

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

per a l'administració de medicaments. Això no obstant, és un fet que alguns dels medicaments més nocius i en la pràctica més importants per a aquestes accions indesitjables, precisament no actuen per l'acció local, sinó que, encara que s'ingereixen, actuen a través de llur eliminació pel suc gàstric o per l'acció hemàtica que tenen. En la pràctica, si hem de dir el que veiem referent a aquesta qüestió, el que té importància a la clínica diària, és curiós que hi ha tres medicaments que tenen una aplicació farmacològica antireumàtica, i són: l'aspirina, la fenilbutazona i els corticoides; ultra això, hi ha els antibiòtics que tan sovint donen trastorns digestius.

Sobre l'aspirina només esmentarem que, bé que la seva innocuïtat ve demostrada per l'abundància extraordinària del seu ús, per les tones que se'n consumeixen i per la relativament poca freqüència d'accidents, a la pràctica clínica de la gastropatologia és relativament freqüent la melena per aspirina. És una cosa que té importància clínica, sigui a través d'una síndrome ulcerosa o gàstrica manifesta, sigui a vegades com l'únic episodi greu, sobretot en els casos d'ingestió d'un sol comprimit sencer que ha pogut exercir una acció tòpica sobre la mucosa gàstrica. I, d'altra banda, és un fet demostrat que àdhuc en persones d'aparent tolerància a l'aspirina hi ha una repetició de petites hemorràgies, hemorràgies ocultes, persistents, que indiquen una acció evidentment nociva sobre la mucosa gàstrica.

La fenilbutazona és també un medicament antireumàtic i que actua d'una manera perjudicial sobre l'estómac, precisament a través de la seva acció hemàtica. De manera que la fenilbutazona administrada amb injecció o amb supositoris és igualment nociva per a l'estómac. Com a noció pràctica i que la pot diferenciar de l'acció perjudicial dels corticoides mencionarem que la fenilbutazona no augmenta la secreció d'àcid clorhídric; més aviat la disminueix d'una manera manifesta i actua d'una manera selectiva sobre les cèl·lules de pepsina de la mucosa gàstrica. Tots sabem la relativa freqüència d'accidents de tipus gàstric, difós o localitzat, amb manifestacions hemorràgiques, a vegades greus, que pot produir. Un fet menys conegut i digne d'ésser subratllat és que d'una manera experimental farmacològica i també clínica actua sobre l'intestí produint paràlisi, o sigui dilatació dels trams intestinals amb una síndrome d'íleus que pot simular un quadre greu i poc usual fora dels coneguts ja d'hemorràgies i molèsties gàstriques de tipus ulcerós que hem mencionat.

Quant els corticoides, tots sabem la freqüència extraordinària de llurs manifestacions ulceroses o de tipus hemorràgic, i la precaució que cal tenir de no donar aquests medicaments, llevat en casos vitals, a malalts que ja tenen una predisposició o una història ulcerosa. En cas d'haver-ho de fer en aquests malalts ja predisposats, serà convenient de simultaniar

l'ús d'aquests corticoides amb un tractament tòpic antiàcid, com si el malalt fos ulcerós amb tractament actiu, i la vigilància radiològica, perquè molt sovint es presenten ulcus d'evolució greu perforativa o hemorràgica, d'una manera solapada, o sigui amb una síndrome atípica. Amb malalts d'aquests, en els quals sospitem la nocivitat, però als quals els hem de donar, un examen radiològic pot demostrar l'existència d'un principi de lesió ulcerosa que pot fer interrompre el tractament. I advertim que també amb els corticoides, llur nocivitat és més grossa per via parenteral que no pas per via bucal, la qual cosa ve a subratllar una vegada més que no és precisament l'acció local, a través del tub digestiu, la determinant de llur nocivitat, sinó llur acció sistemàtica.

Assenyalem que, en oposició a la fenilbutazona, els corticoides augmenten la secreció clorhídrica, però segurament això sol no explicaria l'ulcus.

