

## EXPERIÈNCIES DE FARMACOLOGIA

### Microbis, animals i homes

JAUME PI-SUNYER

El retorn a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, després de gairebé 40 anys d'absència i d'allunyament geogràfic, és un moment de gran emoció, i vui començar donant les gràcies als estimats amics que m'han honorat amb la invitació, i de manera particular a Josep Alsina i Bofill, company de tant de temps i amb tants de records comuns. No fa gaires mesos evocava en una publicació les hores passades a l'Acadèmia en els anys d'estudiant i de les primeres activitats professionals: la biblioteca, instrument de treball viu i confortable; el pati, espai social i bon lloc d'estudi en les tardes d'estiu; les sessions setmanals; i algunes figures eminents d'aquell temps, que ens han deixat, gairebé totes, amb el pas implacable dels anys. Tot això és llunyà, i ara ens reunim en una casa nova, amb gent nova. És òbvia la meva satisfacció en tornar a aquesta comunitat, fidel sempre a les normes establertes des de la fundació: qualitat científica, medicina pràctica, acord amb la realitat de l'ambient i un poc de protesta activa i creadora.

«Conservar la salut i guarir les malalties: heus aquí el problema que s'ha plantejat la medicina des dels seus orígens, la solució científica del qual persegueix sempre.» Així comença la «Introduction a l'Étude de la Médecine Expérimentale» (1865). Però Voltaire (1694-1778) ens deia un segle abans que els metges usen medecines de les quals saben molt poc, per a curar malalties de les quals encara saben menys, en malalts dels quals no saben res. Fa uns 50 anys un investigador distingit, original i creador, Lawrence Henderson (1878-1942), afirmava que l'atenció d'un malalt mitjà per un metge amb coneixements normals produiria algun profit objectiu en la meitat dels casos; no més. L'acció subjectiva, afectiva, del metge és un element diferent i autèntic. El metge és, en bona part, un doll d'illusió i esperances, com diu Grenet, i en aquest sentit la seva ajuda ha estat certa i notable des de l'antigor.

Seria just de repetir ara el comentari de Henderson? Evidentment, no. En el curs de la nostra vida hem vist florir una terapèutica eficaç, variada,

enèrgica i perillosa a causa de la pròpia potència. I hem après a manejar-la. La variabilitat individual de la resposta a l'administració d'un medicament implica l'esforç per a trobar la dosi ajustada als requeriments del malalt i a les condicions del moment. Aquesta precisió era menys important quan les medecines d'ús corrent posseïen activitat escassa: ara juguem amb agents d'elevat potencial terapèutic i tòxic. Smith i Rawlin\* es pregunten si no és més gran la necessitat de millorar els mètodes d'aplicació del que tenim a les mans que la introducció de drogues noves. Idea que sembla una ombra, en condicions més complexes i amb un repertori de medicacions més divers, del propòsit d'un llibre popular en els meus anys d'estudiant, «La terapèutica amb vint medicaments», de Noel Fiessinger. Solució fàcil, però poc encertada: la varietat afina l'ús en cada malalt, al mateix temps que crea dificultats de tria al metge.

Com s'ha aconseguit aquest progrés? Podem jutjar en bona part, com a imatge, l'evolució en termes barcelonins. A principis de segle era una condició important per al professor de Terapèutica ésser farmacèutic, i la doctrina predominant era l'art de receptar. Representació d'aquest període era Valentí Carulla i Margenat (1864-1923), més tard marquès de Carulla. L'observació empírica era un factor important, i sens dubte valuós, però l'ensenyament consistia en un catàleg de medicaments presentats sense atenció a les afinitats funcionals ni als canvis en el cos del malalt, pobre en lleis generals i en profunditat de l'anàlisi. L'observació és una font preciosa de coneixements i cal recordar que li devem, entre moltes altres medicacions, la digital, la quina i la reserpina, més tard suportades per la confirmació experimental. Tornant a Carulla, evocarem dos moments estellars de la seva carrera: l'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina (1901) i la sessió inaugural de torn (1911). Els títols dels estudis són reveladors: «Consideraciones sobre el Arte de Recetar» i «Simplicidad o complejidad en la prescripción médica». La revista «Therapia», fundada i dirigida per ell (1909), proporcionà informació útil sobre nous mètodes terapèutics; la majoria dels articles són de caràcter clínic o dedicats a la terapèutica física.

