

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

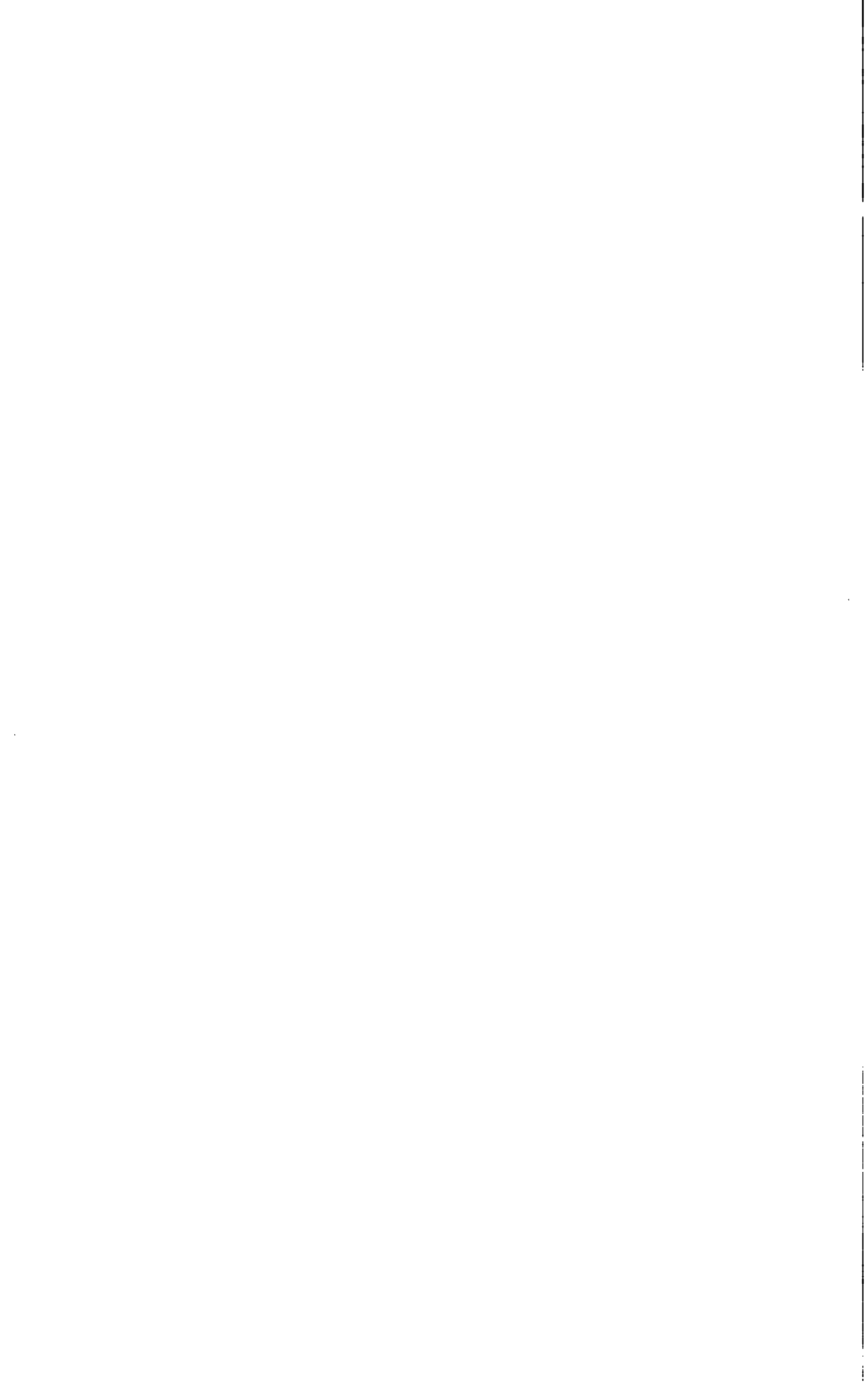
FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - II

**ACCIONS  
MEDICAMENTOSSES  
INDESITJABLES**

BARCELONA

1965



COL·LOQUIS  
DE LA  
SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

II

ACCIONS MEDICAMENTOSSES INDESITJABLES

This One



UAX8-ZTE-506A



SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - II

**ACCIONS  
MEDICAMENTOSSES  
INDESITJABLES**

BARCELONA

1965

**Dipòsit Legal: B. 24.725 - 1964**

*Agustí Núñez, Impressor - Paris, 208 - Barcelona*

*El dia 15 de juny de 1963 tingué lloc el segon dels Colloquis de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, que fou dedicat a l'estudi de les Accions Medicamentoses Indesitjables. La sessió se celebrà sota la presidència del Dr. J. ALSINA I BOFILL.*





*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 etiopatogènica 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**.

*Dr. SURINYACH*

Dels comportaments possibles d'una substància quant a la seva capacitat per a provocar reacció en l'organisme (toxicitat o acció curativa, per exemple), un no exclou els altres. La reacció al·lèrgica és una modificació que pot sobreposar-se o esdevenir a qualsevol altra acció.

Concretant-nos ara al que en terapèutica anomenem medicaments, ens trobem amb dues agrupacions possibles respecte a l'al·lèrgia: 1) medicaments i productes biològics que poden actuar com a antígens complets, i 2) productes químics o drogues, de composició química senzilla, que actuen més sovint com a antígens incomplets o haptens.

La diferència entre ambdós grups no és tan qualitativa com abans hom havia suposat en situar, en el primer, les proteïnes, i en el segon, les substàncies capaces de conjugarse amb una proteïna. És més aviat una qüestió de pes molecular i, consegüentment, de la permanència de la substància abans d'ésser eliminada de l'organisme. Així, augmentant la freqüència de l'aportació hom pot obtenir també una sensibilització amb substàncies elementals, de pes molecular baix i difícils de retenir.

En la pràctica clínica és difícil de poder assegurar quan el malalt s'ha sensibilitzat per una substància actuant com a antigen complet o quan ho ha fet a través d'un conjugat. Acceptem més fàcilment això darrer quan es tracta d'estructures químiques senzilles, davant una persistent manca de reaccions cutànies i davant dificultats substancials per a la hiposensibilització.

Els quadres clínics que es limiten a exacerbar les propietats tòxiques conegudes del medicament no són pròpiament al·lèrgics. Jo diria que l'exacerbació d'una propietat tòxica és doctrinalment tan poc al·lèrgica com l'exacerbació d'una propietat curativa. En tot cas, això es troba més prop dels fenòmens de la hiperèrgia (simple trastorn de quantitat) que no de l'al·lèrgia (trastorn de qualitat).

Això no obstant, alguns efectes medicamentosos es troben en una posició que sembla la de sensibilització a un tòxic en la qual aquest conserva algunes de les seves propietats, principalment l'organotropisme. Crec que necessitem encara conèixer quelcom més de la integració progressiva dels fenòmens de la hipersensibilitat des d'abans i fins després del que ara en diem al·lèrgia, per a poder situar correctament algunes de les accions medicamentoses anormals.

L'al·lèrgia, en el seu sentit més clàssic, es distingeix de la resta del grup de reaccions indesitjables dels medicaments pel seu quadre sistematitzat que recorda qualitativament alguns punts de la clínica del *shock ana-*

filàctic en l'espècie humana, entre d'altres: contractures de musculatura llisa, augment de permeabilitat capil·lar, inflamació asèptica, infiltració eosinòfila. La «quantitat» del trastorn és ordinàriament molt més petita que en el *shock* anafilàctic, bé que no en sembli tampoc gaire adequat l'ús del terme *microshock*.

Una situació quelcom difícil de classificar ocorre quan un medicament provoca un quadre de tals característiques que en un cas aïllat podem considerar com a al·lèrgic, però que per la seva repetició estadísticament monòtona (i no explicable per l'ús d'una determinada porta d'entrada) fa pensar en una forma de toxicitat condicionada a factors constitucionals hereditaris no forçosament al·lèrgics.

En l'al·lèrgia clàssica ens trobarem que la reacció ha d'ésser: 1) aberració de la reacció normal; 2) específica; 3) diferent de la farmacodinàmia de la substància, i 4) atribuïble a anticossos. Els tres primers punts no requereixen més comentaris. En canvi, en el quart punt hem de subratllar el mot «atribuïble», distingint-lo del mot «demostrable», ja que el conjunt clínic i la freqüència estadística tenen un paper important en el diagnòstic tal com el fem en la tuberculosi, tot i no poder aïllar sempre el bacil de Koch.

Passant ara a la història natural de la sensibilització, ens trobem que a vegades hi ha hagut un tractament precedent, i l'al·lèrgia es manifesta, com experimentalment, amb motiu del nou contacte. D'altres vegades ocorre en ple curs de la medicació. També pot ocórrer que es presenti al primer contacte amb el medicament, i això generalment és més desconcertant.

El segon cas s'explica per la formació d'anticossos d'al·lèrgia en el curs de llargs tractaments, mentre l'antigen continua administrant-se o queda en part sense eliminar. Per al cas darrer cal admetre una sensibilització provocada per un grup químic afí (sensibilitat a components del grup PARA, per exemple), per fraccions antigèniques incloses en substàncies i formes de contacte no medicamentoses (alimentàries en el cas dels sèrums), per contactes inapercebuts o oblidats, i, finalment i més rarament, per transferència passiva d'anticossos a través de la placenta, per la lactància materna o per transfusions. Les sensibilitzacions passives solen ésser de més curta durada que no quan és l'antigen el que ha travessat qualsevol de les vies mencionades.

Hem de considerar ara les condicions especials per part de l'individu que poden determinar que es produeixi la sensibilització per un haptè. Aquestes condicions són principalment la presència d'inflamacions o extravasats; també les secrecions degudes a l'acció irritant del medicament mateix. Aquestes proteïnes són més fàcilment conjugables que no pas les que treballen fisiològicament en l'organisme.

Les característiques immunològiques principals d'al·lèrgia per haptens són molt interessants. L'haptè sol no sensibiliza, però el conjugat haptè-proteïna, sí. Feta la sensibilització, l'haptè sol ja pot desencadenar. És difícil d'obtenir proves immunològiques, i també una hiposensibilització clínicament satisfactòria.

Ens pregunten molt sovint com ens podem sensibilitzar a uns productes antial·lèrgics. En realitat, l'acció antial·lèrgica és una de tantes propietats que pot tenir un medicament i que no exclou pas les altres. Alguns d'aquests productes, com l'hormona ACTH, tal com l'administrem actualment, sensibiliza amb facilitat. No és rar que els conjugats d'histamina produeixin *shocks*, però poden ésser pel fet de conservar propietats histamíniques i no pròpiament per al·lèrgia. Altres productes sensibilitzen excepcionalment, però el que s'esdevé amb una certa freqüència és que medicaments antial·lèrgics mal manejats empitjoren la síndrome (per exemple, els corticosteroides, assecant la mucosa bronquial dels asmàtics), i això no s'ha de confondre amb una reacció focal immunològica.

Durant els tractaments hiposensibilitzants no es produeixen de fet (o no sabem observar-les) noves sensibilitzacions, bé que hom empri erròniament, o també lleugerament, substàncies a les quals l'organisme no estava realment sensibilitzat. Les dermatitis que es veuen en els tractaments polínics van lligades a l'acció tòxica de la fracció oliosa més que no pas a una sensibilització. El que, com és lògic, s'observa són reaccions al·lèrgiques focals o generals quan les dosis són excessives ja sigui per la quantitat administrada, per massa breus intervals, o per un canvi accidental en la velocitat d'absorció.

A vegades és el quadre de *shock* anafilàctic immediat i greu, que ara observem principalment per la penicil·lina, després d'haver-se estès, gairebé universalitzat, en els darrers anys, el seu ús.

D'altres vegades és la reacció retardada amb predomini d'alguns dels símptomes: dermatitis, artràlgia, febre que coneixem tan bé des de l'època de Behring.

No sabem quins antibiòtics ompliran les nostres futures fitxes de sensibilització en l'avenir. És possible que costi d'igualar el risc ofert pel desbordant ús que hom ha fet de la penicil·lina, medicament que, després de desplaçar en gran part la seroteràpia, sembla haver-ne heretat les propietats al·lèrgitzants just quan els sèrums, ja molt purificats, les reduïen.

Pel que fa referència als mitjans diagnòstics de l'al·lèrgia medicamentosa, ja hem indicat les dificultats per a l'obtenció de proves cutànies. Aquestes són més difícilment demostratives en les síndromes retardades que no en les immediates. Cap prova negativa no exclou totalment la possibilitat d'una al·lèrgia.



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'instiïa 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'innocuitat*. 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

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 MOIX 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.

Un altre medicament que té la mateixa acció és la *fenilbutazona*. Ja li ha estat fet un altre retret en aquesta mateixa sessió, i ara hi afegim el de retenir aigua i sobrecarregar el torrent circulatori. Als cardíacs que necessiten la fenilbutazona com a medicament antireumàtic, cal aconsellar-los sempre que el prenguin conjuntament amb un diürètic: una clorotiazida, per exemple. I posats a parlar de les situacions delicades que poden portar les accions indesitjables dels medicaments, vull recordar aquí el cas d'un malalt gotós que alhora presenta insuficiència cardíaca per una cardiopatia valvular: quan pren fenilbutazona, que el millora extraordinàriament de la gota, empitjora de seguida la insuficiència cardíaca, amb augment considerable de l'edema; i, en canvi, quan hom insisteix massa en les dosis de diürètics, i són imprescindibles en aquest cas, aviat es desencadena un episodi gotós.