Tots sabem l'abús extraordinari dels antibiòtics. I bé: en la pràctica, què veiem més sovint? El més freqüent i el més greu és la diarrea per antibiòtics, però també tinguem en compte que l'acció perjudicial comença a la boca i acaba a l'anus, o sigui que la glossitis, la faringitis per antibiòtics és freqüent, si no greu, i que el més greu sempre és la diarrea; també hi ha episodis esofàgics, molèsties gàstriques. Hom cita, per exemple, gastrorràgies greus per intolerància a un antibiòtic, àdhuc la penicil·lina, però sobretot és la diarrea, de la qual direm que hi ha els dos tipus: la freqüent, que veiem molt sovint, la diarrea banal, que es manifesta per una desodorització de la femta i l'aparició de bilirubina no reduïda a causa de l'absència de flora intestinal. I el tipus greu o gravíssim, que és el tipus coleriforme, una diarrea que sembla de tipus banal, però essent irreductible pels procediments corrents de tractament, es converteix en una diarrea intensíssima que provoca un desequilibri hidroelectrolític greu i àdhuc una mortalitat elevadíssima que requereix una utilització una mica paradoxal d'un antibiòtic per a contrarestar la proliferació del germen causal. Generalment es tracta de l'estafilococ que queda lliure davant l'esbandiment dels altres gèrmens i prolifera abundantment. Fins ara tots sabem que l'eritromicina era gairebé l'antibiòtic d'elecció en aquests casos; avui, per desgràcia, abunden ja tant els casos resistents, que així que hom pugui, amb tota la rapidesa possible, perquè triga una mica, cal obtenir l'antibiograma per a actuar en conseqüència.

Dr. GUASCH

M'ha interessat molt el que ha dit el doctor BROGGI sobre els corticoides, perquè precisament jo solc utilitzar dosis molt altes, i m'agradaria

de saber exactament el seu consell, ja que, realment, molt sovint, els malalts es queixen de molèsties de tipus d'agror, àdhuc de dolor d'estómac, i algunes vegades fins he viscut el fet que un malalt semblava que s'anava a perforar. Ara: jo haig d'utilitzar dosis altes; en dir dosis altes parlo dels 50 als 200 mgs. diaris de prednisona. Què m'aconsellaria de fer, en la pràctica, el doctor BROGGI, a part ésser prudent, en els casos d'una història sospitosa?

Dr. BROGGI

Li aconsellaria de fer: en primer lloc, un tractament com si fos un cas d'ulcus, o sigui un tractament tòpic amb un preparat de bismut i antiàcids per tal de combatre les molèsties tardanes que es presenten, i després una mesura més o menys empírica, però que sembla quelcom eficaç, que és donar grans dosis de vitamina C i rutina, d'una manera sistemàtica, per evitar aquests efectes de tipus hemorràgic tan freqüents.

Dr. CASARES

Ha vist diarrees en ple tractament amb iloticina?

Dr. BROGGI

Jo, personalment, no he vist cap cas de diarrea atribuïble a iloticina; ara, tinc entès que n'hi ha de descrites; personalment, no n'he vista mai cap.

Dr. MOIX

Gairebé totes les substàncies farmacològiques quan arriben al fetge han passat prèviament pel tub digestiu, i s'han absorbit per l'intestí. Una vegada aquestes substàncies arriben al fetge, aquest ha d'incorporar-les a l'organisme, o sigui, les ha de biotransformar. A fi que el fetge les pugui fer aptes per al que pretenem, cal que algunes vegades siguin inactivades; altres vegades, reduïdes; altres, oxidades; altres, conjugades, i altres, hidrolitzades. També hi ha vegades que aquestes substàncies arriben a fer-se complexes, i existeix la possibilitat que aquestes substàncies, amb les quals nosaltres pretenem de fer arribar a la guarició d'un malalt, puguin

esdevenir fatals per a l'organisme; són les que precisament ens interessen a nosaltres: substàncies que arriben al fetge i que es transformen en tòxiques. Estudiant la toxicitat experimental i les biòpsies, els experimentadors farmacològics han pogut arribar a tenir una idea prou clara del que passa al fetge en el moment que hi arriba una de les substàncies que podríem dir-ne tòxiques. En general, es produeixen de seguida diversos tipus de lesions: *una d'elles* és que aquesta lesió sigui tan fulminant que desorganitzi totalment el parènquima hepàtic i es produeixi una necrosi, que vingui la catàstrofe letal; *una altra* és que interfereixi el mecanisme dels enzims interferint el metabolisme de les mitocondries; *una altra* és que origini el que EPPINGER en deia una permeabilitat vascular, a través del que ell anomenava la inflamació serosa; *una altra* és alterar el metabolisme dels aminoàcids; *una altra* és formar proteïnes estranyes; *una altra* és causar necrosis parenquimatoses amb regeneracions posteriors, o bé degeneracions greixoses, fins a arribar finalment a una necrosi o a una cirrosi total, després d'un temps més o menys llarg de latència, per part de l'organisme.