Representa el període següent el seu successor en la Càtedra, Jesús Maria Bellido i Golferichs (1880-1952), professor efectiu de Farmacologia i Terapèutica des de l'any 1929. Aquest és un bon moment per a recordar el mestre respectat i estimat, president que fou d'aquesta Acadèmia. Home modest, hàbil en les tècniques i erudit, amb bon sentit com pocs i —segons Antoni Trias— destacat, al costat del meu pare, «en una col·laboració eficaçíssima, abnegada i tan silenciosa com intelligent».\*\* Autor de treballs importants so-

---

\* S. E. Smith a. M. D. Rawlins, «Variabilit yin Human Drug Response». Butterworths, London, 1973.

\*\* A. Trias i Pujol, «Experiències sobre l'Ensenyament de la Medicina durant l'Autonomia de la Universitat de Barcelona (1933-1939)». I Congrés Internacional d'Història de la Medicina Catalana, Barcelona, 1970, IV, 203.

bre reflexos reguladors de la secreció renal, sistema neurovegetatiu i acció dels ions sobre la funció cardíaca, registrà els primers electrocardiogrames obtinguts a Catalunya, i probablement a Espanya (1913). Actuà sovint com a ponent en els Congressos de Metges de Llengua Catalana, des del primer (1913), i en el Segon Congrés Universitari Català (1919). Per damunt de tot, exercí gran influència entre els que el voltàvem i les hores al seu costat mai no eren hores perdudes. Desgraciadament no durà gaire i dedicà molts dies, en els seus anys millors, a la reorganització de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma, com a secretari, al costat d'un altre bon mestre, Joaquim Trias Pujol, degà en aquells anys difícils i fruitosos. Morí exilat, a Tolosa del Llenguadoc, sempre amb una esperança vehement de tornar. Com molts farmacòlegs europeus de l'època, procedia del camp de la fisiologia, i amb el professor Teófilo Hernando, a Madrid, clínic de prestigi, que durà molts anys i exercí gran influència, representen el pas cap a la farmacologia experimental. Alguns, com Cornelius Heymans, alternaren en els dos camps. Els successors, Benigno Lorenzo Velázquez, Rafael Méndez, Jaume Raventós, Albert Folch, Francisco García Valdecasas, Josep Maria Massons, amic des dels anys en que representà els estudiants en el Claustre de la Universitat Autònoma, i altres, sorgiren d'una base farmacològica ferma, ara normal.

Els fons doctrinal és l'estudi de les accions de les drogues en el laboratori, passant de l'observació a l'experiment controlat i comparatiu. El canvi és substancial. Primer topà amb la resistència usual enfront de les innovacions, amb la oposició al criteri experimental, expressada per Josep de Letamendi (1828-1897) en l'aforisme «a la medicina humana le falta hombre y le sobra rana»: més tard mostrà tot el seu valor i s'imposà. La farmacodinàmica, passa a farmacocinètica, amb la mesura i descripció precisa com objecte. Així es forma un criteri segur sobre els medicaments, que permet jutjar sobre llur eficàcia i les dificultats de l'ús. Amb els canvis ràpids en moltes formes de tractament, aquest criteri és més important que l'estudi monogràfic de les medecines actuals, amb esdevenidor incert. Acceptada com a base ferma del coneixement, en l'aplicació es planteja el problema de l'extrapolació a l'home dels resultats obtinguts en altres espècies.\*

La farmacologia humana i la farmacologia clínica són més que farmacologia en una espècie diferent. A part dels aspectes ètics, que no ens toca analitzar ara, hi ha la dificultat addicional de l'estudi en homes sans i homes malalts, que poden representar condicions diferents de resposta. A més, requereixen sovint mètodes especials i, per damunt de tot, un judici objectiu, indispensable en la recerca científica. P. B. Medavar, Premi Nobel de 1960, escriu: «L'investigador ha de tenir sempre present la seva fallibilitat i protegir-se constantment del prejudici en la interpretació dels resultats que

