

Existeix i cal recordar la possibilitat de sensibilitzar-se als excipients i substàncies addicionals o combinades amb el medicament pur, cosa que en uns casos s'ha sobrevalorat (antibiòtics retardats), i en d'altres s'ha subvalorat (vitamines).

No és possible ni oportú, en aquesta introducció de caràcter general, d'examinar separadament la tècnica diagnòstica, que en aquest cas ve determinada per les diferents síndromes i pels diferents grups de medicaments.

Tampoc no puc entrar en els casos particulars de tractament, ja que aquest ordinàriament implica la supressió de la droga i la substitució per una altra d'adequada. En molt pocs casos és justificat d'intentar una hiposensibilització, altrament difícil d'aconseguir.

En canvi, puc acabar generalitzant alguns punts per a una profilaxi tant individual com epidemiològica:

- a) Introducció en tota història clínica d'una simple pregunta sobre al·lèrgia medicamentosa.
- b) Atenció als mosaics antigènics i correlacions sensibilitzants dels medicaments.
- c) Atenció a les sensibilitzacions conegudes i prevenir el malalt sobre els seus riscos i com evitar-los. En alguns casos, carnet o àdhuc braçalet per a prevenir-ne l'ús.
- d) Limitacions en l'ús superflu de medicaments, àdhuc en les formes locals aparentment innòcues, però capaces també de sensibilitzar.
- e) Ús en general, i especialment en els casos d'existència d'antecedents al·lèrgics, baldament no siguin referits a medicaments, de les vies d'administració menys brusques, donant preferència a l'oral sobre la injecció, i dins aquest, a la subcutània sobre la intravenosa.
- f) En els casos sospitosos, bé que hagin estat estudiats anteriorment des del punt de vista al·lèrgic, procedir a acurades dosis de tempteig.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

El doctor BARTOLOMÉ parlarà seguidament de les **proves farmacològiques de seguretat**.

*Dr. BARTOLOMÉ*

En parlar de les proves farmacològiques de seguretat hem de pensar que: 1) aquestes proves experimentals estan centrades fonamentalment so-

bre l'observació de la toxicitat que poden tenir els medicaments; 2) que cal realitzar-les paral·lelament o prèviament a la farmacologia experimental i, no cal dir-ho, a la farmacologia clínica; i 3), que, d'altra banda, molt sovint existeix una gran diferència entre les accions tòxiques observades en l'animal d'experimentació i la clínica humana.

Les proves farmacològiques de seguretat que nosaltres disposem al laboratori són diferents segons que es tracti d'una substància nova no utilitzada fins aquest moment, o bé d'una substància ja coneguda i que àdhuc és d'ús corrent. Quan es tracta d'una substància nova, que es troba encara en fase d'experimentació, és realment difícil de donar unes normes fixes de totes les tècniques o assaigs que es poden fer per posar en relleu la seva possible toxicitat. Per a fer els primers assaigs d'orientació cal tenir en compte, d'una banda, l'estructura química de la substància i el grup farmacològic al qual pertany — que indicaran les possibles accions d'aquella substància —, i, d'altra banda, l'estudi comparatiu amb les substàncies semblants conegudes.

Quan es tracta d'una substància nova cal fer primer la determinació de la seva toxicitat aguda, ja que molt sovint, tot i tractar-se d'un producte força interessant per les seves accions farmacològiques, és d'impossible utilització terapèutica per la seva toxicitat.

Una vegada establerta aquesta toxicitat aguda, cal passar a la toxicitat crònica, com veurem tot seguit.

La determinació de la *toxicitat aguda*, cal fer-la amb el principi actiu que hom assaja i amb la forma definitiva de presentació, inclosos excipients, etc.

La importància que té de fer aquests dos tipus de proves és gran, com podem veure en l'exemple següent: es tractà d'administrar una sulfanilàmida, l'any 1937, i aleshores es presentà el problema de dissoldre-la per administrar-la en forma d'elixir. Hom emprà dietilenglicol, que és una substància químicament bastant utilitzada per a dissoldre altres tipus de compostos. Però hom no pensà en la toxicitat d'aquest dissolvent, i les conseqüències foren greus, puix que es presentaren 76 casos de mort, més alguns altres que també sospitem que foren deguts a aquest medicament.

