografía pasado colectivo, esto es historia. Conocer el pasado, la historia en cualquier ámbito del quehacer humano es, así lo he considerado siempre, un acto de estricta humanidad, un acto necesario para humanizar cualquier actividad o acción a realizar en el tiempo presente. De no contar con una perspectiva histórica cualquier acción del presente no llega a ser más que una mera acumulación de datos y de hechos sin sentido.

El discurso del Prof. García Morillas ha dado a nuestra visión del acto de curar, a la utilización de los fármacos en nuestra vida

diaria, seamos médicos, profesionales sanitarios o no, un espesor histórico del que posiblemente la mayoría de nosotros carecíamos. Pero hay más, la singularidad del tema tratado nos debe mover también hacia una reflexión, que aunque conocida, olvidamos con cierta frecuencia. Se trata del carácter progresivo y continuo con el que el ser humano avanza en su lucha contra el dolor, la enfermedad y la muerte. Es frecuente oír, en el ámbito popular, que la medicina de nuestros días puede curar casi todo y comprobar, a veces con la complicidad de la administración, que el tratamiento de cualquier enfermedad no es más que la mera prestación de un servicio previamente establecido y estandarizado en un catálogo. Las consecuencias de este proceder generan no pocas frustraciones en pacientes y, por supuesto, en los médicos y en el resto de los profesionales sanitarios. Pues bien una de las razones que conduce a esta situación es sin duda la ignorancia, la carencia de ese espesor histórico que, en tantos y tan diferentes ámbitos, incluido por supuesto el de la terapéutica farmacológica, debería acompañar nuestro tránsito por la vida y nuestra relación con la salud y la medicina.

Querido Prof. García Morillas, gracias por su discurso, gracias por dar espesor histórico a nuestra relación con los fármacos, gracias por humanizar nuestra relación con el mundo del dolor y de la enfermedad y gracias, sobre todo, por regalarnos, a mí personalmente y, desde ahora oficialmente a esta Real Academia, el don precioso de su amistad y su trabajo. Una amistad y un trabajo que como decía D. Pedro Laín es la donación de lo que uno hace, la donación de lo que uno tiene y la donación de lo que uno es. Es

decir todo lo que usted, Prof. García Morillas, vive y practica cada día

Por todo eso y para todo eso esta Real Academia de Medicina en el día de hoy, con los brazos abiertos, le recibe y acoge y le muestra en este acto públicamente su alegría.

Muchas gracias.