\* «The correlation of Adverse Effects in Man with observation in Animals». Proc. European Soc. for the Study of Drug Toxicity. Excerpta Medica, XII (1971).

puguin afavorir la seva hipòtesi temporal; donar particular importància a les observacions i efectes *contraris* a les hipòtesis que voldria veure confirmades. És per això que les proves clíniques de remeis nous han d'ésser «doblement cegues», sense conèixer, ni el malalt ni el metge, qui pren la medecina i qui pren el placebo. Una tercera persona, desinteressada, guarda la clau i no la revela fins que l'observació clínica és acabada i completa. Aleshores pot mostrar que 250 mgs. d'àcid placèbic són tan eficaços per a evitar els refredats com la mateixa quantitat d'àcid ascòrbic». Aquest plantejament és clar, però no enclou tot el procés. Els procediments —proves doblement cegues, sèries paral·leles i *cross over*, en que el malalt és el seu propi control en la comparació de medicacions o amb placebos— restrenyen l'aplicació i extrapolació dels resultats experimentals a l'espècie humana. L'experiència tràgica de la talidamida cridà l'atenció general sobre aquest problema, conegut de temps. No és, però, un cas encertat: amb els mètodes i estudis exigits per la Food and Drug Administration, dels EE. UU., i per altres organismes reguladors s'haurien descobert a temps les deformacions fetals, com foren comprovades massa tard. La pressa en l'ús portà a la calamitat.

Dost definí en 1953 el contingut de la farmacocinètica, anàlisi de les quantitats i activitats de les drogues en el cos. L'activitat depèn en gran part de la concentració en el lloc específic d'acció; pel que sabem fins ara la sensibilitat dels receptors, en una espècie, i fins i tot en diferents espècies, varia menys que les concentracions que hi arriben. L'absorció, distribució, metabolisme i eliminació, ben diferents segons les espècies, són els factors determinants de la concentració. Fets tan elementals com la composició de la part inerta de les pastilles i formes líquides, i els mètodes de preparació, modifiquen l'absorció: disponibilitat biològica no és el mateix que contingut en la fórmula. L'etiqueta no ho diu tot. Un exemple clar és la digoxina.

La relació entre els resultats obtinguts en el laboratori i l'ús terapèutic és variada, com veurem en els casos que segueixen. Hi ha caïres pintorescos, com la lentitud del metabolisme de la fenilbutazona en l'home (mitja vida, 72 hores) i la rapidesa en el cavall (6 hores) que duu a la necessitat d'administració freqüent pel tractament de l'artritis en els cavalls de carreres, propietat valuosa i que cal mantenir útil. El gos, el conill, la rata i el simi també metabolitzen ràpidament la fenilbutazona amb mitja vida entre 3 i 8 hores. La dilació en l'home facilita el tractament.\*

Els exemples viscuts són més interessants que els presos dels llibres, i els records, canemàs del que segueix, contenen inevitablement elements marginals autobiogràfics.

La provisió d'antipalúdics es complicà en 1942 amb l'ocupació de Java i altres territoris pels japonesos. La quina, primera medicació que Amèrica

\* J. J. Burns. «Variation of Drug Metabolism in Animals and the Prediction of Drug Action in Man». Ann. N. Y. Acad. Sciences, 151, 959 (1968).

donà a Europa, quedà fora d'abast. La crònica la conten des del principi dos llibres notables, «La introducción de la quina en terapéutica», de Carlos Enrique Paz Soldán (1941), que vàrem publicar a Mèxic en una aventura editorial empresa amb Josep Carner, Miquel Ferrer, el filòsof mexicà Eduardo García Maynez i un asturià que hi posà els diners; i «The Chinchona Bark Tree», de Maria Lluïsa Duran Reynals, esposa i col·laboradora del tan estimat Francesc.