També he pogut comprovar que el *tanderil*, un derivat de la fenilbutazona, posat a la venda últimament, té la mateixa acció que acabo de descriure.

En els hipertensos, aquesta acció de sobrecàrrega circulatoria produïda per la fenilbutazona pot portar greus perjudicis. He vist augments notables de pressió arterial en malalts que des de feia un cert temps eren controlats per una medicació; i en alguns d'ells s'han produït accidents cerebrals d'una certa importància.

Potser ara és el moment de parlar dels *corticosteroides*. Les dosis de corticosteroides que donem als malalts cardíacs són, potser, en relació amb les que donem en d'altres malalties, més aviat petites. Mai no hem vist que produïssin una hipertensió remarcable; almenys, mai no ens ha arribat a molestar aquest efecte.

Voldria citar aquí un altre d'aquests medicaments que ajuden a la retenció d'aigua: em refereixo a la DOCA. No recordo cap cas en què aquest producte m'hagi descompensat un cardiòpata. Ara: la DOCA ha produït molts edemes en persones que per aquest motiu han acudit a la consulta del cardiòleg, i només l'interrogatori minucios ha pogut donar la clau del diagnòstic.

Parlem ara de la *insulina*. Durant molt de temps hem dit als malalts diabètics i anginosos que anessin amb molt de compte amb la insulina, i que era millor que estiguessin amb una xifra de glicèmia no massa baixa, amb preferència una mica més alta del nivell normal, perquè teníem molta por de les crisis hipoglicèmiques. Ha estat dit i repetit moltes vegades que les crisis hipoglicèmiques poden desencadenar accessos anginosos. Jo no he pogut comprovar-ho mai. I en les darreres publicacions que he llegit hom comença a posar en dubte aquestes afirmacions, que mai no han estat objecte d'una comprovació seriosa.

Finalment voldria repassar dos medicaments que emprem molt en la pràctica de la nostra especialitat i que poden donar, sobre el mateix cor, accions indesitjables. Un d'ells és la *reserpina*, substància hipotensora, que té com a acció secundària de produir una remarcable bradicàrdia. Aquesta acció secundària, la busquem sovint per tal de corregir una taquicàrdia consecutiva a fibril·lació auricular. Però se cita, i el doctor ALSINA I BOFILL n'ha publicat algun cas, que la reserpina pot arribar a produir una bradicàrdia extrema amb crisis de Stokes-Adams.

La *digital* és l'altre medicament que, utilitzat a dosis terapèutiques corrents, ens pot donar alteracions en el mateix cor. Cal dir-ho de seguida: es tracta de cors amb una alteració miocàrdica ja molt avançada. En aquests casos la digital pot donar lloc a diferents tipus d'arrítmies, en especial extrasístoles ventriculars. I darrerament s'han descrit taquicàrdies auriculars paroxístiques amb bloqueig auriculoventricular, que no són gaire freqüents, però de les quals he tingut ocasió d'observar un cas. Aquest fenomen té no solament un interès diagnòstic, sinó que àdhuc planteja un delicat problema de dosificació de la digital, ja que, bé que en treure el medicament desapareix la taquicàrdia, també de seguida es nota la falta del seu efecte cardiotònic.

I com que he vist que els digestòlegs no ens han parlat de la *quinidina*, voldria citar la diarrea que de vegades produeix aquest medicament, que algun cop ens ha obligat a suprimir-lo. Deixo la dermatosi, que també pot ésser produïda per la quinidina, perquè ens en parlin després els dermatòlegs.

#### *Dr. TRESANCHEZ*

En relació amb els corticosteroides en l'acció de retenció d'aigua, jo crec que s'ha de distingir entre els diferents corticosteroides, perquè són molts, i les accions bastant diferents. Cortisona i hidrocortisona poden produir o produeixen amb molta facilitat retenció d'aigua; la prednisona amb menys facilitat, i la dexametasona, encara amb menys facilitat. Després hi ha la triamcinolona, que la produeix amb una gran facilitat, àdhuc en aplicació local a la pell. Però l'important és que la prednisona i la dexametasona es poden utilitzar i s'han utilitzat — hi ha moltes publicacions sobre això — per a tractar els edemes resistents, precisament en els cardíacs.



*Dr. OBIOLS*

Només intervinc per corroborar el fet que ha citat el doctor CASARES, de l'escassa relació que hi ha entre angor i coma, i trastorns hipoglicèmics. Nosaltres usem molt sovint la insulina a grans dosis en la cura de Sakel, i aconseguim no solament hipoglicèmies curtes, sinó també comes hipoglicèmics provocats per bastant de temps, i no hi ha cap trastorn de tipus anginós; en casos de coma prolongats que resisteixen la medicació que es fa per tornar al nivell glicèmic normal i persisteixen durant hores i hores, fins i tot hi ha algun cas descrit de trastorns isquèmics cerebrals, però no conec que hi hagi hagut cap trastorn anginós.

*Dr. BROGGI*

Voldria preguntar al doctor CASARES, ell que té experiència de receptar segurament amb freqüència reserpina als malalts, si ha vist sovint realment accidents digestius. Jo, teòricament, sé que la reserpina té una acció sobre la mucosa gàstrica, i una acció secretora. Però en la pràctica gastroenterològica, els malalts en els quals hem pogut atribuir acció nociva a la reserpina realment són molt escassos.

En això, des del punt de vista cardiològic, voldria saber la seva autoritzada opinió.

*Dr. MOIX*

Voldria preguntar al doctor CASARES, ja que ell ha utilitzat la reserpina amb una certa freqüència, com compagina el que jo he experimentat. Per exemple, donant reserpina als malalts, aquests augmenten de pes la majoria de les vegades, o sigui que es produeix una millora de l'estat general. ¿Com es compagina aquesta millora de l'estat general, que ordinàriament es nota en clínica, i l'augment de pes, que molt sovint és contraproduent en un cardíopata?

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Unes observacions breus. La primera, molt pedestre, respecte a l'aigua mineral. Hi ha una «aigua mineral» extraordinàriament usada, que és

l'obtinguda amb litines; això fa que molts malalts, malgrat estar convençuts que no beuen aigua mineral, ingereixen una quantitat extraordinària de sodi.

La hipertensió per corticosteroides. Realment, alguna vegada sí, que es veu que puja la tensió arterial en relació amb l'administració de prednisona, però l'alça no sol adquirir gaire importància. En canvi, jo he vist dos casos que feren una crisi hipertensiva violentíssima per derivats de la cortisona. Un d'ells per l'aplicació d'un coHiri amb cortisona durant molt de temps; era un vell més aviat hipotens per l'edat, i que es posà de cop i volta a més de 20 de pressió màxima, amb molèsties encefalopàtiques importants. Deixà de posar-se el coHiri, desaparegué la hipertensió, i mai més no en tornà a tenir, fins que morí d'una neoplàsia de fetge. I l'altre cas fou un company que féu una crisi hipertensiva molt violenta després d'unes quantes setmanes de posar-se al nas unes gotes amb cortisona. En deixar-les, la hipertensió cedí completament i mai més no tornà.

El doctor CASARES s'ha referit a la bradicàrdia per reserpina. Jo en vaig veure en pocs anys dos casos molt acusats. Un d'ells fou explorat mitjançant electrocardiograma, que revelà una bradicàrdia sinusal. A l'altre no se li pogué fer per motius anecdòtics: aquest, que no tingué electrocardiograma, féu un Stokes-Adams gravíssim, del qual sortí en uns pocs dies, però la bradicàrdia persistí molts dies més. El primer cas era una dona de 78 anys, que resolgué l'incident força ràpidament: mai més no tornà a tenir bradicàrdia.

#### *Dr. CASARES*

En primer lloc em dirigeixo al doctor TRESÁNCHEZ, i admeto que té molta raó. Jo no he distingit, realment, entre els primers corticosteroides que sortiren, que sortosament molt aviat foren substituïts per d'altres, per la prednisona i prednisolona i derivats. L'efecte diürètic d'aquests darrers és ben conegut, i agraeixo molt al doctor TRESÁNCHEZ que l'hagi citat, ja que per als cardíologs ens ha estat una gran ajuda. Des que tenim la prednisona, la utilització dels corticosteroides no ens ha donat maldecaps, i, ben al revés, ens ha proporcionat beneficis incalculables. La meua escassa experiència amb la triamcinolona no em permet d'opinar sobre aquest efecte de retenció hídrica.

Al doctor OBIOLS, gràcies per les observacions que ha fet, que crec que ajuden a l'enderrocament d'un d'aquests mites que, per desgràcia, són tan corrents encara en la pràctica mèdica.

D'accidents digestius amb la reserpina, jo no en veig. Potser no m'hi he fixat. És evident que tots els digestòlegs ens criden l'atenció sobre aquest punt. Però, insisteixo, sóc del mateix parer que el doctor BROGGI: em sembla que l'acció nociva de la reserpina sobre l'estómac deu ésser molt petita, o bé es dona en molt pocs casos.

Al doctor MORX li diré que la preocupació per l'equilibri ponderal dels malalts cardíacs i dels hipertensos comença des que iniciem el tractament. I confesso que la vigilància que exercim sobre la dieta potser ens ha fet passar molt sovint per alt aquest efecte de la reserpina.

*Dr. TAVERNA*

L'acció de la reserpina sobre el pes crec que es podria explicar per una estimulació de la gana.

*Dr. OBIOLS*

Jo voldria dir dues paraules sobre el problema que s'ha suscitat de la reserpina. Nosaltres, en psiquiatria, utilitzem molt la reserpina i a dosis molt diferents que els cardiòlegs. Nosaltres arribem fins a 6, 8 i 10 mgs diaris. Realment, el que fa és augment de la gana; talment, que hi ha treballs que descriuen que en l'anorèxia nerviosa hom ha fet uns tractaments exclusivament amb reserpina prescindint de la psicoteràpia, i amb bons resultats. Tots els malalts que he tractat bastants de setmanes amb dosis altes de reserpina augmenten la gana, ultra les altres accions secundàries.

*Dr. LAPORTE*

Jo crec que la reserpina, ultra augmentar la gana, fet evident, té una altra acció: és un fre de la secreció de la tiroide, potser, més ben dit, un antagonista de la secreció de la tiroide a la perifèria. Sobre això tenim força experiència personal, ja que hi hem treballat al laboratori, i hem vist que, realment, l'acció de la reserpina sota aquest aspecte és d'anular l'acció de l'hormona de la tiroide a la perifèria. Crec que això té interès en relació amb aquest tema.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Vull completar la qüestió de la bradicàrdia reserpínica tan extraordinària que vaig observar. Tots dos casos ocorregueren en una època molt reculada: a la primeria que hom administrava la reserpina en forma de l'únic preparat que llavors hi havia, que era el serpasil. I haig de fer constar que d'aleshores ençà jo no he vist mai més bradicàrdies importants. Per tant, sospito que potser no era la reserpina el responsable, sinó un altre glucòsid o alguna impuresa que l'acompanyava.

*Dr. TRESÀNCHEZ*

En relació amb l'acció tiroïdiana que no coneixia i que és molt interessant, que ha mencionat el doctor LAPORTE, podria afegir que la reserpina, que té, indubtablement, una acció central sobre el diencèfal, ha estat utilitzada per al tractament de l'exoftalmia, per exemple; alguns diuen, fins i tot, amb bons resultats. Ara sabem que en el diencèfal i en l'hipotàlem hi ha els centres reguladors de la gana, de manera que, a part aquesta qüestió que ha citat el doctor LAPORTE, podria ésser que actués per influència sobre el centre regulador.