El fet que una substància es comporti de forma diferent envers distints tipus d'animals fa que calgui fer l'estudi experimental en diverses espècies. Els exemples d'aquest diferent comportament d'una mateixa substància són abundosos. La morfina té un efecte quan és administrada al gat, i un altre quan és administrada al gos. En el primer presenta la sedació pròpia de la morfina que nosaltres veiem en l'individu humà, i en el segon presenta, al contrari, agitació. Constitueix un altre cas la insensibilitat manifesta del conill envers l'atropina. Si nosaltres provà-

vem l'atropina només en el conill, podriem administrar una dosi, per exemple, de 1.000 a 1.500 mgs, que és la dosi letal 50 d'aquesta substància. D'altra banda, si la penicilina només s'hagués provat en el cobai, possiblement mai no hauria estat utilitzada, car en aquesta espècie és extraordinàriament tòxica, de manera ben diferent a la manca de toxicitat o per sobredosificació que presenta quan és utilitzada en clínica humana. En general, i d'una manera pràctica, hom utilitza sempre dues espècies d'animals: la rata o el ratolí per una banda, o el gat o el gos per una altra.

Cal realitzar la *toxicitat crònica* per a poder seguir el curs dels animals als quals administrem una substància de manera continuada, diària o dia per altre generalment. És important de seguir el control de pes (pesada diària o cada 2-3 dies, periòdicament) i el comportament de l'animal; si està sedat o si està agitat, si es comporta diferentment, per exemple, a la presa d'aliment, si rebutja l'aliment, si beu aigua amb normalitat, etc. També és important de practicar periòdicament una sèrie de proves funcionals que poden consistir — això és molt fàcil quan utilitzem el conill com a animal d'experimentació — en exàmens de funcionalisme hepàtic, exàmens d'orina, que moltes vegades poden donar unes dades importants si hom hi observa albuminúria, cilindrúria o d'altres elements que no són normals, i exàmens hemàtics per a mesurar l'hemoglobina, comptar el nombre d'eritròcits i de leucòcits, i comprovar si presenta formes patològiques. Finalment, i a part aquesta toxicitat crònica, per a certs productes és molt important d'estudiar una toxicitat crònica més llarga, com passa amb els barbitúrics o antiepilèptics, per exemple. Cal fer aquest estudi llarg, de sis mesos de durada, perquè molt sovint els animals segueixen amb una corba de pes i un comportament normal fins al cinquè mes, que presenten alteracions; aleshores hom deixa descansar els animals d'aquest grup un mes, al final del qual es fa l'autòpsia. De l'autòpsia té importància l'examen macroscòpic, que permet de pesar els òrgans. Variacions de la normalitat poden indicar l'existència d'alteracions. Cal fer l'examen microscòpic per a poder veure les alteracions que hagin estat provocades en els teixits més sensibles. Nosaltres fem l'examen histològic sistemàtic del cor, del pulmó, del ronyó, de les suprarenals, de les gònades i del fetge. Molt sovint, però, la normalitat o anormalitat microscòpica no reflecteix la possible acció en l'organisme humà.

Ultra la toxicitat aguda i crònica, és important l'estudi dels fenòmens locals que pot provocar aquella substància en l'animal d'experimentació. Si, per exemple, sospitem que ha provocat una intolerància gàstrica, aleshores cal fixar més l'atenció a veure l'aparell digestiu d'aquell animal, tant macroscòpicament com microscòpicament.

Per a determinar si una substància té acció irritant amb aplicació local es fa una solució adequada i s'instilla en la conjuntiva del conill, que és molt sensible. També és interessant de fer proves de sensibilització quan hom sospita que pot provocar aquest tipus de reaccions.

Amb els medicaments nous és necessària, després de la farmacologia experimental, la col·laboració de la farmacologia clínica, per a veure l'acció que té aquell medicament un cop utilitzat en l'organisme humà.