La carència dirigí l'atenció cap als preparats sintètics. No és el moment de contar la història de la cloroquina, ben explicada per Robert Coatney, que intervingué de manera diligent en la fase nord-americana.\* En la gran sala de l'hotel, a Atlanta, tothom seguia amb interès la narració de fets coneguts i altres de desconeguts, en el discurs presidencial de l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene. La síntesi de la resoquina a Elberfeld en 1934, les proves ràpides de tractament del paludisme aviari, i gairebé directes en quatre malalts amb paludisme provocat a la Clínica psiquiàtrica de Düsseldorf; l'anomenat «error de la resoquina» en abandonar-ne els alemanys l'estudi tot just començat, a causa d'una incerta toxicitat; la síntesi de 4 aminoquinolines, poc provades, a Rússia; la troballa prodigiosa de 5.000 comprimits i informació clínica molt limitada, a Tunis, en maig de 1943, en entrar-hi l'exèrcit dels EE.UU.; la nova síntesi, sense coneixement del mètode original, però amb l'ajuda de les dades analítiques, el secret protegit per la llei contra l'espionatge; tota la feina feta sota la pressa i la pressió de la guerra. Després, l'encertada tria del Comitè presidit per Wisselogue entre 16.000 preparats estudiats, i l'inici de les experiències intensives. Finalment, l'ús de la cloroquina a les illes del Pacífic, substituint gradualment la quinacrina, coneguda també pel nom de patent, Atebrina, introduïda en 1932. Els tres guanys importants són: la durada curta del tractament, reduït fins a una sola dosi, si calia, la bona tolerància digestiva i l'absència de coloració de la pell i els ulls. El color de la quinacrina és tan llampant i persistent que creà un mercat negre de pastilles destinades a tenyir camises i vestits. Algun dels presents pot recordar la comèdia musical «South Pacific» o la versió cinematogràfica: entre la roba estesa al fons, en el campament, en cantar els soldats «There is nothing like a dame», n'hi ha de groga; i també l'esment de l'ús per les infermeres per tal d'acolorir bruses, animant les illes esmorteïdes per la guerra i la soledat.

En aquest cas els estudis farmacològics avançaren de poc els realitzats en l'espècie humana: els protocols s'establiren en desembre de 1944. Durant l'estiu del 1945 Most i el seu grup assenyalen que una dosi setmanal de 300 mgs. és suficient per a la supressió del paludisme i 1,5 gm. administrats en tres dies són un tractament efectiu contra els atacs produïts per *Pl. vivax*.

---

\* G. Robert Coatney, «Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Choloquine». Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 12, 121 (1963).

Som lluny de l'administració diària de quinacrina com a supressiu i del tractament llarg i complicat. La senzillesa és preferida pels metges, i la pell, ulls i estómac normals, pels soldats. En el mes de juny de 1946 es formula la recomanació de l'ús de cloroquina, passada al cirurgià general.

Deixeu-me afegir ara uns records personals. A principis de 1948 m'encarrego dels estudis de farmacologia i de supressió i tractament del paludisme per la cloroquina, primer a Sud-Amèrica, més tard a les illes Filipines i Africa, com a cap del Departament Mèdic de Winthrop Products, la companyia que produïa la droga. Del paludisme aviarí al paludisme humà. L'administració preventiva i terapèutica es realitzà particularment en els hospitals i dispensaris de les companyies fruteres a l'Amèrica Central; i a Colòmbia, a Venezuela i al Brasil amb la col·laboració dels Ministeris corresponents i la zona del Canal de Panamà. Vui anomenar els dos ministres més actius en aquest treball, Arnaldo Gabaldón, que acabà de fet amb la malaltia a Venezuela, i Mario Pinotti, al Brasil. Les estades en mig del conreu de plàtans foren una experiència mèdica i social molt interessant: probablement en pocs llocs es veuen en un tancat isolat formes de vida tan diferents, des dels peons fins als funcionaris importants, ben acomodats. I encara, immediatament a fora de les plantacions hi ha poblacions paràsites de nivell molt baix. Els hospitals i serveis sanitaris eren modèlics, ben instal·lats i ben atesos, la qual cosa facilitava molt el nostre treball. Una idea original fou la de Mario Pinotti d'afegir cloroquina a la sal distribuïda de manera exclusiva en àrees aïllades del Brasil; d'aquesta manera s'obtingué la supressió en zones abans endèmiques. Potser m'he estès massa en aquest punt, però guardo bon record de la feina feta, les visites i estades en llocs exòtics i certa satisfacció pels resultats.