*Dr. BALAGUER i VINTRÓ*

Per completar el que acaba de dir el doctor CASARES presentarem un altre aspecte que és una mica menys concret. Parlaré d'una sèrie de medicaments que tenen una certa acció semblant sobre l'aparell circulatori, que abans s'agrupaven sota el nom de simpaticomimètics per entendre'ns, bé que hi ha dos tipus d'acció farmacològica que solament esmentaré. Un tipus d'acció farmacològica consisteix en el fet que la seva acció, que pot ésser perjudicial o pot ésser beneficiosa sobre el cor, és secundària a una hipertensió perifèrica. El segon grup de substàncies és el de les que, tenint o no tenint l'acció perifèrica esmentada, tenen una acció central de tipus simpaticomimètic, és a dir, de taquicàrdia, etc. Cal preveure la possibilitat de producció d'arrítmies per aquest segon mecanisme. Els primers, que avui són coneguts sota el nom de substàncies vasopressores, són molt interessants i de doble acció. D'una banda, quan hi ha una hipotensió i, per exemple, hi ha una arrítmia tenen un efecte antiarrítmic que s'usa terapèuticament basant-nos en llur acció

hipertensora que es tradueix en un augment de la circulació coronària que molt sovint s'acompanya de la desaparició del quadre arrítmic. En canvi, quan llur acció hipertensora es manifesta per damunt de determinades xifres poden donar lloc a l'aparició de greus arrítmies ventriculars. Aquestes substàncies en la pràctica s'utilitzen en diverses circumstàncies: com a medicació bàsica, en el *shock*; d'altres vegades, de faisó bastant indiscriminada, i com a *test* farmacològic. El motiu d'interessar-nos per aquest assumpte avui han estat dues observacions molt recents. Una observació casual d'un fet ben pràctic; es tractava d'una dona entre 30 i 40 anys, a qui, a causa d'una hipotensió passatgera, havia estat administrat un producte de tipus vasopressor clàssic — em refereixo concretament al sulfat de beta (P-oxifenil)-isopropil-metilamina —, i poc temps després presentà una crisi hipertensiva, amb xifra sistòlica de 180 i amb bigeminisme, bradicàrdia, i un buf sistòlic d'ejecció 3-4/6, que l'endemà havia desaparegut junt amb la normalització de les xifres de tensió arterial. També nosaltres, fent proves amb substàncies vasopressores, que utilitzem actualment per a obtenir canvis de les condicions circulatòries que es tradueixen en el registre dels sorolls i dels bufs cardíacs, fem proves amb substàncies vasopressores, sigui la noradrenalina, que augmenta tant la pressió arterial com la pulmonar, o bé la metoxamina, que solament augmenta la pressió en el cercle sistèmic i no augmenta la pressió pulmonar, i això ens serveix per a diferenciar els bufs del cor esquerre dels bufs del cor dret. A l'Escola de Cardioangiologia, fent una d'aquestes proves, el doctor BAYÉS DE LUNA pogué observar una acció ben manifesta d'aquest tipus de substàncies: el malalt havia rebut una dosi de noradrenalina gota a gota, per via endovenosa, i simultàniament, amb un augment de la pressió sistòlica que pujà fins a 180 i de modificacions del buf, s'observà un bigeminisme per extrasistòlia. Coincidí l'augment de la pressió sistèmica amb la disminució del buf sistòlic — es tractava d'una insuficiència mitral —, i precisament aquestes proves tenen per objecte la diferenciació de l'origen dels bufs, i es veié una bradicàrdia d'origen central. Al cap de pocs segons passà l'acció del medicament, i llavors desaparegueren els signes clínics, àdhuc el bigeminisme, i es tornà a establir la pressió normal.

Aquests medicaments s'utilitzen, com ja he dit, indiscriminadament, en moltes ocasions fins i tot pel metge pràctic. Convé de pensar en la possibilitat de crisis d'arrítmies per l'administració de medicaments vasopressors. Un altre aspecte és la facilitat de producció d'arrítmies durant l'anestèsia, quan aquestes substàncies són utilitzades ensems amb anestèsics. Un altre aspecte, i passo molt ràpidament, és el que ofereixen les substàncies semblants emprades per a frenar la gana en els règims dels endocrinòlegs. Hi ha pacients que poden tenir un cor amb cardiopatia real

o potencial; i a vegades hom observa crisis d'angor o simplement taquicàrdia. Encara, em voldria referir al sulfat de dioxifeniletanol isopropilamina i al seu derivat el sulfat de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol, que els cardiològics apreciem molt per llur bona acció en els trastorns de conducció auriculoventricular, però que emprats com a medicació antiastmàtica produeixen amb molta facilitat intoleràncies per taquicàrdia. També els malalts amb bloqueig auriculoventricular es queixen d'extrasístoles i taquicàrdia, si donem dosis massa altes. Finalment, cal tenir en compte l'atropina, substància que també és capaç d'augmentar la freqüència, especialment en els casos de fibril·lació auricular, fent més intolerant aquests tipus d'arrítmia. I em volia referir, encara, als ergòtics derivats del sègol banyut, que són perillosos en les malalties cardíaques valvulars després del part, i hem vist l'aparició d'edema agut de pulmó per l'administració indiscriminada d'ergòtics d'aquest tipus en casos d'estenosi mitral, que es pot evitar molt bé donant preparats més purificats, especialment hipofisaris.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

La patologia iatrògena respiratòria serà comentada pel doctor ORIOL I ANGUERA.

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

La patologia farmacològica en l'aparell respiratori és molt minsa. Jo he procurat de repassar el que he vist de resposta a medicaments que han donat quadres clínics que podrien ésser deguts a una medicació exagerada o intempestiva en relació amb les síndromes que pot donar l'aparell respiratori, que sempre està relacionat amb aquells quatre o cinc símptomes que tots coneixem: la tos, l'expectoració, la dispnea, l'hemòptisi; però, malgrat que he procurat de repassar molt, no he trobat gairebé cap manifestació que es pogués atribuir a una medicació inadequada o exagerada. Alguna vegada algun medicament, per exemple el guaiacol, donava alguna petita expectoració hemoptoica; el iodur també alguna vegada en donava; però és curiós que ni el mateix malalt no relacionava que fos degut al medicament que havia pres; i entenc que és molt important que el malalt relacioni o no el medicament que pren i el quadre que té. Estic segur que els de l'aparell digestiu ens podrien dir que, molt sovint, medicaments que els malalts diuen que no toleren, possiblement no els toleren perquè hi ha un factor emotiu psíquic, o com

sigui, que fa que estiguin predisposats a no tolerar-los. Jo puc dir això d'una medicació que han pres molt sovint els de l'aparell respiratori, que és el para-aminosalicilic i que tan sovint els malalts ens diuen que no toleren, però que si els preparem bé amb una explicació adequada els desapareixen aquelles molèsties digestives que tan sovint acusen aquests malalts. Llavors jo m'he dit: ¿damunt de quins símptomes potser alguna vegada s'ha trobat darrerament d'una manera més intensa que hi ha trastorns produïts per medicaments? I a la meua experiència m'han sortit dues coses: primer, una hemòptisi produïda en el curs d'un tractament amb heparina, d'un malalt que començà amb una síndrome de tipus cerebral amb una hemiplegia, que d'una manera lenta acabà produint un coma que fou tractat amb heparina, i que al cap de set o vuit dies féu una copiosa hemòptisi, per la qual el vaig veure; i llavors em vaig trobar que no era pas l'heparina probablement el que ho havia fet, sinó que el que tenia era una imatge mediastinicopulmonar, possiblement de tipus neoplàsic, i que segurament allò que tenia de cerebral era una metàstasi de la mateixa neoplàsia. Com que el malalt morí al cap de poques hores de l'hemòptisi, no vaig poder aclarir si era l'heparina el que havia produït l'hemòptisi, o si simplement aquest medicament havia actuat com a factor coadjuvant.

I un altre tipus que ara es descriu molt — almenys jo n'he vist cinc o sis treballs — és la perforació pulmonar i pneumotòrax espontani agut, deguts a l'acció dels corticosteroides. Jo n'he vist només un cas també, i encara no sé si era degut a la medicació per corticosteroides. El fet era el següent: un home d'uns cinquanta-cinc anys que havia portat un pneumotòrax vint-i-cinc anys enrera, que havia curat una lesió amb pneumotòrax del costat esquerre i que també havia tingut unes petites lesions al costat dret que s'havien guarit sense col·lapse; vint-i-cinc anys després que ja havia deixat la medicació i que ja estava guarit, havia anat fent una fibrosi al costat esquerre i uns enfisemes al costat dret, en alguna zona, àdhuc probablement donant lloc a zones que semblava que volguessin fer bombolles, i en el curs dels seus malestars produïts per la deficiència de la seva capacitat vital prenia sovint corticosteroides en dosis les més grosses de les quals eren de 40 mg de prednisona al dia, i en una de les tandes que prenia prednisona se li rebentà una d'aquestes diguem-ne zones d'emfisema i féu un tòrax agut — aquell tòrax agut que va acompanyat del pneumotòrax espontani — que després, de mica en mica, anà guarint. Llavors, quan hom plantejà que poguessin ésser els corticosteroides els que realment haguessin produït això, em vaig trobar amb una dificultat, i fou, senzillament, que a aquest malalt, també jo, de tant en tant, li donava isoniazides, i les isoniazides tenen una — podríem dir — acció fibrosant i esclerosant que podria ésser que fos

una de les causes perquè l'emfisema fos una mica més intens; la veritat és que també torno amb el dubte si els corticosteroides, dels quals, com us dic, ara es publiquen de tant en tant casos com a causants del tòrax agut, del diguem-ne pneumotòrax espontani, si realment fou ell el causant o si fou només un dels factors que ajuden en tractaments produïts per la hidrazida. Em dol que no hi hagi aquí el doctor SAYÉ, perquè ja fa anys que diu que les hidrazides són responsables de molta patologia del malalt guarit. Diguem que la curació per la isoniazida és una curació que deixaria unes síndromes de guariment, les quals sovint podrien ésser, per exemple, tuberculomes, o en d'altres ocasions serien una espècie de tendència a l'emfisema localitzat per les zones on s'haurien pogut produir aquestes estenosis diguem-ne del bronquiol, i que acabarien per emfisesmes localitzats. D'altres coses, jo no les he trobades, de manera que ho deixaria com a suficient amb el que he dit.

*Dr. PEDRO i PONS*

Si l'hemòptisi era causada per heparina, quina dosi d'heparina prenia aquest malalt?

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

200 mg al dia, em van dir.

*Dr. PEDRO i PONS*

Per via intramuscular o intravenosa?

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

Durant el dia, per via endovenosa, i a la nit, una dosi retardada.

*Dr. PEDRO i PONS*

I quants dies portava sotmès a aquesta medicació?



*Dr. ORIOL i ANGUERA*

Una setmana, aproximadament.

*Dr. PEDRO i PONS*

No va tenir cap altre símptoma hemorràgic, cap púrpura?

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

Sí, una discreta hematúria.

*Dr. PEDRO i PONS*

Mentre que l'hemòptisi és gairebé excepcional, l'hematúria és un dels accidents a què dona lloc la medicació heparínica o dicumarínica; és molt característica.

Llavors sí que és probable que aquesta hemòptisi fos deguda a una alteració produïda per l'heparina. La dosi és prou alta per a poder produir un trastorn que s'exposi a aquesta forma bivalent; de primer, l'hematúria, que és el fenomen més característic, i després, cosa menys freqüent, l'hemòptisi.

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

Agraeixo extraordinàriament al doctor PEDRO i PONS que m'hagi dit això, perquè em suggereix una idea clara, i és que, possiblement, aquesta imatge que jo vaig creure que era neoplàsica mediastínic-pulmonar, potser era una atelèctasi produïda per la mateixa hemòptisi.

*Dr. MORAGAS*

M'ha agradat extraordinàriament el que ha dit el doctor ORIOL i ANGUERA de la síndrome de guariment referint-se a la patologia respiratòria; és clar, com a dermatòleg, és una cosa que em ve una mica ampla, però

amb el doctor CASANOVAS tinguérem l'oportunitat de tenir un cas a la sala, d'un malalt d'una blastomicosi sud-americana (*blastomycosis brasiliensis*). Aquest malalt estava molt greu, però vivia, i aleshores intentàrem de guarir-lo i li donàrem amfotericina B, el fungistàtic que és realment actiu, i el resultat fou que, a mesura que el malalt anà millorant del seu procés infecciós, el procés fibrós que reemplaçà la inflamació acabà amb un *cor pulmonale* i mort del malalt. Aleshores el problema era si realment nosaltres havíem fet un favor a aquest malalt en intentar de guarir-lo, o si realment el que havíem fet era matar-lo amb el tractament.

#### Dr. ORIOL i ANGUERA

Gairebé totes les formes de guariment comporten anquilosi si hi ha hagut malignitat, i ara, amb la tuberculosi, per a mi malignitat vol dir càsecum. El guariment d'una diguem-ne síndrome maligna, expressant-ho d'aquesta manera, sempre representa una anquilosi de la zona guarida; en el genoll representava la cama tesa, i en el cervell sovint representava la mort; el guariment d'una meningitis moltes vegades era la mort d'un individu abans que es poguessin guarir les lesions caseoses; de manera que ho trobo natural. La gran sort que tenim els qui ens dediquem a l'aparell respiratori és que un tros més o menys de pulmó que funcioni no representa gran cosa; la desgràcia que tenen els qui es dediquen al sistema nerviós és que molt sovint el guariment de la lesió pot representar la mort de l'individu.

#### Dr. ALSINA i BOFILL

Ara parlarem de les **malalties hemàtiques produïdes per accions medicamentoses**. Aquest capítol és extraordinàriament interessant, i realment és el més extens que podríem tractar ací. És indubtable que, malgrat haver-lo dividit en tres parts, confiades al doctor GUASCH, al doctor VIVES i al doctor MISERACHS, quedaran molts punts per tocar; però el que ens interessa és que els punts que es toquin siguin tractats a fons pels relators.

#### Dr. GUASCH

D'ençà que, ara fa quinze anys, el cloramfenicol començà d'ésser utilitzat en clínica, és ben clar que la seva administració ha estat regida per tres criteris successius.

