

*Dr. ALSINA i BOFILL*

En els darrers trenta anys han arribat a mans del metge un tal nombre de medicaments i d'una tal eficàcia que han produït un canvi radical, decisiu, en els mitjans de tractament. Avui tenim unes possibilitats terapèutiques que el farmacòleg més optimista del 1920 no hauria gosat somiar. Però l'eficàcia dels nous remeis té una doble contrapartida: l'abús i la perillositat de la medicació. Avui ens ocuparem de la segona, és a dir: dels efectes indesitjables dels medicaments.

El pla d'exposició comprèn una part general en la qual seran estudiats successivament el concepte i la classificació de les accions medicamentoses indesitjables, el mecanisme de les reaccions al·lèrgiques i les proves farmacològiques de seguretat. I una part clínica que ocuparà la major part de la sessió d'avui i en la qual els diversos especialistes exposaran els trastorns iatrogens observats per ells en l'aparell o sistema del seu especial estudi. És a dir que el digestòleg, per exemple, estudiarà els trastorns digestius de causa terapèutica, no pas els que pugui produir la medicació per ell prescrita. Ens ha semblat que aquesta sistematització resultaria molt més viva pel fet d'ésser més clínica i, per tant, més autèntica que la inversa, o sigui estudiar els efectes heterogenis de diferents grups de medicaments.

Té la paraula el doctor LAPORTE per a exposar el **concepte i classificació de les accions medicamentoses indesitjables.**

*Dr. LAPORTE*

Discutirem avui un problema que, tal com acaba de dir el doctor ALSINA, és d'una gran actualitat. Però que és també un problema autèntic i que té un fonament autèntic. Aquest fonament no és altre que el fet que ara es

vegin moltes més accions medicamentoses indesitjables que mai. Això és, evidentment, una conseqüència de la transformació de la terapèutica i de tota la medicina. En pocs anys la terapèutica ha passat d'ésser allò que abans hom considerava una «terapèutica amb 30 medicaments», a una selva medicamentosa gairebé inexplorable. Si consultem les obres especialitzades sobre aquests temes, veurem que fins al moment present hom ha arribat a proposar unes 350.000 substàncies diferents com a productes utilitzables amb possibilitats terapèutiques. És clar que, afortunadament, no se n'utilitzen tants, però en un tractat de farmacologia corrent, mitjà, trobarem descrits de 400 a 800 medicaments. I bé: no són només 400 o 800 productes amb els quals el metge es troba a l'hora de receptar; són molts milers, perquè la preponderància actual de les especialitats fa que es comencin a barrejar entre ells, molt sovint d'una manera exactament igual, aquest miler de substàncies i, així, resulta que al nostre país, segons dades obtingudes de medis farmacèutics, hi ha actualment registrades a la Direcció General de Sanitat prop de 40.000 especialitats diferents. Bé que no totes són al mercat ni tenen èxit de venda, hom calcula que a les farmàcies de Barcelona, per exemple, hi ha 18.000 formes d'especialitats diferents. En realitat, però, el principal problema no és pas de quantitat, sinó de qualitat. En el curs d'aquests últims anys hem assistit, no ja a una ampliació del nombre de medicaments utilitzats, sinó, i això ens interessa encara molt més des del punt de vista des del qual ara parlarem, que hem passat d'utilitzar molts medicaments gairebé innocus i que no tenien cap mena d'acció, a emprar medicaments que tenen una acció veritablement terapèutica, és a dir, que tenen una veritable acció farmacològica. Abans de parlar de la classificació d'aquestes accions farmacològiques caldria potser parlar una mica de què és l'acció farmacològica i fins a quin punt l'acció farmacològica és o no és terapèutica. Això, naturalment, ens obligaria a anar per uns camins que ens allunyarien del tema que volem només encetar, i, per tant, ens veiem obligats a plantejar-ho d'una manera sumària. Una acció farmacològica és tota aquella acció exercida per una substància sobre una cèl·lula o sobre un organisme viu. Aquesta acció unes vegades és de tipus físic, d'altres vegades és de tipus físico-químic, i la majoria de les vegades és de tipus químic, i condueix a una intervenció directa sobre els fenòmens del metabolisme cel·lular. Aquesta acció farmacològica moltes vegades resulta nociva per a la cèl·lula; d'altres, però, dins uns certs límits i unes certes condicions, resultarà aprofitable. Tenim, doncs, que dins l'acció farmacològica hi ha una sèrie de passos i de gradacions successives. És a dir, que si nosaltres emprem dosis petites d'una substància determinada, no veurem, almenys aparentment, cap resposta de la cèl·lula o de l'organisme, no veurem cap acció, ni bona ni dolenta. Ara: arribarà un moment que, augmentant la dosi o augmentant