Abans de deixar la cloroquina esmentaré un aspecte dolorós que referma les normes essencials d'aquesta presentació: no es poden aplicar sempre, i sense límit, els resultats experimentals a l'espècie humana, però aquests són indispensables i en tot cas és perillós de llançar-se a l'ús en l'home sense un coneixement farmacològic i toxicològic complet.

Cap a 1953 era un fet establert que la supressió i tractament del paludisme amb cloroquina i els tractaments de l'amibiàsi hepàtica no presentaven problemes de tolerància o toxicitat; en ambdós casos les dosis són baixes i les pautes de tractament són curtes. Començaren a publicar-se estudis amb resultats favorables obtinguts en l'artritis reumatoide, i el mètode s'estengué com una taca d'oli en molts països, administrant dosis altes, mantingudes per setmanes o mesos. Les dades sobre toxicitat crònica eren escasses. Com és sabut, la cloroquina s'acumula en els teixits, i el que és un avantatge per a la supressió del paludisme, perquè permet dosis setmanals i persisteix a la sang uns 60 dies o més, fins i tot amb dosis modestes, provocà la catàstrofe en l'artritis: els teixits electius són els rics en melanina, i en particular la coroides, de la qual cosa resultaren greus perturbacions de la vista i fins la ceguesa total en molts casos.

La farmacologia humana és particularment important en l'estudi d'analgèsics. Com ha dit Leriche, «el dolor és el resultat d'un conflicte entre l'estímul i tot l'individu». En el valuós discurs d'entrada a la Reial Acadèmia de Medicina (1963), Ramon Sarró remarca que «Magendie, Cl. Bernard, Pasteur, Koch, són els veritables fundadors, no de la medicina moderna, però sí del seu hemisferi somàtic, el més avançat científicament. El descobriment gradual de l'altre hemisferi, el psíquic, seria l'obra de la psiquiatria i el nom més gloriós és Freud». Ens trobem aquí en un camp intermedi, amb aspectes afectius molt importants. La «sorpresa de Lasagna i Becher (1954)» és un moment principal. Estudiaven antagonistes de la morfina, possibles antídots de dosis excessives o protecció enfront de la dependència. La nalorfina, amb fórmula molt semblant a la morfina —substitució del metil lligat al nitrogen per un alil— era una medicació prometedora, i esperaven que l'associació amb la morfina retardaria la possible addicció sense alterar l'efecte analgèsic. La comparació de dos grups de malalts, un tractat amb la combinació i l'altre només amb nalorfina, com a control, revelà de manera inesperada que aquest grup mostrava una disminució del dolor semblant a l'altre. La nalorfina, però, no podia substituir la morfina i precipitava la síndrome d'abstinència. El pas següent fou la síntesi de molècules similars a la morfina, amb l'intent de dissociar les propietats analgèsiques i la possible dependència. Aviat es destacaren els benzomorfans. Observacions clíniques casuais i molt acurades mostraren que altres substàncies antagonistes dels narcòtics són, al mateix temps, analgèsics potents però no revelen aquesta propietat en les proves corrents de laboratori, com la d'Amour-Smith del salt de la cua de la rata o la de Wolfe-Macdonald de la placa calenta. L'experimentació animal fracassa en la predicció dels efectes subjectius en l'home i cal preguntar-se si no hem perdut molts possibles analgèsics, descartats per haver-nos fiat massa de les proves quan no teníem coneixement de la complexitat de les respostes.

En poc temps es sintetitzaren un bon nombre de benzomorfans, la major part per Syd Archer i col·laboradors a l'Institut d'Investigacions de Winthrop-Sterling, a Rensselaer, sobre el riu Hudson. Potser és bo intercalar una anècdota de la inauguració (1950). Fou una ocasió solemne, amb tres Premis Nobel —Szent Gyorgi, Loewi i W. M. Stanley— i altres personalitats eminents en el programa. Thomas Dewey, governador de l'Estat de New York, i dues vegades candidat a la Presidència, parlà en el banquet, i la porta de l'Institut havia d'obrir-la, mitjançant transmissió electrònica, el plor de l'última criatura nascuda a l'hospital d'Albany, la capital de l'Estat a l'altra vora del riu. Hi hagueren uns moments de dubte en la cerimònia formal: la nena acabada de néixer era filla natural i vint-i-cinc anys enrrera hom donava molta importància a aquestes coses. Converses ràpides entre els notables aclariren els dubtes, la nena plorà, la gran porta de vidre gruixut s'obrí lentament, entraren els dignataris i després seguírem els altres invitats.