Durant un primer període la droga fou prescrita d'acord amb les indicacions i sense conèixer encara els accidents de tipus hematològic.

Com a conseqüència dels accidents registrats hom restringí l'ús de la droga, i simultàniament la freqüència dels accidents hemàtics minvà molt.

Aleshores foren oblidats els riscos, i hom tornà a administrar generosament la droga. Com a mostra d'això que dic reproduïxo una nota de SAIDI i col·laboradors, segons la qual la casa Parke Davis vengué una mitjana anual de cloramfenicol per més de 66 milions de dòlars en el bienni 1958-1959.

Per bé que encara ens trobem dins el tercer període, hom torna a remarcar, a Europa i a Amèrica, la freqüència actual d'accidents hematològics greus, i també hom cerca la manera de prevenir-los.

Avui cal dividir els subjectes sotmesos a cures usuales de cloramfenicol en tres grups: primer, els que sofreixen un quadre hemato-medullar greu o mortal; segon, els que passen l'anomenada «hipoplàsia eritroide pasatgera», i tercer, els que no presenten cap canvi «tòxic».

El 1960 foren comunicats al Grup d'estudi de les Discràsies sanguínies del Consell de l'AMA, que s'ocupa dels medicaments, 97 casos de pancitopènia iatrògena. D'aquests casos, 53, és a dir, més de la meitat, havien estat tractats amb cloramfenicol sol o, més aviat, en combinació; en canvi, qualsevol altre medicament no causa anèmia aplàstica més de sis vegades. El cloramfenicol és, doncs, el responsable destacat de la majoria d'hemopaties greus degudes a medicaments. Per bé que un bon nombre de casos d'hemopatia per cloramfenicol no hagi estat comunicat a l'AMA, en part per no haver estat reconegut el paper causal del cloramfenicol, és ben clar que els accidents hemàtics greus són poc freqüents en comparació de la vasta administració d'aquest antibiòtic.

En les *anèmies aplàstiques*, els fets se succeeixen així: absorció del medicament per via bucal, rectal o parenteral (les instil·lacions i pomades nasals o oculars potser també hi exerceixen un paper); aparició i desenvolupament dels canvis medullars; aparició dels canvis sanguinis; conseqüències dels canvis sanguinis.

La durada de l'interval entre la presa responsable de l'accident i el començ clínic pot ésser difícil de fixar, sobretot en les cures intermitents i en els casos en què la citopènia transcorre força temps silenciosa. Amb tot, podem dir que la durada de l'interval sol ésser de tres a deu setmanes.

El quadre clínic pot ésser el de qualsevol variant de l'anèmia aplàstica o manifestar-se intricat amb la simptomatologia de la infecció inicial. La primera eventualitat s'observa quan la malaltia primària és una infecció benigna o local i més o menys crònica o recidivant (angina, rino-



faringitis, brots infectius en les bronquièctasis, pielitis, acne juvenil, etc.), la qual ja sol haver guarit o entrat en remissió; la darrera, quan la malaltia fonamental és general i greu, per exemple, una febre tifoide, una febre exantèmica mediterrània, etc.

L'evolució pot ésser aguda o subaguda i mortal (hemorràgia endocraniana, quadre sèptic), o bé lenta i àdhuc crònica (per exemple, l'hemopatia pot durar dos anys), i aleshores agafar un dels tres camins següents: un vers la mort; un altre cap al guariment lent i progressiu, i un darrer, cap a una estabilització incompleta, que igualment podem qualificar d'invalidesa meduïlar.

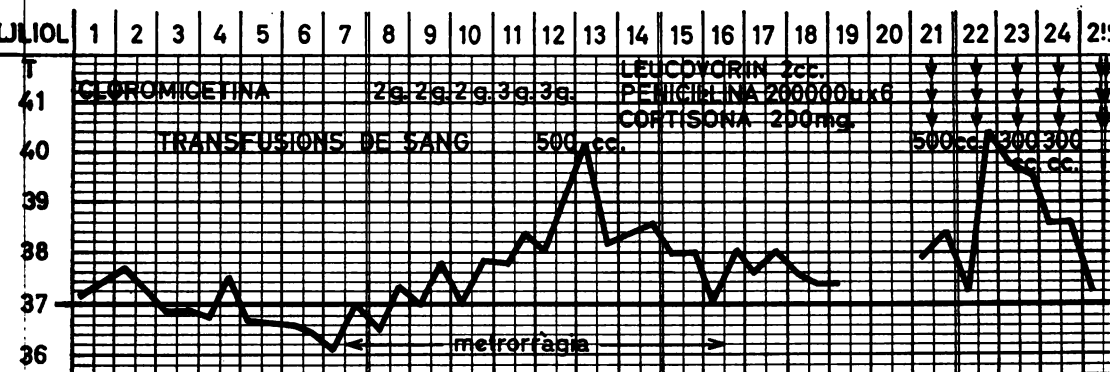
Potser el resum d'un cas ben típic pot il·lustrar millor que altra cosa el que hem dit de l'anèmia aplàstica:

Una dona jove de vint anys es trobà més o menys malament tot el mes de maig de 1956, i passà força dies al llit, amb intermitències. Se sentí febrosa algunes vegades, però, més que res, perdé la gana i, de tant en tant, sentia unes punxades al costat esquerre; l'exploració clínica i radiològica del tòrax no permeté de trobar cap anormalitat. Ara, ben entrat el mes de juliol, tan sols podem afirmar retrospectivament que fou medicada irregularment amb cloramfenicol. Poc abans del 6 de juny començà a presentar febre alta, i el dia 8 inicià un tractament de cloramfenicol (vegeu gràfic) amb el diagnòstic de febre paratifoide B, d'acord amb l'examen de sang practicat el dia 7: aglutinació positiva a l'1/1000 i negativa per a tifus, para A, melitensis i Bang.

Es important de fer estat dels canvis hemàtics: en vuit, quadre vermell normal; en onze, tan sols 2.240.000 glòbuls vermells; i en disset, 2.620.000 glòbuls vermells i 3.300 leucòcits.

Amb tot, la malalta millorà tant, que es llevà el 24.

El 27 començà un nou brot febril, el qual també fou tractat amb cloramfenicol. No es féu malauradament cap altre examen de sang, i una



segona radiografia de tòrax no presentà cap dada interessant. El quadre clínic millorà per pocs dies, ja que la pacient empitjorà de manera clara a partir del 7 de juliol.

Amb metrorràgia i sense altre examen de sang és administrada altra vegada cloromicetina, però el 12 és deixat de banda aquest antibiòtic perquè, malgrat augmentar la dosi, la febre anava pujant. Inesperadament disminuí la febre, però l'estat de la malalta era dolent.

Fins el 21 no veiérem la malalta, la qual sofria forta confusió i presentava un estat general dolent i un pol de melsa. La seva sang contenia 1.300.000 glòbuls vermells, només 800 leucòcits per mm. c. amb 2 % de neutròfils, i 30.000 plaquetes. Dues puncions externals no donaren altra cosa que sang. L'amic doctor PIERA I FLO trobà positives a l'1/500 les aglutinacions per B. Eberth, para A i para B. Fins a la seva mort, el dia 25, el quadre clínic empitjorà (icterícia, obnubilació, vòmits, oligúria, esgarrifances de fred), i així mateix les plaquetes, i, més encara, el quadre blanc (el dia 24 trobà només 600 leucòcits amb 100 % de limfòcits).

No coneixem per què certs subjectes són especialment sensibles al cloramfenicol. Ací cal dir que mai no han estat observades anèmies aplàtiques en voluntaris normals que han estat tractats amb la droga. És cert que la incidència de l'anèmia aplàstica per cloramfenicol és més greu en els infants que no en els adults, però d'aquesta constatació no es pot pas deduir que la sensibilitat dels primers sigui més gran que la dels darrers, i això perquè els infants amb infeccions recidivants més o menys benignes són massa sovint sotmesos a cures prolongades i intermitents de cloramfenicol.

L'anomenada *hipoplàsia eritroide passatgera* comprèn un espectre ampli de canvis hematològics lleus, els quals es podrien qualificar probablement amb més d'encert com a *formes menors i latents*. Aquest tipus

de canvi s'observa amb freqüència considerable, puix que un 6 % dels pacients tractats voregen la toxicitat, i un 2 % mostren una depressió eritropoètica; d'altra banda, els canvis lleus incideixen majorment entre els tractats amb dosis altes (4 a 12 g) de l'antibiòtic i durant força temps (12 a 35 dies).

Els canvis sanguinis inicials, és a dir, els que es poden trobar en les dues primeres setmanes de tractament són els que segueixen: reticulocitopènia; augment de la siderèmia, la qual gairebé sempre esdevé superior al doble de la normal (d'una mitjana prèvia de 87 a una de iatrògena de 192); augment de la saturació de la globulina fixadora de Fe (d'una mitjana prèvia de 41 % a una de posterior de 66 %); retard de l'aclariment del Fe 59 del plasma (mitjana prèvia  $T_{1/2}$  de 64 minuts i posterior de 173 minuts); i retard de la captació del Fe 59 pels eritròcits.

Després, generalment en la tercera o en la quarta setmana, es troba anèmia (segons SUHRLAN i WEISBERGER, una disminució de 5 % en l'hematòcrit és totalment significativa); en alguns casos es troba també leucopènia o trombocitopènia.

En la medulla òssia hi ha hipoplàsia eritroide o blocatge de la maduració dels eritròcits en les fases proeritroblàstica o macroblàstica amb citoplasma basòfil. En aquest darrer cas, a més, es veuen, i certament destaquen, molts eritroblasts i a vegades també cèl·lules mieloides, plasmòcits i megacariòcits amb un nombre variable de vacuoles citoplasmàtiques o nuclears.

N'hi ha prou d'interrompre la medicació per a aconseguir en un terme de 3 a 6 dies la reaparició dels reticulòcits i la normalització de la medulla vermella, per bé que si hi havia hipoplàsia es pot trobar hiperplàsia.

La tercera i darrera possibilitat és representada per innumbrables casos *sense símptomes tòxics*, en els quals, amb tot, existeix un augment modest però gairebé constant de la siderèmia. Per contra, no es presenta cap altre canvi sanguini o medullar.

No podem considerar que el cloramfenicol doni lloc a una vasta gamma de canvis hematològics, car experimentalment ha estat demostrat que posseeix una doble acció citotòxica, l'una de tipus antimitòtic, i l'altra de tipus carcinogenètic. També es coneix que aquesta droga inhibeix la síntesi proteica bacteriana (ací és oportú d'afegir que la síntesi dels àcids nucleics no resulta interferida).

El radical nitrobenzè és considerat el responsable de l'acció tòxica i la posició para sembla ésser decisiva. I això darrer tant val per a  $\text{NO}_2$ , com per a metilsulfonil i per a metilmercapto, els quals caracteritzen dos anàlegs del cloramfenicol.

Com ja hem dit, el reconeixement en temps oportú de les «formes menors» té interès pràctic perquè aquestes sempre tornen enrera quan hom deixa de banda la droga. Després el diagnòstic precoç d'aquestes formes lleus té importància en la profilaxi de les anèmies aplàstiques, car els danys profunds semblen haver passat per un estadi inicial de «forma menor». Malauradament, els canvis hemàtics i meduHars de les formes menors no són totalment patognomònics, i tampoc no és segur que una vigilància hematològica dels malalts en tractament representi una protecció totalment eficaç de les complicacions sanguínies greus.

Aleshores, quina és la profilaxi que avui podem fer? És útil de controlar la reticulocitosi, la siderèmia i també l'estat de la medulla òssia; però abans que tot cal limitar-se a emprar el cloramfenicol en les malalties veritablement greus (tifus, septicèmies per estafilococs, pneumopaties greus), i no donar-lo mai en les malalties benignes, ja que existeix un risc hematològic, el qual alguns cops significa una malaltia gravíssima.

*Dr. VIÑAS*

M'ha agradat molt que el meu mestre i amic doctor GUASCH hagi presentat aquest problema del cloramfenicol, per tal com és un problema que m'havia impressionat de fa molts anys i que generalment és desconegut. Jo recordo que a Boston vaig viure casos d'anèmia aplàstica mortals, amb la particularitat que gairebé tots els primers casos foren amb criatures, fills de metges, als quals donaven la meravellosa medecina que els havien donat les cases farmacèutiques com a *curalotodo*, i aquests foren els primers anèmics aplàstics per cloramfenicol. I esgarrifa de veure com avui és recomanat precisament per a infeccions banals en les criatures.

*Dr. LAPORTE*

No cal dir que jo abundo en l'opinió tan ben expressada pel doctor GUASCH i pel doctor VIÑAS; si agafo el micròfon és perquè crec que aquí entre nosaltres hi uns quants farmacèutics. Jo no sóc farmacèutic, però ho és la meva dona, i tinc ocasió de veure com les mares van a buscar supositoris per a les angines dels nens, i els supositoris per a les angines gairebé tots tenen cloramfenicol. És una lliçó que hauríem de repetir cada dia, aquesta dels perills de l'automedicació. Em sembla que valdria la pena que entre tots hi féssim una mica de campanya.