Totes les substàncies de què nosaltres disposem en la farmacologia, pràcticament han de passar pel fetge. Es poden resumir clínicament en 4 subgrups. Un grup molt important són les substàncies que arriben a produir insuficiència hepàtica gravíssima; entre elles tenim tots els fàrmacs que antigament eran utilitzats, com el cloroform, per a les anestèsies, el tetraclorur de carbó, d'altres, com naftalè, muscarina, tetraclorur d'etil, que produeixen unes insuficiències hepàtiques greus, amb grans icterícies precedides de vòmits o diarrees i que arriben a produir una alteració total de la glàndula hepàtica. Hi ha també un altre tipus de medicaments nous que, sense tenir gairebé relació amb la durada de la medicació i amb la intensitat del tractament, també poden arribar a produir insuficiències hepàtiques greus. Així s'esdevé amb el cincofé; i també han estat descrits casos no massa clars amb la iproniazida. En aquests casos es produeixen alteracions intracel·lulars de natura desconeguda que són capaces de provocar una insuficiència hepàtica gravíssima.

Després hi ha un segon grup, bastant important, de substàncies que produeixen insuficiències hepàtiques menys greus perquè aquestes tenen una certa similitud amb les colestasis intrahepàtiques benignes. Aquestes, com deia EPPINGER, foren descobertes amb l'us dels arsenicals, i tenien una manifestació clínica en forma d'icterícia, molt semblant a les hepatitis víriques, moltes vegades fins i tot difícils de diferenciar, difícils de diagnosticar, perquè també es presentaven al cap d'un cert temps de fer el tractament. Les més importants de totes eren potser les arsenicals. Modernament, en aquest tipus d'icterícies, també s'hi pot afegir la clorpromazina, bé que

d'una manera aguda, també hi ha qui diu que el largactil és capaç de produir una insuficiència hepàtica greu. Jo, per la meua part, no l'he vist mai, però els qui treballen en centres manicomials i els qui treballen amb grans dosis de largactil diuen que certament el largactil, al cap de les cinc, de les sis o de les set setmanes, pot arribar a produir aquesta lesió.

Citem un altre grup de substàncies que també produeixen insuficiències greus per retenció colestàtica, com són els anabolitzants, concretament la metiltestosterona, que ha estat utilitzada i produeix retencions de bilirubina, augment de colesterolina. Aquestes depenen exclusivament de la dosi utilitzada.

Cal citar també, per finalitzar, que hi ha un tercer apartat que s'hauria d'afegir, i és l'efecte al·lèrgitzant de la penicil·lina damunt el fetge, amb una desintegració total produïda al cap d'algunes hores d'haver aplicat la injecció de penicil·lina. En aquests casos, fent biòpsies hepàtiques, s'ha trobat que hi ha una gran desorganització del parènquima hepàtic.

Dr. TRESANCHEZ

Jo voldria afegir que cal distingir entre, almenys, dos grups d'anabolitzants; entre els més moderns, els que es poden considerar derivats de la metiltestosterona, que tenen un grup alquil en el carboni 17, i els que en aquest mateix lloc són esterificats amb un àcid. Respecte a aquest últim, cal esmentar el fenil-propionat de nortestosterona i el decanoat de nortestosterona, dels quals jo sé positivament que no tenen efectes tòxics; la retenció de bromosulfaleïna és normal; només quan es donen a dosis molt més altes que les terapèutiques s'ha observat una lleugera retenció de bromosulfaleïna. Això ha estat publicat per WERNZE en el *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 85: 2237-42, 1960.

Potser podria afegir, encara, quelcom respecte al que ha dit el doctor BROGGI dels corticosteroides i de l'acció sobre l'estómac. Recordo un treball en el qual es veu una relació directa entre la freqüència d'úlceres gàstriques i l'existència d'un reumatisme, és a dir, que sembla que els malalts que responen amb úlcera gàstrica són malalts que tenen també malalties reumàtiques. Això també és publicat en una revista americana. I tinc un treball publicat sobre això, en el qual arribo a la conclusió que potser en alguns casos els corticosteroides no tenen acció tòxica sobre l'estómac, sinó potser, fins i tot, beneficiosa.