Tornem als benzomorfans. Hi ha un espectre gradual d'activitat entre

els dos extrems d'agonista pur i d'antagonista que no mostra acció analgèsica. La pentazocina és cap al mig de l'escala. Arribar a la conclusió que aquest era el preparat preferible entre els anàlegs de la sèrie donà molts de maldecaps i requerí llargues sessions comparatives, analitzant els resultats obtinguts en proves clíniques meticuloses. Fins al punt que, confosos en l'escandall pels números provisionals donats als analgèsics, es convingué substituir-los per noms, més fàcils de seguir. Pentazocina, la fórmula finalment escollida, era coneguda com Louise. L'aspecte a subratllar en aquesta història és que, una vegada acabats els estudis de farmacologia bàsica i toxicitat no hi havia risc d'extrapolació: el que faltava era la manera de preveure els efectes en l'home pels estudis de laboratori. Demostrat el risc insignificant de dependència en els cèlebres simis de la Universitat de Michigan, hom passà a les proves humanes, començant a l'hospital especial per addictes a Lexington, Kentucky. La comparació entre els diferents analgèsics, la determinació de la vàlua en relació amb la morfina, són tasques difícils, sobretot considerant que en condicions clíniques s'obté moderació del dolor en 25 a 35 % dels casos amb placebos, depenent la xifra del grup estudiat i de la intensitat i causa del dolor. Una guia favorable és que la pentazocina és un exemple típic de correlació entre la concentració plasmàtica i l'efecte analgèsic (Berkowitz, 1969). Els metabòlits són inactius, segons es demostra en les proves d'administració d'una sola dosi.

Conegudes les seves propietats, la pentazocina substituï aviat la meperidina, i en bona part la morfina. Com a comentari final recordaré que la mitja vida de la meperidina és de 5,5 hores en l'home, 1,2 hores en el *Maccacus Rhesus* i 0,9 hores en el gos; per això la durada de l'analgèsia és tan diferent en les tres espècies, que mostren camins metabòlics diferents. Si desapareguessin només per eliminació, la mitja vida de moltes medicacions seria llarga. En casos extrems, com la quinacrina, abans esmentada, i la thiopentona, passaria de cent anys, o com diu Brodie, tant com les vides del malalt i el metge, sumades. Afortunadament els metabòlits s'excreten més de pressa. La comparació de set analgèsics ben coneguts, a base de respostes experimentals, potència en l'ús clínic i risc d'addició resulta en llistes d'ordre totalment discordants.

Una de les malalties més esteses és la Schistosomiasi o Bilhàrzia, i el tractament és difícil. Fa gairebé mig segle que Mauss va sintetitzar una sèrie de xantones schistosomacides, però els estudis detallats no començaren fins 1947. Miracil A i Miracil B —o lucanthone— provaren la seva eficàcia. Variacions en la molècula alteren l'efecte segons les espècies. Per exemple, el derivat clorat és molt actiu contra la infecció experimental en el ratolí i molt poc en el simi. A la inversa, lucanthone, amb efecte escàs en el ratolí, és molt eficaç en el simi i mostra un resultat terapèutic apreciable en l'espècie humana, limitat pels efectes secundaris freqüents i desagradables. La millor explicació d'aquestes diferències és que les drogues segueixen traçats metabòlics diferents, com passa amb moltes medicacions, i fan sospitar que

l'element actiu és un metabòlit produït en forma abundant en uns animals i escassa en altres. El fet que lucanthone mostri molt poca activitat *in vitro* reforça aquesta hipòtesi. Cal notar, però, que la comparació dels resultats és difícil, per les diferències inevitables en el grau d'infecció i en els criteris de guariment. Entre els metabòlits de lucanthone, l'hidroxitmetil, hycanthone, es mostrà el més potent, sense gaires variacions específiques i —en contrast amb lucanthone— efectiu en injecció intraperitoneal.