*Dr. PEDRO i PONS*

Tenim una llarga experiència sobre l'administració del cloramfenicol, a altes dosis i durant molt de temps seguit. I haig de dir que, d'anèmies greus, no n'he vista cap. Hem vist a vegades anèmies petites de l'ordre de 3.000.000 de glòbuls roigs, en el qual cas caldria saber si eren produïdes pel medicament o per la malaltia, perquè ja podeu suposar que em refereixo a malalts que ho preniën perquè passaven una febre tifoïde; o bé en el curs d'altres infeccions, sepsis diverses, sense complicacions hemàtiques importants. El curs és semblant al del piramidon. El piramidon, malgrat que és prescrit o els malalts el prenen sense control, és rarament causa de malalties de la sang, al nostre país, mentre que els anglosaxons ens informen que sovint veuen anèmies aplàstiques per piramidon o per cloramfenicol. El cas, per tant, d'anèmia greu que el doctor GUASCH ha presentat sembla molt interessant, però jo us haig de dir que no passa res la majoria de les vegades. És clar que sovint el cloramfenicol, l'emprem pocs dies, per a processos benignes i fugissers com és una angina.

*Dr. MISERACHS*

Nosaltres tenim una certa experiència a seguir malalts tractats amb cloramfenicol. De fa gairebé vint anys treballem a l'Hospital d'Infecciosos de Barcelona, centre hospitalari on s'agrupen una gran majoria dels casos de febre tifoïde que s'observen a Barcelona. Jo, sincerament, no recordo cap cas d'anèmia aplàstica produïda per cloramfenicol. Potser en alguns casos s'ha retardat el millorament dels malalts, i llavors, tal com deia el Professor PEDRO I PONS, possiblement la convalescència de la febre tifoïde era allargada per la gravetat de la malaltia passada. Podria ésser que la medulla òssia hagués també sofert una mica per l'acció del medicament. De tota manera, l'anèmia aplàstica greu que veiem produïda per altres drogues, no l'hem vista durant aquests anys. Això no vol pas dir que dubtem de la veracitat de les observacions que han estat publicades; això és completament diferent i n'acceptem la possibilitat, però quant a la freqüència amb què es provoquen aquests accidents secundaris a l'administració del cloramfenicol, creiem que aquesta experiència, concordant amb el doctor PEDRO I PONS, té una certa importància.



*Dr. CALAFELL*

Com a pediatre estava una mica aclaparat davant l'anatema que pesava sobre els qui administràvem cloramfenicol, perquè cal reconèixer que els pediatres, amb motiu de tos ferina, bronquitis i quadres més o menys banals respiratoris, l'usem llargament. A les dosis habitualment usades, i animats per l'observació del doctor PEDRO I PONS, m'atreveixo a dir que no veiem cap complicació de tipus hemàtic important, i solament en els nadons considerem prohibitiva l'administració del cloramfenicol. En els nadons, els quadres dits de la síndrome grisa són freqüents i d'evolució fatal.

*Dr. BALAGUER i VINTRÓ*

M'interessa d'aclarir si dins aquestes possibilitats la via d'administració o la dosi del cloramfenicol tenen importància. És a dir, jo sostenia aquesta mateixa opinió fins recentment. Durant aquest hivern, potser una mica a la lleugera, hem emprat per via intramuscular la dosi de 2 g diaris de succinat de cloramfenicol, i en el curs d'aquests últims mesos he vist un quadre concret, i el presento simplement tal com el vaig veure, d'un malalt que teníem ingressat per infart de miocardi. Aquest malalt estava convalescent, i féu un procés respiratori; se li administraren 2 g de cloramfenicol durant bastants dies; el procés respiratori es resolgué, però el malalt presentà un quadre anèmic molt seriós, que costà molt de recuperar. L'anèmia arribà fins a 1.000.000 d'èritròcits; ens cridà molt l'atenció aquest quadre, i no trobàrem altra explicació que l'administració del cloramfenicol. Jo penso que no hem vist aquí gaires quadres similars perquè hem administrat dosis més baixes, o hem emprat la via bucal, menys perillosa. Però les dosis altes podrien ésser realment la causa que els americans ho vegin més sovint.

Cal dir que el malalt en qüestió prenia anticoagulants, però dins límits terapèutics, i no observàrem cap mena d'hemorràgies ni grans ni petites.

*Dr. GUASCH*

Molt agraït als qui han intervingut. És molt interessant el que ha dit el doctor LAPORTE, car ens dóna una idea de la gran freqüència de

l'ús del cloramfenicol. També el que diu el doctor PEDRO I PONS és interessant perquè, evidentment, la seva experiència és enorme. Però el problema, em penso, és el següent: de l'existència d'anèmies aplàstiques per cloramfenicol, no en podem dubtar; el que discutim, més aviat, em penso, és la freqüència. I parlem de les anèmies aplàstiques, perquè de les anèmies més benignes, n'hi ha bastants més. Les anèmies aplàstiques són francament rares. Els accidents de tipus lleu són més freqüents quan les dosis són altes; ara, els accidents greus en fa la impressió que quan es presenten són bastant independents de la dosi. En tot cas, com hem dit abans, crec que no s'ha d'utilitzar el cloramfenicol si la malaltia no és greu. Aquest és el problema; és a dir: cal reservar-lo per a quan és veritablement necessari i no donar-lo sistemàticament; és l'única conclusió que em penso que podem treure d'aquesta discussió.

#### *Dr. MORAGAS*

Jo voldria aportar una experiència viscuda l'any 52, respecte a una cosa que ha dit el doctor GUASCH, i que em sembla que és la clau de la qüestió: és la sensibilitat personal davant el cloramfenicol. En aquell temps sortí una publicació francesa sobre els bons resultats del tractament del lupus eritematós discoide crònic, o sigui el lupus eritematós limitat a la pell, amb el cloramfenicol; i el doctor VILANOVA tingué una sèrie de tretze malalts amb lupus eritematós discoide crònic i els tractà amb cloramfenicol. Les dosis eren d'1 g diari i arribaren a mantenir els malalts de 20 a 25 dies amb aquesta medicació. A tots tretze malalts els férem comptatges abans d'iniciar la medicació, i durant aquesta, comptatges seriats; cada cinc dies fèiem un comptatge de leucòcits. Dels tretze malalts, onze presentaren leucopènies persistents de 5.000, 4.000 i 4.500. Els malalts de lupus eritematós crònic no tenen alteracions sanguínies, i els malalts que nosaltres incloguérem en aquest grup, els hi incloguérem precisament perquè no tenien aquestes alteracions; o sigui, aquests malalts presentaven un terreny, el lupus eritematós crònic, que els feia més susceptibles a l'acció del cloramfenicol que no pas una persona normal.

#### *Dr. VIVES*

Les alteracions de la sèrie granulocítica provocada per l'acció medicamentosa (iatrògena) poden ésser de dos ordres: afectar solament la sèrie granulocítica deixant indemne la sèrie eritrocítica i plaquetar, o

bé afectar-les simultàniament. En el primer cas tenim l'agranulocitosi genuïna, simple, d'evolució aguda, de patogènia no tòxica generalment al·lèrgica i de pronòstic, avui, relativament benigne. En el segon cas no es tracta pas d'una veritable agranulocitosi, sinó d'una neutropènia més o menys intensa, acompanyada d'anèmia i plaquetopènia; la patogènia és molt diferent de l'anterior; és tòxica, i el curs sol ésser sorneguer, d'evolució llarga, molt sovint mortal. Té noms diferents segons el distint grau d'afectació de les tres sèries; així, diem al·lècia hemorràgica, anèmia aplàstica, panmielòptisi. L'agranulocitosi simple és provocada per petites dosis de medicament: en canvi, per a la complicada són necessàries grans i continuades dosis. Només ens ocuparem de les simples, però tenint en compte que un mateix medicament pot provocar en uns individus una agranulocitosi, i en d'altres una panmielòptisi.

Entre la gran quantitat de medicaments que avui poden provocar aquests accidents prendrem com a model els arsenicals orgànics, avui en poc ús, però que anys enrera s'usaven molt sovint. L'arsènic a petites dosis pot provocar una agranulocitosi, i a grans dosis, una aplàsia meduïllar segons el malalt.

En les agranulocitosis simples l'òrgan de *shock* pot ésser la sang o bé el moll de l'os (perifèrica i central).

Heus ací un cas genuí d'agranulocitosi perifèrica. El 1934 ingressà a la Clínica Mèdica B de la Facultat de Medicina d'aquesta ciutat un malalt per ésser tractat d'unes febres de Malta. Llavors s'emprava el neosalvarsan a dosis petites, 15 centigrams cada tres dies. A la desena injecció aparegué a la pell un eritema pruriginós; a pesar d'això hom continuà donant l'altra injecció, que també era de 15 cg, i aleshores aparegué febre, una angina necròtica, i en passar a visitar-lo — jo ho recordo perfectament bé — fou el mateix malalt que cridà l'atenció dels metges sobre una petita plaga que se li havia fet a l'escrot. Fem un comptatge, i ens trobem menys de 2.000 leucòcits, o neutròfils i 12 eosinòfils, en sang perifèrica. A aquest malalt — quan féu l'eritema estava apirètic — li aparegué la febre al cap de set o vuit dies; continuà amb un quadre febril, sèptic, que li provocà la mort al cap d'uns quants dies. Férem l'autòpsia, i el tall del moll de l'os ens sorprengué enormement en veure que a pesar que faltaven els neutròfils a la sang perifèrica (els eosinòfils persistien), la meduïlla era riquíssima d'elements, molts eosinòfils, mielòcits, amb abundants megacariòcits. I bé, com ens expliquem això? Aquest malalt donà un avís; no el poguérem valorar perquè en aquella època — era l'any 1934 — sabíem molt poc d'això; aquest malalt, ja vuit dies abans d'aparèixer aquesta agranulocitosi perifèrica tingué un eritema al·lèrgic. Avisàrem el doctor JAUME PEYRÍ, el qual diagnosticà eritema pruriginós al·lèrgic, i li donàrem una altra injecció. Llavors empit-

jurà l'eritema i aparegué simultàniament aquesta agranulocitosi. Tenim, doncs, l'explicació del fet; al meu entendre, és una agranulocitosi provocada pel neosalvarsan en un malalt amb febre de Malta. L'agranulocitosi aparegué sobtadament a la desena injecció, no havia pres encara 2 g de dosi global, de manera que no podia ésser tòxic; era una dosi petitíssima. Considero aquest cas d'origen al·lèrgic, però que l'òrgan de *shock* és la sang perifèrica sobre els neutròfils exclusivament, perquè ho demostren el tall biòptic de la medulla òssia tan rica en elements precursors i la presència d'eosinòfils. De manera que té una selectivitat específica sobre els neutròfils, i no pas sobre els eosinòfils.

Per altra banda, amb el mateix medicament han estat observats d'altres efectes nocius, podríem dir. Primer: en certs malalts, després d'una sèrie de neosalvarsan sense cap accident, després d'un període de repòs, en començar la segona sèrie, a la segona o a la tercera injecció he observat diverses vegades l'aparició d'un quadre brusc d'alèucia hemorràgica greu, en aquella època mortal. Segon: en d'altres malalts, després de les dues sèries completes i passat un quant temps de la segona sèrie, veiem aparèixer una anèmia, una panmielòptisi més o menys reversible, casos de mort i casos que podrien salvar-se. Hi ha d'altres casos, però no tinc més temps.

Tinc una altra observació d'aquella època, en què el malalt ja donà senyals immediatament després de la primera injecció de 0,5 de sanocrisina, un malalt ambulatori. Al cap de cinc hores ja tingué una forta opressió toràcica i febre; al cap de cinc dies li fou donada una altra injecció, però llavors de 10 cg de sanocrisina, i la tercera de 15 cg al cap de tres-quatre dies. Llavors aparegué un dolor epigàstric després de la injecció, amb vòmits, i la febrícula anà augmentant; al cap de quatre dies de l'última injecció apareix una angina necròtica, lesions a la boca, i fent un comptatge dona una agranulocitosi. Ingressà a la clínica, on li fou feta radioteràpia estimulant de moll de l'os, i el malalt va guarir bé. Agranulocitosi perifèrica.

Altres medicaments? Avui són innumbrables.

Tenim, per exemple, un malalt reumàtic, tractat durant llarg temps amb una multitud de remeis; entre ells hi ha la fenilbutazona, la cortisona, etc.; el piramidon també. En un moment donat apareix també un quadre agut d'agranulocitosi, a pesar de prendre els preparats cortisònics, que cedeix a dosis fortes de cortisona i antibiòtics.

Quan l'òrgan de *shock* és el moll de l'os, la medulla òssia, al revés de quan l'òrgan de *shock* és perifèric, és aplàstica, i el que és curiós és que pel fet del tractament, o pel que sigui, aquests malalts fan una crisi tan espectacular, al cap de pocs dies, que en repetir la punció esternal ens trobem amb una medulla hiperplàstica, amb una reacció leucemoide de la

sang perifèrica. Per intentar d'explicar els fets biològics us agrairia molt que em deixéssiu projectar unes preparacions molt interessants que em penso que no n'hi ha de semblants publicades. És un infant observat pel doctor CALAFELL.