Dr. VIVES

Hom parla avui amb insistència de l'acció tòxica de la metionina sobre el fetge, cosa que em sorprèn una mica. Un agent lipotròpic que sembla que s'hauria de donar contra la degeneració greixosa del fetge, diuen ara últimament que, a l'igual que la cisteïna, la pot provocar. A mi m'interessa molt aquest punt, perquè he defensat sempre l'opinió que la cisteïna i la metionina podien neutralitzar els metabolits del benzol i prevenir la intoxicació per benzol. És clar, ara un hom es troba amb un dilema: ¿s'han de donar o no s'han de donar, com a preventius de la intoxicació del benzol, la metionina i la cisteïna?

Dr. MOIX

En relació amb el que ha preguntat el doctor TRESÁNCHEZ, haig de dir que molt sovint cal arribar a grans dosis per a obtenir aquests efectes metabòlics. Ara: el que passa amb aquests anabolitzants és que dintre l'organisme arriben a fer-se tòxics perquè s'eliminen en forma de prenyandiòl, segons que tinc entès.

Quant a la pregunta del doctor VIVES, aquest fet de la metionina em sorprèn, perquè fins ara, quan hi havia trastorns de tipus hepàtic, gairebé sempre el primer que fèiem era donar metionina. O sigui que si això fos a la inversa, es demostraria que la metionina és tòxica per al fetge.

Dr. VIVES

També em sorprèn a mi. Per altra part, a rates intoxicades per benzol he donat dosis elevadíssimes de metionina, i no he vist mai cap alteració de fetge, cap degeneració adiposa. Però ara, dins la classe mèdica gairebé tothom diu que la metionina —ho diuen, però ningú no ho ha observat— pot ésser tòxica per al fetge, pot produir lesions degeneratives en el fetge. És una cosa a veure si algú en sap res, d'això. La metionina i la cisteïna: dos dimetils que, segons diuen, poden provocar lesions tòxiques al fetge, quan sempre s'han donat com a agents lipotròpics, és a dir, contraris a la degeneració hepàtica.

Dr. GUASCH

Aquesta vegada torno a intervenir per fer constar un fet inèdit. Fins ara hom sap que es poden produir hepatitis i cirrosis en els tractaments de les leucèmies amb antimitòtics: això és una cosa reconeguda, i n'han estat publicats bastants casos. Però fins avui hom creia que la mercaptopurina no donava lloc a hepatitis; jo he tingut algun cas que crec degut a la mercaptopurina. Sempre hi ha els problemes de la malaltia original, de la possible inoculació amb les transfusions, àdhuc la coincidència d'una malaltia viral; però en aquests casos els donants eren donants professionals que no ocasionaren, abans ni després, hepatitis. Per altra part, la leucèmia no dona pràcticament mai lloc a icterícia, i el fet, que jo considero important i que segurament serà publicat, és l'existència d'hepatitis d'origen mercaptopurínic.

Dr. MOIX

Referent al que diu el doctor GUASCH, ja tenim coneixement que les mercaptopurines i les aminopurines arribaven a produir icterícies; fins i tot és molt conegut el fet que en leucèmies infantils o de persones joves, en què els factors cirrògens sembla gairebé que podrien ésser limitats, s'havien produït icterícies intensíssimes. De manera que el més probable és que siguin degudes al medicament.

Dr. BROGGI

Sobre la qüestió de reumatisme, corticoide i ulcus, en realitat s'ha de tenir en compte un fet, i és que la freqüència de l'ulcus és més gran en els reumàtics, en els malalts de lupus eritematós disseminat, i també en els cirròtics, més que no pas en la població general. Per tant, la freqüència de complicacions de tipus hemorràgic o perforatiu podria ésser deguda en part a aquesta major freqüència, però és que relativament també augmenta la nocivitat en aquest grup de malalts. Per tant, sembla que, en principi, un malalt afectat d'un procés reumàtic o d'un lupus eritematós, a part la seva major freqüència prèvia d'aquesta malaltia ulcerosa, té una major sensibilitat, i d'aquí la major freqüència de les complicacions hemorràgiques; ara, les relacions que hi pugui haver des del punt de vista patogènic és una qüestió més complexa en la qual no puc entrar.