Un pas important en l'aplicació pràctica d'aquest coneixement farmacològic fou la descoberta per Rossi, Archer i col·laboradors de la possible oxidació per acció microbiana; *Aspergillus sclerotiorum* fa la conversió en tres metabòlits i el més abundant és hycanthone. Perfeccionaments en la tècnica augmentaren el rendiment inicial. Un factor limitant era l'activitat fungicida de lucanthone: a concentració de 1,5 gm/l. inhibia el creixement de *A. sclerotiorum*. Afortunadament, hycanthone és molt menys potent en aquesta operació i l'addició gradual del producte mare al brou de fermentació manté constantment concentracions subletals. Aviat s'obtingueren quantitats suficients de la droga activa per a realitzar amplis estudis farmacològics, toxicològics, i finalment, les proves en voluntaris per a determinar la dosi d'assaig, i l'aplicació terapèutica. Ens trobem ara en relacions diferents entre estudis de laboratori i l'ús en l'home. La tria incerta del producte més actiu podria dependre de l'espècie animal en què es basés el judici. Més important, la possibilitat d'un canvi obtingut *in vitro*, probablement similar al que assegura l'acció terapèutica *in vivo*. El fong fa la mateixa operació que la transformació metabòlica en el cos, i el resultat és un major efecte terapèutic i millor tolerància. En l'estudi dels analgèsics i els antagonistes de la morfina l'obstacle imprevist fou el valor escàs dels models de laboratori per a preveure els resultats clínics. En el cas dels agents eschistosomacides fou la importància, aleshores desconeguda, de l'acció metabòlica.

L'organització dels estudis clínics amb el nou eschistosomacida fou una altra empresa interessant. Un nombre limitat de proves es feren a Venezuela i a Egipte, i la major experiència s'obtingué al Brasil i a Àfrica, sobre tot a les ribes del riu Limpopo, a Mozambique i Rhodèsia. El Dr. W. R. Dennis, biòleg de l'Institut, i abans Professor a la Universitat americana de Beyruth assumí la responsabilitat directa; el seu col·laborador B. A. Berberian havia realitzat els estudis preparatius, mantenint una colònia de cargols infectats en aquaris, molt decorativa i indispensable pel treball. Les preparacions d'aquest grup químic són inactives enfront del *Sch. japonicum* i no poguérem aprofitar un bon grup d'investigadors de les Illes Filipines que ens havia ajudat en altres feines. La determinació de la dosi més convenient i dels intervals fou una tasca difícil, comparant les taules de resultats i els comentaris arribats de diferents països. L'extensió dels estudis a les escoles i la protecció d'un nombre creixent de nens mitjançant dues injeccions l'any, produí una gran satisfacció. Per arrodonir el caràcter internacional d'aquest

projecte, regulacions oficials nord-americanes dificultaren la fermentació en grans quantitats, necessària per a les proves, cada vegada més extenses, i l'operació es realitzà a Anglaterra. Així passàrem dels tancs de la mida de banyeres, en el laboratori, a les grans tines industrials projectades per a la producció d'antibiòtics.

En l'estudi de la quimioteràpia de les infeccions el primer pas per la valoració d'agents nous és, coneixement general, la determinació de l'eficàcia *in vitro*. Però cal atènyer-se a les relacions entre microbi, hoste i medicació, representades de manera esquemàtica en el triangle proposat per Godwin i Nimmo-Smith en 1962. Ja Pasteur en els inicis de l'era bacteriana, que revelà aspectes insospitats en la història natural de les malalties, esmentà la importància del terreny, de certes carències i d'altres circumstàncies alienes a l'espècie microbiana. Però els bacteriòlegs es preocupaven més pels agents que pels fenòmens biològics. La direcció canvià més tard; com a mostra recent en el X<sup>e</sup> Congrés de Metges de Llengua Catalana una ponència descriptiva la «Dinàmica de la infecció».