Una meduHa òssia, d'una criatura de dos anys, que tingué unes angines i un quadre febril, i fou tractada amb supositoris en què hi havia piramidon i altres febrífugs, observem de sobte un quadre de diàtesi hemorràgica i leucopènia amb febre i desaparició dels neutròfils. I fixeuvos quin moll de l'os tan diferent de l'altre que hem vist anteriorment: els elements de la sèrie granulocítica són gegants. És interessantíssim aquest cas perquè explica la fisiopatologia de com poden ocórrer aquests accidents. No tinc temps d'estendre'm més, però crec que el cas val la pena. Aquest malalt presentava una aplàsia total del moll de l'os, amb els elements de la sèrie granulocítica, gegants, poliploides; però, en canvi, en sang perifèrica no hi havia ni un granulòcit. L'interessant és l'explicació de com ha succeït això. Aquests quadres, els observem a vegades en tractaments amb antimetabòlits. El conflicte antigen-anticòs que ha succeït aquí al moll de l'os ha provocat un trastorn del metabolisme de la cèl·lula que n'ha impedit la maturació amb persistència de la mitosi, i llavors la cèl·lula no ha fet sinó créixer sense madurar, i aquesta cèl·lula avortiva no arriba a neutròfil. Veureu ara una nova punció òssia feta al cap de quatre dies; fixeuvos quin canvi que féu el moll de l'os. Li donàrem cortisona, àcid fòlic i antibiòtics, i vegeu quina reacció eritroblàstica més intensa al moll de l'os al cap de tres dies. Aquella meduHa, que anteriorment era tan patològica, en tres dies reacciona d'una manera explosiva. I a la sang perifèrica, quan abans no hi havia cap element, aparegueren 50.000 el primer dia, i el segon dia 120.000 leucòcits; semblava una leucèmia, i es guarí perfectament en una setmana: un cas interessantíssim, que és de doldre que, a causa de la limitació del temps, no puguem explicar més.

*Dr. GUASCH*

Només volia preguntar l'etiologia d'aquest últim cas.

*Dr. VIVES*

Piramidon, sembla.

*Dr. PEDRO i PONS*

És remarcable l'interès del cas que ha presentat de febre de Malta amb necròpsia.

Jo he vist moltes febres de Malta i he pogut presenciar només dues necròpsies; és malaltia de la qual la gent mor rarament. Aquest malalt morí pel salvarsan, no hi cap dubte; eren molt freqüents les intoleràncies al salvarsan. La intolerància al salvarsan era molt freqüent quan l'empràvem en el tractament de la Brucelosi. No es tractava d'intoxicació medicamentosa en el sentit autèntic, car la dosi provocadora dels trastorns era molt sovint baixa i dins les dosis terapèutiques. Es tractava, doncs, d'un fenomen d'intolerància ajudat per les lesions hepàtiques provocades per la infecció melitocòcica.

*Dr. MISERACHS*

En el repartiment que férem dels temes d'hematologia, a mi em va tocar la sang, no pas com a subjecte d'alteracions provocades per medicaments, sinó la sang com a subjecte d'alteracions provocades per la mateixa sang, és a dir, l'aspecte de nocivitat o el perill que comporta d'administrar sang d'una altra persona. I en parlar de sang compremem la sang i els seus derivats: plasma i fraccions de sang humana. Primer tractem aquí la sang com a medicament. Hi ha un tipus d'accidents immediats, per exemple, l'embòlia gasosa durant la transfusió, que és una falta de tècnica que es pot evitar molt senzillament i que no ens ocuparà. Però hi ha un tipus d'accidents immediats de mena hemolítica, que de vegades són greus o mortals. Ja des dels primers moments, en general, es poden advertir i són deguts, unes vegades, a isoaglutinació per error de la sang que es fa servir, si s'administra una sang d'un grup incompatible, sigui perquè no s'ha mirat bé, sigui perquè hi ha hagut un error del tipus que els anglesos en diuen manuals, que són més freqüents que no sembla, o sigui equivocació de l'anotació de les etiquetes de les ampolles, o bé que en un quiròfan, amb les presses, hom agafi una ampolla per una altra; una ampolla destinada a un malalt que és del grup A, s'agafa equivocadament en lloc d'una ampolla del grup O i es posa al malalt, que és del grup O, i si el malalt està adormit, a vegades no acusa de moment l'accident i després es veuen els efectes de l'hemòlisi. Hi ha un altre tipus d'accident molt important, que potser no és tan aparatós de moment, però que ho és al cap de poc temps,

que és l'accident, a causa d'anticossos irregulars presents en la sang del malalt o en la sang del donador. Em refereixo als anticossos immunes, generalment pels factors Rh, el factor Kell o altres factors menys freqüents, i que apareixen després de l'administració incontrolada de sang en la qual no s'ha fet prèviament la determinació dels factors hemàtics corresponents i les proves encreuades. És més; cal insistir, perquè ho hem vist nosaltres, en la possibilitat de sensibilització del malalt. L'efecte de la sensibilització no solament es veu per la incompatibilitat a la sang que reben, sinó, en les dones, per la possibilitat de malalties hemolítiques en les criatures que tenen. Hem vist la sensibilització d'aquestes dones també per injeccions intramusculars de sang. Darrerament, en una altra sessió de la Societat de Biologia, he recordat un cas viscut d'una dona de divuit anys, casada amb un marit Rh positiu homozigot, que amb motiu de la primera gestació ha tingut un fill amb una malaltia hemolítica perinatal per eritroblastosi, per sensibilització al factor Rh, que, malgrat l'exsanguinotransfusió que es féu, morí. El marit és homozigot, tots els fills estan condemnats a ésser Rh positius i probablement a patir una malaltia hemolítica. Això fou degut, en aquesta malalta, a una sola injecció de 10 cc de sang intramuscular, de la sang de la seva mare, quan tenia deu anys, per atenuar-li un xarampió. De manera que això us demostrarà la importància que té de mirar tots els factors, abans de fer una transfusió o de fer hemoteràpia intramuscular. No solament pel resultat immediat del malalt, sinó també pel futur, per la possibilitat de sensibilitzacions que després es poden manifestar; en les dones, en forma de sensibilitzacions que afecten els fills, i en tots els malalts — homes i dones — en forma d'accidents greus deguts a l'administració de sang.

Uns altres accidents, generalment menys greus, deguts a l'administració de sang, poden ésser els febrils que són deguts a la presència de pirògens en la sang o en el producte injectat; aquests accidents són cada vegada menys freqüents. També es veuen accidents de tipus urticàric per sensibilitzacions al·lèrgiques molt difícils de preveure, però que es presenten en un tant per cent molt petit de casos. Altres accidents més greus poden ésser deguts a mala preparació o mala conservació de la sang, per infecció de la sang, encara que sigui per gèrmens no patògens, gèrmens saprofitics, però que es poden multiplicar a temperatures baixes durant la conservació a la nevera i que llavors, en ingressar en el malalt, es desintegren i alliberen una gran quantitat de proteïnes bacterianes estranyes al receptor i provoquen accidents gravíssims en el malalt que alguna vegada li poden ocasionar la mort.

Hi ha el fet de transmissió de malalties. La lues és molt difícil que es transmeti, sobretot actualment, que es fan gairebé totes les transfusions amb sang conservada a la nevera, i la conservació a la temperatura

de 4° sobre zero, en poques hores o en pocs dies pràcticament esterilitza la sang. Hi ha el paludisme: el paludisme és una malaltia que va desaparèixer, però que es pot transmetre per transfusió, baldament la sang sigui conservada a la nevera. I després hi ha les hepatitis, les hepatitis per virus. Aquest és un problema molt debatut i que té molta importància i que es debatrà, jo crec, durant molt de temps. En uns països es diu que l'hepatitis posttransfusional és freqüentíssima; en d'altres països es diu que no és gaire freqüent, i aquí no sabem amb certesa, per manca d'estadístiques, amb quina freqüència es produeix, perquè veritablement aquí es veuen hepatitis en malalts als quals no s'han administrat productes hemàtics; es veuen hepatitis posttransfusionals al cap de quatre o cinc dies en malalts quirúrgics en què s'ha remenat la regió subhepàtica; s'ha actuat sobre el duodè o sobre vies biliars, i al cap de 4-5 dies fan una icterícia lleugera que dura 3-4 dies i desapareix. El cirurgià diu que és l'hepatitis per la transfusió; no pot ésser per la transfusió per tal com no és hemolítica, perquè no s'hauria presentat al cap de 3-4 dies, sinó que s'hauria presentat immediatament; i no és una hepatitis per virus perquè té una incubació més llarga. En les hepatitis que es presenten al cap de 5-6 dies o dues setmanes o dos mesos de la transfusió cal discutir amb molt de compte si són degudes a la transfusió o a d'altres productes injectats al malalt durant el temps que s'ha fet la transfusió, o a la manera com s'ha esterilitzat tot el material emprat en les cures i injeccions fetes al malalt.

Ara, el que és interessant és que hi ha molts accidents tardans que són deguts a les sensibilitzacions. Hi ha factors hemàtics, factors dels glòbuls vermells, dels eritròcits, factors propis dels leucòcits, proteïnes que s'injecten, els factors de la coagulació. Els mateixos hemofílics cada vegada són més refractaris a l'acció de la transfusió de la sang fresca, si es tracta d'una hemofília A, o de sang no tan fresca, si es tracta d'una hemofília B, precisament perquè fan anticossos, antifactors hemofílics. De manera que cal tenir en compte aquestes circumstàncies per a evitar l'acció sensibilitzant de la sang injectada. Una altra conseqüència més tardana, menys freqüent, però que es pot presentar, són els casos d'hemosiderosi i d'hemocromatosi secundària, amb tots els efectes derivats.

Jo, d'aquesta breu exposició que us he fet, en trec la conclusió que no es pot permetre que es faci cap transfusió, si no ha estat fet un estudi dels grups sanguinis del malalt i de la sang a injectar. Així, és indispensable d'estudiar la compatibilitat, i no solament el grup, i de no fer servir sang d'un donador universal, d'un O, sistemàticament, o d'un donador del grup O Rh negatiu. Cal fer servir sang isogrup o sang d'un grup compatible amb els factors estudiats. Cal fer proves directes sempre i no exigir que es faci una transfusió ni que sigui de gran urgència,



sense prendre totes les precaucions. Les transfusions urgents *quod vitam*, pràcticament no existeixen.

Quan un hom ha de fer una transfusió a un malalt que diuen que està a punt de morir per falta de sang, i que si no se li posa un litre de sang en cinc minuts es morirà, es mor igualment. Per a resoldre aquest tipus d'urgències hom pot suplir el defecte de volèmia amb sèrum, amb plasma, amb un preparat macromolecular — el que vulgueu —, mentre es dona temps a estudiar la compatibilitat. El que es fa en certs llocs d'utilitzar sistemàticament sang O Rh negatiu, en totes les transfusions, per a mi és un crim; un crim per al malalt que la rep, perquè el pot sensibilitzar, i un crim perquè hom priva que aquesta sang estigui a la disposició d'aquell altre malalt que la necessita, perquè l'han malgastada. I després hi ha una cosa més important: que es fan moltes transfusions que no s'haurien de fer, que no són necessàries; jo crec que una transfusió de sang s'ha de fer, però quan una transfusió no és necessària, per gust, per complaença, per reanimar el malalt, no s'ha de fer.

Jo presento aquestes tres conclusions: fer les proves ben fetes, evitar les urgències sempre que sigui possible i evitar totalment les transfusions de complaença. Aquestes transfusions de 200-300 cc per a preparar el malalt que s'ha d'operar i que no se sap quin hematòcrit té, ni quina quantitat d'eritròcits, ni quina quantitat d'hemoglobina, són transfusions no necessàries. Cal, si voleu, una transfusió amb un concentrat d'eritròcits a un malalt que s'ha d'intervenir i que està a 3.000.000 de glòbuls vermells; d'acord. Però d'això a dir: es fa una transfusió de 300 cc, puix que l'oprem demà, no: és exposar-lo a una sèrie de reaccions i a sensibilització, i hem d'evitar-ho per a poder fer transfusió en el moment més necessari.

#### *Dr. VIÑAS*

Només demano la paraula per felicitar l'amic MISERACHS, per la claredat amb què ha exposat uns problemes que convé que es difonguin, per tal com, només amb el coneixement de tots, l'hematòleg pot actuar adequadament.