Dr. BALAGUER i VINTRÓ

Crec que el doctor MORX ha insinuat una qüestió que té el seu interès aquí. És la possibilitat de producció de lesions tòxiques hepàtiques pels inhibidors de la monoaminoxidasa, o sigui per la iproniazida i derivats. Aquestes substàncies han estat introduïdes a la terapèutica cardiològica per llur acció beneficiosa sobre el dolor anginos; fet que ha pogut ésser comprovat, i durant un cert temps han estat usades àmpliament. Nosaltres, personalment, que hem usat tant el primer preparat, la iproniazida, com els altres derivats posteriorment, no hem vist cap afecció hepàtica, bé que hem llegit els casos descrits. Una de les possibilitats és, segurament, que els autors que han publicat casos d'afecció hepàtica han treballat amb dosis molt més altes que les que hem emprat nosaltres com a dosis terapèutiques, procurant sempre d'ajustar-nos a la dosi mínima. Crec que és un tema interessant.

Dr. TRESANCHEZ

Voldria afegir una cosa de caràcter general en relació amb el que deia el doctor VIVES sobre la toxicitat o efectes tòxics de la metionina i potser, també, en relació amb el que deia el doctor GUASCH. Respecte a la mercaptopurina i a d'altres substàncies cal tenir en compte la puresa de la substància administrada, és a dir, si realment hom administra allò que creu administrar o no. Dic això en relació amb uns casos, publicats recentment a la revista de l'Associació Mèdica Americana, de ginecomàstia en malalts tuberculosos que prenien INH (isoniazida). Resulta que es trencaren el cap pensant com podia ésser, etc., i després de buscar i buscar s'adonaren que els comprimits que donaven a aquests malalts estaven contaminats amb estradiol. La contaminació venia del fet que els comprimits havien estat fets amb unes màquines que abans havien servit per a fer comprimits d'estradiol. I en aquesta avinentesa vull afegir una altra cosa important en la fabricació de productes farmacèutics, i és que cal fer no solament les proves de toxicitat de la substància en si, abans de fer el preparat farmacèutic, sinó també després de fer-lo, perquè no solament les màquines utilitzades per a fer-lo poden estar contaminades, sinó que també en algun cas s'esdevé que les substàncies actives o alguns dels excipients emprats per a fer els comprimits, etc., reaccionen amb alguns dels elements de què és formada la màquina. Jo sé d'un cas d'un preparat en què es feia tot molt bé, però al final, quan hom buscava la

substància activa, només es trobava una part del que hi havia d'haver, i era perquè la substància activa reaccionava amb un material present en un dels excipients, amb un metall.

Dr. MOIX

Referent a la pregunta que posa el doctor BALAGUER I VINTRÓ, en relació amb les iproniazides i els inhibidors de la MAO, podem dir que se'n citen moltes coses. Tothom està d'acord que són alteracions agudes i que es produiria un trastorn bioquímic intracel·lular de mecanisme desconegut.

Dr. ALSINA i BOFILL

El doctor CASARES i el doctor BALAGUER comentaran successivament diferents aspectes de les **accions medicamentoses indesitjables a l'aparell circulatori**.

Dr. CASARES

Després d'haver escoltat les coses tan interessants que han estat dites referents a les alteracions hepàtiques i que realment impressionen molt, em penso que els cardiòlegs quedarem molt moderats en el que direm de les accions indesitjables dels medicaments sobre l'aparell circulatori. Per endavant cal dir que són pocs els medicaments que alteren el cor normal. Jo parlaré en primer terme de les alteracions que provoquen en el cor ja afectat per una malaltia.

Un dels primers fets que em vénen al pensament, probablement perquè són causa de greus entrebancs en l'evolució i en el tractament de les cardiopaties, és l'acció de retenció d'aigua. Aquesta acció produeix una sobrecàrrega del torrent circulatori i, en definitiva, pot portar la descompensació als malalts que tenen un precari equilibri hemodinàmic o que ja estan en insuficiència cardíaca, bé que controlada per una medicació. Els principals medicaments que tenen aquesta acció són els que porten sodi; i entre ells, els més corrents, són les *sals sòdiques* que contenen gairebé totes les pólvores alcalines o les aigües alcalines, especialment el clàssic bicarbonat sòdic. Cal prohibir aquests preparats als cardiòpates i cal vigilar molt que en el tractament de la insuficiència cardíaca no se'ns esmunyi per entremig algun d'aquests preparats que ens poden fer fracassar el pla més ben dirigit.