L'àcid nalidíxic és un bon exemple d'acció de la droga sobre uns microbis i d'altres diferents sobre la droga. La fórmula estructural no s'assembla a cap de les preparacions antibacterianes anteriors. La relació entre la ràpida concentració en la sang, parènquima renal i orina, i l'acció terapèutica és un fet ben conegut. La retenció en els teixits del simi després d'un any d'administració de dosis diàries altes —fins a 225 mg/k.— és insignificant, i només en el ronyó és superior a la del plasma. Les concentracions històriques en el gos, amb dosis comparables, són encara més baixes. El dipòsit en el fetge és mínim, malgrat el pas immediat, que es revela en l'aparició de derivats conjugats a l'orina. Novament, el contingut urinari i la distribució dels metabòlits varien segons les espècies, i fins dintre de la mateixa espècie. Com a xifres mitjanes, després d'una dosi única de 1 g. en l'home es retroben 950 mgs. en l'orina en 24 hores, 2-3 % sense canvi; 13-15 % com àcid hidroxinalidíxic, amb activitat antimicrobiana equivalent a la medicació original; 4-5 % com derivat dicarboxílic i més del 70 % en forma de derivats glucurònics dels àcids nalidíxic i hidroxinalidíxic. L'eliminació relativament baixa de fraccions antimicrobianes és suficient per a assegurar l'acció antisèptica de l'orina, i més encara en tractament sostinguts que en aquestes proves amb dosi única. L'excreció fecal és de 4 %, en part no absorbida i en part possiblement excretada amb la bilis, que mostra un contingut elevat en diverses espècies.

Les proves de tractament de la diarrea infecciosa en el vedell il·lustraren el metabolisme de l'àcid nalidíxic en aquesta espècie, i completaren els estudis anteriors en animals de laboratori. Els vedells joves, de 5 a 10 dies, amb pes de 30 a 45 kilos mostren una mitja vida de la droga de 24 hores, en estudis amb dosi única de la sal sòdica, marcada amb C<sup>14</sup>, contrastant amb 1,5 hores en l'home adult. Tractaments de cinc dies de duració confirmen la considerable excreció fecal, fins a 30 % probablement lligada a la

incapacitat de concentració pel ronyó: la xifra urinària rarament sobrepassa la plasmàtica. En els vedells de set mesos el patró metabòlic és diferent. La mitja vida en el plasma és de 1,5 hores i la concentració urinària és, almenys, 10 a 15 vegades la del plasma. Tant els vedells joves com els més madurs mostren menys capacitat de conjugació que l'home, representant com a màxim 50 % de l'eliminació total.\*

*Penicillium adametzi* i altres espècies converteixen *in vitro* l'àcid nalidíxic en hidroxinalidíxic, reproduint la transformació metabòlica observada en diferents graus en l'home i en totes les altres espècies estudiades. El derivat hidroxilat ofereix un espectre antimicrobià lleugerament diferent que l'àcid nalidíxic i la producció per síntesi és difícil, amb poc rendiment. La conversió pel fong és interessant com observació biològica i pot tenir considerable importància.\*\* El pas intermedi és la conversió en aldehyd, és a dir la mateixa reacció esmentada abans per la lucanthone, amb espècies microbianes actives diferents. L'atac metabòlic inicial sobre molts sistemes aromàtics en l'oxidació dels grups metílics.

L'acceptació ràpida de l'àcid nalidíxic portà a l'estudi de la possible combinació amb fenazopiridina, com s'ha fet amb molts altres antisèptics urinaris. És una observació general que els intents de formular combinacions topen amb l'oposició dels Professors, dels investigadors, i sovint dels organismes de Govern, però en oferir-les són ben rebudes pels metges, que les prefereixen, moltes vegades, al producte original. La conveniència en la pràctica s'imposa sobre el principi metodològic de procedir només amb una variable.

Aquí acaben els comentaris. He après en visites separades per lapses llargs que una de les proves de l'amistat és recomençar la conversa interrompuda per anys d'allunyament, de manera normal, com si haguéssim parlat amb l'amic el dia abans. Espero que així passi amb els amics, vells i nous, que ara trobo a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.

---

\* E. W. McChesney, W. D. Conway, A. C. Bremer and R. F. Koss, «Metabolism of Nalidixic Acid in the Calf: the Effect of Age». *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 14, 138 (1969).

\*\* P. B. Hamilton, D. Rossi, G. P. Peruzzoti i E. D. Nielson, «Microbiological Metabolism of Naphthyridines». *Appl. Microb.*, 17, 237 (1969).