#### *Dr. GUASCH*

Crec que cal repetir el que ha dit el doctor VIÑAS, que és que, realment, el doctor MISERACHS ha exposat unes realitats, i aquestes realitats no es compleixen en la pràctica. Això és una cosa que no serà mai prou dita, i afegeixo el mateix: el que ha dit s'hauria d'escoltar i seguir.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

El doctor TAVERNA ens parlarà ara de les **alteracions endocrines produïdes pels medicaments.**

*Dr. TAVERNA*

Potser en cap altra branca de la Medicina els problemes de dosificació no mereixen un estudi tan acurat com en l'Endocrinologia. La nostra Patologia, enfocada massa sovint en síndromes hiper i hipofuncionals, ens obliga a filar prim quan hem de donar una hormona que porti a la normalitat una glàndula ensopida o una substància que en freni l'excessiva activitat. Si, a més, hi ha mecanismes reguladors que intervenen en una determinada funció, la cosa es complica novament. Per això sovint ens trobem davant de quadres dels quals nosaltres som directament responsables quan la patologia glandular s'ha desafinat. Un d'ells, potser el més representatiu, és el goll provocat per les drogues antitiroïdals o tirostàtiques.

Avui el tractament mèdic correcte de les síndromes hipertiroïdals orgàniques (golls tòxics) o funcionals (hipertiroïdisme simple), és l'ús de les esmentades substàncies, sigui el metiltiouracil, el propiltiouracil o el mercaptoimidazol i llurs derivats, els quals tenen com a finalitat de bloquejar l'hormona tiroïdal impedit la síntesi enzimàtica de la tiroxina en evitar que el iode inorgànic pugui passar a la fase de iode orgànic, en l'elaboració hormonal. Fins aquí, l'efecte terapèutic desitjable: ja hem aconseguit el nostre propòsit de dominar la hiperactivitat glandular atacant-la en la seva arrel primera. En aquesta primera fase de tractament poden aparèixer manifestacions desagradables d'ordre secundari. Ens referim als símptomes cutanis de tipus al·lèrgic i de poca transcendència clínica (eritemes passatgers, urticària, edema i tumefaccions articulars) i a les síndromes més greus d'agranulocitosi o de trombopènia i d'hipoprotrombinèmia. Les primeres, generalment de poc relleu, poden passar espontàniament, o reduint la medicació, o, més rarament, necessiten l'ús dels antihistamínic. Les segones, afortunadament cada dia més rares, poden evitar-se amb l'ús simultani dels extrems hepàtics, el complex vitamínic B o la piridoxina. El control del quadre hemàtic durant el tractament ens ajuda a prevenir oportunitatament aquestes contingències. En cas de presentar-se, és obligat de suspendre la droga i recórrer, segons la gravetat del quadre, a la penicil·lina, la cortisona i la transfusió.

Amb l'ús prolongat dels tirostàtics, sovint, potser massa sovint, al cap d'uns pocs mesos de tractament, apareix un goll difús, progressiu, un xic dur, que alarma el pacient i que fins pot arribar a provocar signes compressius. Aquest goll coincideix generalment amb la milloria clínica del quadre hiperfuncional. Diríem que el malalt s'ha guarit, però li hem provocat una lesió orgànica: el goll que no tenia (cas de l'hipertiroïdisme simple) o l'augment de l'estruma que portava abans (cas dels golls tòxics). Què ha passat? Doncs, que hem intervingut un dels mecanismes reguladors de la funció tiroïdal: la hipòfisi amb la seva hormona tirotròpica.

Normalment, la tiroide segrega la quantitat de tiroxina necessària i adequada per a complir amb les exigències perifèriques. La normotiroxinèmia fa que la hipòfisi produeixi una quantitat normal d'hormona tirotròpica per a mantenir la funció i la proliferació harmòniques dels fol·licles tiroïdals. Si les necessitats dels teixits són augmentades, com fisiològicament ocorre en la pubertat i en l'embaràs, o, com patològicament s'esdevé quan es presenta una situació de *stress*, llavors a la tiroide li cal posar-se a to amb el nou règim perifèric i augmenta la funció a un nivell més alt, fins a fer un hipertiroïdisme discret, subclínic, sense goll. Però si les demandes continuen, la quantitat de teixit glandular és relativament insuficient, hi ha una hipotiroxinèmia relativa, es desfà l'equilibri glandular, i la hipòfisi respon amb una major elaboració d'hormona tirotròpica, la missió de la qual és d'estimular la neoformació dels fol·licles tiroïdals, i, a fi de comptes, es produeix el goll. Per tant, tot el que representi provocar una baixa de tiroxina portarà com a conseqüència un augment d'hormona hipofisà i, a la llarga, a la hiperplàsia fol·licular: el goll. Com que la missió dels tirostàtics és, com hem dit, d'interferir la síntesi de la tiroxina, acció principal medicamentosa, indirectament produïrem un augment de volum de la tiroide, acció secundària, per haver alterat el mecanisme regulador.

Per tal d'evitar aquesta descompensació hom aconsella de començar la terapèutica amb les drogues antitiroïdals a dosis altes que ràpidament vencin la situació hiperfuncional, i, al més aviat possible, passar a unes dosis mínimes de manteniment de la normofunció, un cop aquesta obtinguda. I, llavors, iniciar conjuntament un tractament amb iode, de tempteig, per no caure en una possible hiperproducció de tiroxina. Lentament i de forma progressiva, hom va substituint el tirostàtic pel iode. Si, malgrat tot, s'ha provocat el goll i el quadre tòxic persisteix, cas poc freqüent, podem continuar amb els tirostàtics i deixar per a més endavant la solució de l'estruma. Si el goll apareix quan el problema clínic s'ha resolt, els preparats iodats, juntament amb els frens hipofisals (amfenona, andrògens o estrògens, segons el sexe), solen combatre amb

eficàcia i lentament la hipertròfia de la glàndula. En casos rebels i ben estudiats de prop, no hi ha inconvenient a usar petites dosis de tiroxina quan el guariment clínic s'ha estabilitzat, però sempre amb molta cautela i estreta vigilància de la simptomatologia del malalt, del seu metabolisme basal i de les altres constants biològiques.

Finalment hem de dir, però, que alguns casos de goll provocats pels tirostàtics obliguen a la suspensió total del medicament o a la solució quirúrgica o a la irradiació amb iode marcat, si s'han provocat signes compressius importants. Per altra banda, també és possible que el goll remeti espontàniament i lentament en deixar la droga un cop guarit el malalt.

Com tots sabeu, des de l'any 1955 han entrat en la pràctica corrent del tractament de la diabetis de l'edat adulta les drogues hipoglicèmies. Unes d'acció central, en els illots pancreàtics, i, d'altres, d'acció perifèrica, en el si dels teixits.

Les primeres, derivades de la sulfonilurea, comprenen quatre grups de substàncies: les carbutamides (tipus Nadisan), les tolbutamides (tipus Rastinon), les clorpropamides (tipus Diabinese) i la metahexamida (tipus Agliral). Les segones corresponen a les biguanides (tipus Diabis).

Llur acció hipoglicèmiant és diferent en la intensitat i en el temps, per a cada tipus de preparat. Totes aquestes drogues, sense excepció, tenen una acció tòxica secundària més o menys important i en certa manera especial per a cada grup, la qual cosa cal tenir en compte per a reduir la dosi, canviar de preparat o suspendre el medicament.

En general, les primeres, les *carbutamides*, són les més ben tolerades, però per llur estirp sulfamídica poden donar símptomes mixedematosos pel fet d'inhibir la síntesi de la tiroxina o provocar trastorns digestius en modificar la flora intestinal. Les *tolbutamides*, com que no tenen el grup sulfamídic, no produeixen aquest tipus d'alteracions. Tant les unes com les altres provoquen no massa sovint (1 a 2 per 100) leucopènies transitòries, reaccions cutànies com la urticària i l'eritema fugaç i, també, símptomes gastrointestinals com l'anorèxia, els dolors epigàstrics i la diarrea. En general són de poca intensitat i desapareixen totalment en suspendre la droga. La *clorpropamida*, més còmoda de maneig, és lleugerament més tòxica (8 % de reaccions secundàries), i la seva toxicitat es manifesta per signes digestius semblants als anteriors, icterícia, erupcions maculopapuloses o urticariformes, dermatitis exfoliativa, leucopènia, púrpura trombocitopènica i lleugeres alteracions neurològiques transitòries. Com en el cas anterior, tampoc no tenen gran transcendència clínica i cedeixen completament en parar el medicament. La *metahexamida*, la més eficaç a combatre la hiperglicèmia, és, però, la més tòxica, cosa que ha fet que pràcticament hagi estat abandonada. Els seus símpto-

mes tòxics tenen més relleu i són: l'hepatitis amb icterícia, les anèmies de tipus hemolític i els trastorns nerviosos amb somnolència i cefalàlgia. Finalment, les *biguanides*, bé que són les que més sovint causen reaccions secundàries (un 20 per 100), aquestes són de poca intensitat i sense importància clínica, ja que mai no han provocat reaccions hemàtiques, ni hepàtiques, ni cutànies, ni signes de resistència medicamentosa. Els trastorns que produeixen són: l'anorèxia, les nàusees i els vòmits i, més rarament, malestar general, astènia i pèrdua de pes.

Val a dir que, en general, totes aquestes drogues hipoglicèmies, malgrat llur toxicitat relativa i transitòria, són emprades correntment i gairebé indistintament en la terapèutica de certes formes de la diabetis de l'edat adulta, i que poques vegades hem d'arribar a substituir-les per la insulina, quan hem assentat una bona indicació.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Els aspectes neurològics de les accions medicamentoses indesitjables seran comentats pel doctor RODRÍGUEZ I ÀRIAS.

*Dr. RODRÍGUEZ i ÀRIAS*

Tractaré tan sols de fer una petita sinopsi posant i resumint observacions que ja tinc publicades. Les neuropaties iatrògenes són un problema important perquè, des d'un punt de vista pronòstic, moltes d'aquestes neuropaties arriben a tenir una enorme o una certa gravetat. D'altra banda, són neuropaties força freqüents; són també d'una rabiosa actualitat perquè gairebé totes pertanyen a aquesta època moderna. No es veien pas en una etapa antiga, bé que existien aleshores ja neuropaties iatrògenes. Els mecanismes etiopatogènics són debatuts i no sempre apareixen d'una manera absolutament clara. Des d'un punt de vista sindròmic, clínic, potser basant-nos en un concepte topogràfic, podríem dir que hi ha unes neuropaties perifèriques en forma de polineuritis o de mononeuritis, i no solament dels nervis raquidis, sinó igualment dels nervis cranians. Les polineuritis de vegades són molt difuses i es poden confondre amb un altre tipus d'accident, que és l'encefalomielitis. Les mononeuritis depenen més d'un efecte local, sovint, que no pas d'un efecte general. Les lesions raquídies poden afectar les extremitats inferiors i les extremitats superiors. Quant a les que pertanyen als nervis cranians, val la pena de destacar la neuritis retrobulbar, que ja havia estat observada a l'època llunyana de l'atòxil, pre i postsalvarsànica, fins i tot quan hom donava quinina

(encara avui cal prescriure quinina). S'observa, a més, a continuació de la terapèutica sèrica. En lloc d'ésser el segon parell cranià, són els oculomotors els que estan eventualment afectats. Hi ha fenòmens, però, que són d'una difícil interpretació i que van lligats a diferents nervis cranians. Ocasionalment és el setè parell (facial) el que es danya; rares vegades el trigemin, i gairebé no cal parlar del vuitè parell, perquè l'estreptomicina ha provocat disturbis importantíssims a l'era inicial de la terapèutica de la meningitis tuberculosa. Si en lloc de tenir en compte els nervis perifèrics cranians o raquidis, tenim en compte els centres nerviosos, es desenrotllen mielititis, mielititis transverses o mielititis ascendents tipus Landry, especialment quan s'utilitzen vacunes i sèrums. De vegades apareixen síndromes mielòsiques, que són aleshores pseudosistematitzades, per afectació dels cordons posteriors i dels cordons laterals. La patogènia ha de considerar-se una miqueta complicada. Per exemple, en el cas de la primidona (mysoline) fortuïtament punt de partida d'un trastorn hemàtic.

Aquests trastorns hemàtics determinen una síndrome que s'assembla molt a la de Biermer.