Si una substància és coneguda, és a dir, és un producte farmacèutic d'ús habitual, s'ha de seguir una norma per a fer les *proves d'innocüitat*. Si és injectable, s'han de fer proves d'esterilitat, proves de pirògens i una prova de toxicitat. Aquesta prova de toxicitat, que cal fer amb tots els preparats, bé que no siguin injectables, és més important en els productes que tenen una composició variable, que no pas en els productes en els quals el principi actiu es pot analitzar per mètodes físico-químics, que són més exactes que els mètodes biològics; però és més important de fer aquestes proves de toxicitat amb el producte acabat, perquè la toxicitat moltes vegades pot estar influïda, en el sentit d'augment, pels excipients o diverses transformacions que es poden produir. El cas del *stalinon*, que tots vosaltres coneixeu, és un bon exemple en aquest respecte. El *stalinon* era un producte que es venia a França, de primer amb el nom de *stanomaltine*; era un compost d'una sal d'estany amb un extret de malta. Hom volgué ampliar l'aplicació terapèutica d'aquell medicament, i l'extret de malta fou substituït per un compost iodat, el diode-dietil-estannat. D'aquest diode-dietil-estannat, puix que el farmacèutic que preparava la *stanomaltine* fou advertit de la seva toxicitat, hom en féu unes proves rudimentàries de toxicitat. No donaren senyals de toxicitat; fou posat a la venda, i tampoc no donà símptomes de toxicitat. Al cap de poc temps, el *stalinon* provocà una sèrie de víctimes a causa que aquell diode-dietil-estannat primitiu era bastant impur i no s'absorbia bé, i per això no havia pogut provocar les accions tòxiques en els individus que l'havien pres, i quan hom purificà aquest compost d'estany es féu més absorbible, i aleshores es manifestaren les accions tòxiques. Si hom hagués fet una prova de toxicitat de cada lot del medicament abans de llançar-lo al mercat, hauria pogut evitar la tragèdia.

Molt sovint és difícil de posar de manifest unes accions tòxiques determinades. Sabem que existeixen una sèrie de medicaments que provoquen accions tòxiques, sense que puguin ésser comprovades. En aquests casos té una importància fonamental l'estudi de l'estructura química de la substància que nosaltres hem d'utilitzar, i no solament de la seva estructura química, sinó també dels possibles metabolits en els quals es transformarà dins l'organisme. Moltes vegades la toxicitat és semblant en uns i altres, però en ocasions és disminuïda o pot també augmentar.

Un cas de medicaments que poden provocar accions tòxiques, difícils de demostrar experimentalment abans, són els derivats de la fenotiazina. Tots els derivats de les fenotiazines tenen una sèrie d'accions tòxiques perfectament determinades i estudiades, però que realment són difícils de provocar abans experimentalment. Dins l'ordre d'aquests medicaments que tenen acció tòxica i que no ha pogut ésser posada mai en evidència, hi ha aquells als quals s'ha referit abans el doctor LAPORTE i que han determinat una acció teratògena envers l'embrió; fins que s'ha demostrat d'un manera evident en clínica humana, era realment difícil de posar de manifest llur acció. Avui s'han donat una sèrie de tècniques per a posar en evidència si tenen aquest efecte teratogen o no. Les mateixes, o més grans, dificultats es presenten en intentar l'estudi d'una possible acció cancerígena d'una droga, car són moltes les variants que entrarien a formar part en un estudi d'aquest tipus, i els resultats, dubtosos.

Un altre problema és el de les associacions medicamentoses. Avui les associacions medicamentoses són realment molt de moda, i és sabut que hi ha associacions que disminueixen la toxicitat de cada un dels compostos en si, és a dir, pes a pes disminueixen la toxicitat de cada un d'ells; però també és sabut que moltes substàncies augmenten llur toxicitat quan són associades amb d'altres. El mateix cas és el que es pot presentar amb la utilització de distints medicaments en un mateix malalt durant una malaltia. Molt sovint es poden potenciar les accions tòxiques o manifestar-ne d'altres que cap d'ells no manifesta per separat. En aquest respecte és interessant de seguir els casos dels accidents observats amb l'administració de barbitúrics, isopropilamines i d'altres medicaments, després d'un inhibidor de la MAO, de què tant d'ús hom fa avui en psiquiatria o en medicina interna, en casos de depressions de grau divers, però en els quals no cal l'internament. Algunes d'aquestes observacions són greus i poden arribar fins i tot a la mort del malalt.

#### *Dr. ALSINA i BOFILL*

Exposada la part general del tema, passem ara a ocupar-nos dels **aspectes clínics de les accions medicamentoses indesitjables**. El doctor BROGGI començarà l'exposició relativa a l'**aparell digestiu**, i seguidament el doctor MORX comentarà altres aspectes del mateix tema.

#### *Dr. BROGGI*

Les accions medicamentoses indesitjables sobre l'**aparell digestiu** semblen, d'antuvi, nombrosíssimes, sobretot si hom utilitza la via bucal