la concentració, començarem a veure unes accions que podran ésser favorables. Aleshores entrem dins una acció que podríem anomenar pròpiament terapèutica; però si seguim augmentant la dosi de la substància que administrem o posem en contacte amb la cèl·lula o l'organisme, arribarà un moment que l'acció arribarà a ésser nociva, sigui quina sigui la substància que nosaltres utilitzem. És a dir, doncs, que hi ha una gradació des de la inacció, passant per l'acció terapèutica, a l'acció tòxica. Aquest espai que hi ha entre els dos límits extrems que hem establert és el que se'n diu la zona manejable d'un medicament. Exemples clàssics de productes ben coneguts en aquest aspecte són els anestèsics, quimioteràpics, bacteriostàtics davant una bactèria, etc. Són substàncies que tothom sap que donades a dosis petites no tenen cap acció, que donades a dosis més grosses resulten favorables, i que donades a dosis encara més grans poden ésser perjudicials per a la cèl·lula o per a l'organisme. I bé: aquesta zona manejable, no cal dir que té unes grans diferències d'amplitud segons quins siguin els medicaments que considerem. Des de substàncies que tenen una gran zona manejable, com les vitamines o com la mateixa penicil·lina, fins a substàncies que per definició tenen una zona manejable petitíssima, com són els digitàlics o els antineoplàstics o citostàtics, etc. Veiem, doncs, una primera possibilitat d'acció medicamentosa indesitjable: donar una dosi excessiva d'un medicament. Però hi ha moltes d'altres possibilitats; establim, doncs, una classificació, atès que aquesta relació entre dosi terapèutica i dosi tòxica no justifica, ni de bon tros, l'aparició de totes i cada una de les lesions medicamentoses indesitjables. A la Taula I podem veure la classificació adoptada, lleugera modificació d'una altra de proposada per la CIOMS.

#### TAULA I

##### *Intent de classificació etiopatogenètica de les intoleràncies medicamentoses*

1. Per sobredosificació
2. Per efectes col·laterals
3. Per accions secundàries
4. Per idiosincràsia
5. Per habituació progressiva
6. Per sensibilització (Reaccions al·lèrgiques)

En primer lloc tenim la intolerància per *sobredosificació*, de la qual ja hem parlat: es presenta quan donem una dosi excessiva d'una substància a un individu, d'altra banda normal. Aquesta sobredosificació pot ésser de dos tipus: absoluta o relativa. Absoluta és quan donem una dosi

massa gran. Ara: cal tenir també en compte que la sobredosificació pot ésser relativa; pot ocórrer que tinguem nivells augmentats d'una substància circulant per la sang no pròpiament per una dosi molt gran, sinó perquè l'absorció per qualsevol mecanisme hagi estat incrementada, o bé perquè la destrucció del producte o la seva eliminació per part de l'organisme hagi disminuït: cas de les hepatopaties o de les nefropaties. És a dir: un individu que té un fetge insuficient, que no metabolitza bé segons quins productes, tindrà uns nivells més augmentats. De la mateixa manera, l'individu que té una nefropatia i, per tant, una mala eliminació renal, pot tenir també uns nivells més augmentats de la substància que, d'altra banda, a les mateixes dosis en una altra persona no produiria cap mena de trastorn.

Per intoleràncies per *efectes col·laterals* s'entenen aquelles que són inevitables davant un producte que té una multiplicitat d'accions. Aquí hi ha uns quants exemples: l'atropina, els corticoides, la morfina. Aturem-nos un moment en el cas típic dels corticoides. Tothom sap que els corticoides trets de l'escorça suprarenal primerament foren utilitzats com a tractament substitutiu en els malalts amb insuficiència suprarenal. Ara: tothom sap també que aquestes substàncies actuen fisiològicament en produir una normalització del metabolisme, sobretot en el sentit d'incrementar la retenció de sodi i d'afavorir l'excreció de potassi per part del ronyó, i que hom descobrí, un cop introduïdes en terapèutica, que tenien una acció antiinflamatòria molt remarcable. I bé: la majoria de les vegades, quan el metge empra els esteroides, els empra con a antiinflamatoris, i molt sovint ens trobem davant la paradoxa que digui: la prednisona té una acció col·lateral, dóna retenció de sal. Però, de fet, això no és pas una acció col·lateral; aquesta és precisament la missió autèntica, fisiològica, del corticoide natural en l'organisme. Tenim, doncs, substàncies que, a part les accions que nosaltres en un moment determinat volem que exerceixin en l'organisme, n'exerceixen també d'altres. Cal tenir això sempre present, i tots sabem que hom ha intentat d'aconseguir derivats sintètics on aquestes accions múltiples es puguin arribar a dissociar, però no sempre aquesta dissociació ha estat aconseguida.

Un altre tipus d'intolerància és per *efectes secundaris*: són les conseqüències de la mateixa acció terapèutica. És clàssica en aquest aspecte la reacció de HERSCHHEIMER, que veïem abans en els luètics en ésser tractats amb els arsenicals; un exemple més clàssic en són els dismicrobismes per antibiòtics. Tots sabem de què es tracta. Dins el nostre budell hi ha un equilibri bacterià normal de la flora saprofita. En administrar un antibiòtic, la seva missió essent naturalment de matar determinades bacteries, hom destrueix l'equilibri i pot afavorir el creixement d'altres tipus bacterians que no són sensibles al mateix antibiòtic; aleshores es

produeixen aquests dismicrobismes, que són conseqüència de l'acció terapèutica de la substància.

Tenim després les intoleràncies per *idiosincràsia*. Aquí ja es tracta d'intoleràncies degudes a la mateixa constitució enzimàtica del malalt, és a dir, a la seva idiosincràsia. És aquell malalt que, tenint un sistema enzimàtic alterat en algun sentit, respon d'una manera anormal a l'administració de la droga. El cas típic és el de l'anèmia hemolítica per l'antipalúdic primaquina. Ara: quan hi ha un dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa — fet que es dona en determinades races com, per exemple, entre els negres americans, amb una certa freqüència, i als països mediterranis —, es produeix una reacció hemolítica anormal. Ultra l'anèmia hemolítica per primaquina, hi ha també d'altres exemples dins aquest apartat: la presència d'una colinesterasa atípica que ocasiona apnea quan hom administra succinilcolina, per exemple.

Hi ha també les intoleràncies per *habitució progressiva*, és a dir, les habituacions: la morfínomania, la cocaïnomania, i habituacions menors a d'altres drogues. Bé que això s'aparta potser una mica del que hom entén vulgarment per accions medicamentoses indesitjables, també es tracta, en un sentit ampli, d'una acció medicamentosa indesitjable. En efecte: el fet que es produeixi una habituació a una substància determinada amb la dependència psíquica, física, i la síndrome d'abstinència, no deixa d'ésser una conseqüència ben poc desitjable d'un acte terapèutic.

Finalment, tenim les intoleràncies per sensibilització: les *reaccions al·lèrgiques*, de les quals, per llur importància, el doctor SURINYACH ens parlarà dintre breus moments.

Acabo traient unes conseqüències pràctiques. Hem fet un esbós de classificació de les accions medicamentoses indesitjables; això, al meu entendre, té dos corollaris, dues conseqüències pràctiques evidentíssimes: una és que hem de tenir sempre present el concepte de *risc terapèutic*, és a dir, la noció que cal tenir que quan utilitzem un medicament, sigui el que sigui, podem produir una acció indesitjable en un malalt determinat; i en segon lloc, el concepte de *patologia farmacològica*, que és també conegut amb un altre nom com a malaltia iatrògena, és a dir, el dels quadres patològics que en realitat són deguts a unes accions que d'una manera evidentment involuntària hem produït en emprar determinats medicaments.

Dr. ALSINA i BOFILL

El doctor SURINYACH s'ocuparà ara del **mecanisme de les reaccions al·lèrgiques**.