Les encefalomielititis disseminades recorden sempre la simptomatologia de la poliosclerosi; de vegades són veritables encefalitis. La injecció de salvasan produïa autèntiques encefalitis seroses. Aleshores, més que no pas una vulneració del teixit nerviós, era l'edema el que privava. Cal parlar, de més a més, de síndromes encefàliques locals o focals (hemiplegies). Les manifestacions d'origen cortical i subcortical (convulsives), d'autèntica epilepsia, no se sap si constitueixen una veritable neuropatia induïda, o bé si en algunes circumstàncies l'únic que passa és un trastorn del llinar d'excitació, que posa al descobert l'existència d'una epilèpsia, fins llavors evolucionant d'una forma subclínica. S'ha parlat molt en el transcurs d'aquestes dissertacions de l'acció de la reserpina. La reserpina és causa eventual de quadres parkinsonoides. Ara: no és exclusivament la reserpina el que motiva una simptomatologia extrapiramidal. Hi ha uns altres productes que donen lloc a moviments anormals, semblants als coreics. A part el sistema nerviós cerebrospinal o de la vida orgànica, el vegetatiu, també pot pertorbar-se, sigui un simpàtic hiperexcitat, sigui quelcom vagal. Als efectes pronòstics val la pena de tenir en compte que algunes d'aquestes neuropaties són mortals, d'altres arriben a produir grans invalideses; altres, gravíssimes des d'un punt de vista social, perquè són enormement prolongades amb serioses conseqüències familiars i, sobretot, en l'aspecte econòmic; algunes tan sols signifiquen una molèstia, per bé que les molèsties desorientin el malalt i els parents dificultin el virtuosisme terapèutic, el virtuosisme clínic del metge que actua. En el capítol etiopatogènic no oblidem la predisposició endò-

gena, l'existència d'unes malalties que havien cursat inadvertides fins en aquell moment. Afluideo principalment a les metabolopaties, per exemple, una diabetis. Certes polineuritis, més que degudes a una acció estrictament medicamentosa, són en realitat mixtes: cal carregar l'etiologia no solament a l'acció medicamentosa, sinó també a l'evolució d'aquella diabetis que per si sola pot produir aquelles manifestacions perifèriques. Això també en bastants intoxicacions, les toxicomanies, v. gr., l'etilisme crònic. S'ha arribat a descriure una polineuritis farmacològica, i no la del mateix alcohol. Bé val la pena de recordar, per últim, les malalties professionals. Tots sabem la importància que té l'arsènic, i igualment el mercuri, per a originar polineuropaties. De tant en tant les accions no són terapèutiques. Interessa de fer afluició als defectes d'indicació i de contraindicació. En posologia, abusar dels medicaments, no vigilar la prolongació dels tractaments. Apareixen, doncs, així, aquestes neuropaties iatrogènes, que des d'un altre punt de vista potser no s'haurien exterioritzat.

#### *Dr. OBIOLS*

Només afegiré també al que ha dit el doctor RODRÍGUEZ I ÀRIAS, que de neuritis retrobulbars a les quals s'ha referit, n'he vistes algunes també amb ús dels medicaments inhibidors de la monoamino-oxidasa. Vaig comunicar a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques, ja fa més d'un any, dos casos que havia tingut. Posteriorment, altres companys —el doctor MONT-SERRAT i d'altres— han tingut ocasió d'observar aquest trastorn per una medicació que actualment es dóna molt sovint, perquè tots els inhibidors de la monoamino-oxidasa han passat a pertànyer, no pas als psiquiatres, sinó al metge general. I bé val la pena de tenir-ho en compte, ja que algunes són gairebé irreversibles. Els meus casos han estat controlats pel professor CASANOVAS, el qual ha confirmat el mal pronòstic.

#### *Dr. GUASCH*

Al doctor RODRÍGUEZ I ÀRIAS, una pregunta sobre una qüestió de la qual jo no tinc cap experiència, però potser ell la té, i és una cosa que a vegades m'ha preocupat. Tenen relació l'àcid fòlic i l'anèmia perniciosa? Jo no en tinc experiència, perquè no he tractat cap malalt de perniciosa només amb àcid fòlic; però hi ha un problema que potser ell ha viscut, i és que s'ha observat que l'àcid fòlic millora el quadre hemàtic, però no evita el quadre neurològic. Fins i tot ha estat dit que actuava perjudicant en el sentit d'ésser causant de síndromes neurològiques, de tipus neuroanèmic;

d'això, jo no en tinc la més petita experiència, i també és possible que tampoc no la tingui el doctor RODRÍGUEZ I ARIAS, però si la tenia li agrairia que ens n'informés.

*Dr. RODRÍGUEZ i ARIAS*

No puc contestar des d'un punt de vista personal al que ha manifestat el doctor GUASCH. Ara: l'única cosa que haig de dir és que la patogènia de moltes d'aquestes síndromes pseudosistematitzades, tipus mielosi de Biermer, tipus latirisme, tipus ergotisme, són producte, com tots sabeu, d'algunes intoxicacions alimentàries que han tingut lloc en èpoques de penúria. Falta una explicació clara. En el cas del latirisme, alguns parlen de virus; uns altres, de manca vitamínica; uns altres, d'un factor mas-siu. És molt probable que en la patogènia d'aquestes síndromes tan complicades intervingui un fet predisposicional, i després, una col·lecció de factors exògens que sumen llurs efectes.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Prego al doctor OBIOLS que vulgui parlar-nos dels **aspectes psíquics de les accions medicamentoses indesitjables.**

*Dr. OBIOLS*

Des del punt de vista psíquic podem dir que hi ha dos grups de fenòmens que cal tenir en compte en parlar de les accions medicamentoses. En primer lloc, les psicosis produïdes per medicaments; és a dir, la psicosi exògena, una forma de reaccionar del psiquisme davant l'acció d'un tòxic. És una síndrome inespecífica; bé que la natura del tòxic sigui diferent, no es diferencia clínicament. És l'anomenada síndrome de BONHOEFFER, que pot ésser deguda a l'acció dels tòxics, o algunes vegades a accions medicamentoses. Jo he tingut ocasió de veure algunes psicosis per benzedrina que es pren d'una forma excessiva, sobretot per estudiants en període d'examen o individus que volen mantenir un nivell psíquic superior al que ells normalment poden donar. El fet de prendre quantitats excessives de benzedrina pot donar lloc a un quadre psiquiàtric molt aparatós, amb una gran agitació psicomotriu, un estat confusional, amb una vèrbola intensa que impressiona.



Una altra substància medicamentosa que també s'ha dit que dona sovint quadres psicòtics són els derivats corticosteroides. Quan sortiren al mercat hi hagué moltes publicacions, sobretot en revistes americanes, citant psicosis per cortisona i altres derivats. Nosaltres, aquí, no n'hem pogudes veure gaires, però tenim algun cas en el qual era evident que el quadre d'agitació i d'estat confusional estava en relació amb la medicació corticosteroide presa. Una altra substància que pot donar quadres psicòtics és l'hormona tiroïdal. Molt sovint és donada en forma excessiva i també produeix un quadre d'agitació, d'angoixa i d'ansietat que pot persistir llarg temps després d'haver estat suspesa.

El segon problema d'origen medicamentós amb què ens enfrontem molt sovint els psiquiatres és l'acostumament. És evident que els derivats opiacis, tots sabem que poden donar hàbit, la qual cosa constitueix un problema de tipus psiquiàtric.

L'hàbit es crea no solament pel medicament en si, sinó per factors personals del malalt: constitucionals, psicològics, ambientals, o sigui que hi ha tota una suma d'elements que concorren per donar lloc a hàbit. Però no solament els preparats morfínic donen lloc a hàbit, i els preparats de metadona, sinó molt sovint àdhuc els medicaments més diversos i més insospitats. Per exemple, és freqüent que vegem malalts que fan una autèntica toxicomania amb l'aspirina; jo n'he vistos. Tinguérem a la clínica un malalt que prenia «Cerebrino Mandri»; havia arribat a prendre'n 8 i 10 flascons diaris durant molts de mesos. Altres substàncies que poden donar lloc a aquesta autèntica toxicomania són els vasoconstrictors nasals, dels quals ja s'ha parlat en aquesta sessió. Hi ha malalts que arriben a usar-ne grans quantitats, a vegades fins i tot dotzenes de flascons diaris.

Un problema interessant a exposar aquí és el que se'ns planteja amb l'aparició, en la nostra farmacopea, dels psicofàrmacs. En psiquiatria, des de fa uns 10 o 15 anys han aparegut tota una sèrie de substàncies que han canviat per complet el panorama terapèutic i l'actuació del psiquiatre. Començarem amb la clorpromacina; després va venir la reserpina, de la qual hem parlat tant; després, els inhibidors de la monoaminoxidasa, etc. Totes aquestes substàncies també donen lloc a una síndrome psicoorgànica. L'ús excessiu o a vegades no excessiu de la medicació, crea un quadre de tipus inespecífic, caracteritzat per un estat d'apatia, de somnolència, de pèrdua de l'agudesesa mental, de disminució de la memòria, d'insomni, que a vegades arriba a presentar l'aspecte clínic d'una veritable demència.

Aquesta síndrome psicoorgànica es veu sobretot amb derivats de la clorpromacina; es veu també amb meleril, amb reserpina, de la qual el doctor RODRÍGUEZ I ÀRIAS ja ens ha referit els quadres parkinsonians a

vegades molt aparatosos, i finalment ho observem també amb l'haloperidol. Moltes vegades aquesta síndrome psicoorgànica que podem dir que és un autèntic efecte secundari medicamentós, constitueix un problema gravíssim que en suspendre la medicació pot persistir durant bastant de temps.

Un altre efecte que també és interessant d'observar és el que passa amb la imipramina, que sovint és usada d'una manera excessiva. Sabem que dins la psicosi maníaco-depressiva, les formes depressives són molt més freqüents que les maníacs. Aproximadament podem dir que es presenten amb una freqüència de 80 i 20 %, respectivament. Ara: des de fa uns quants anys hem trobat a la clínica que és molt més freqüent l'aparició de quadres maníacs. Aquest augment fou posat en relació amb l'ús excessiu d'electro-shocks. Quan empràvem sovint electro-shocks pensàvem que així com una tanda d'electro-shocks era capaç de treure el malalt de la depressió per portar-lo a la normalitat, un ús excessiu d'electro-shock podia fer passar el malalt de la normalitat a la mania. Aquesta observació, ara, amb la imipramina i els seus derivats, es repeteix amb molta freqüència; talment, que d'aquest problema se'n parla i se'n publica molt, i ha estat objecte de discussions en reunions psiquiàtriques. Realment, creiem que tots aquells derivats, tots aquests medicaments antidepressius, siguin hidrácides, sigui la imipramina, tenen una acció de tipus euforitzant excessiu, patològic, i que fan passar molt fàcilment el malalt a la fase maníaca. A vegades pot ésser un efecte buscat.

També convé de recordar que avui els psiquiatres usem menys l'electro-shock que abans, però l'emprem alguna vegada, i sempre amb derivats relaxadors de tipus curaritzant de síntesi, com la succinilcolina que pot produir accidents mortals. A la nostra ciutat n'hi ha haguts dos o tres, i és possible que fos per falta de tècnica, perquè l'ús dels curaritzants exigeix una intubació perfecta i un control de la respiració que només està a l'abast de persones que dominin per complet la tècnica de l'anestèsia, ja que aquests productes provoquen una paràlisi dels músculs respiratoris durant un període bastant prolongat. Crec que és un error de fer un electro-shock sense un personal tècnicament preparat que pugui resoldre totes les contingències que poden presentar-se.

#### *Dr. MISERACHS*

Al doctor OBIOLS una pregunta semblant a la que ha fet abans el doctor GUASCH al doctor BROGGI referent a l'ús que hem de fer de vegades, en malalts de processos hematològics, concretament de processos per pre-

sència d'anticossos, de grans quantitats de corticoides. Jo he tingut ocasió de tractar un malalt amb anèmia hemolítica per auto-anticossos, que ha tingut sis mesos de duració i en què prenia una quantitat de 100 a 150 mg diaris de prednisona. Aquest malalt féu un procés d'excitació fantàstica i era molt difícil de dominar-lo; de tant en tant prescindia del metge i suprimia la medicació, i llavors encara es complicava més perquè l'anèmia empitjorava, el malalt acusava la manca de corticoides sobtada; llavors tornàvem a reprendre el tractament, de manera que fou un cas molt difícil, que a l'últim acabà com acostumen a acabar aquests casos, però, en definitiva, jo pregunto al doctor OBIOLS si ens podria donar algunes normes per a aquests casos en què cal mantenir d'una manera seguida el tractament amb grans dosis de corticoides.

#### *Dr. OBIOLS*

El recurs que tenim els psiquiatres davant les psicosis exògenes és simplement de suprimir el factor causant de la psicosi i llavors donar una terapèutica inespecífica en forma de neuroplègics, perquè ja he dit que totes les psicosis exògenes s'assemblen, tant si són degudes a la cortisona com a qualsevol altre agent tòxic; sempre és una síndrome inespecífica d'agitació, un quadre confusional, una vèrbola, etc. El malalt que tinguérem nosaltres d'aquesta psicosi, per corticoide, un cop suprimida la droga, millorà, ja que acostuma a ésser de bon pronòstic. Si l'aplicació és indispensable, s'ha d'anar alternant amb derivats de la clorpromacina o de la reserpina, que puguin apaivagar el malalt.

#### *Dr. ABELLÓ i VILA*

Voldria comentar el que ha dit el doctor OBIOLS de l'habitució, que no sempre es tracta d'un fenomen psíquic, sinó que també hi ha uns fets orgànics en la creació d'un estat de necessitat. Em refereixo concretament al cas de l'ús dels vasoconstrictors per obstrucció nasal. Arriba a produir com una mena de toxicomania, que, mig en broma, anomenem la «privinomania» per abús de l'específic registrat amb el nom de Privina. A part el factor psíquic que hi pugui haver, és evident que el fet de la vasoconstricció va seguit d'un fenomen de vasodilatació; això estimula el malalt a tornar a utilitzar les gotes, i és quan es constitueix aquest cercle viciós.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Les **dermatopaties iatrògenes** seran discutides, en primer lloc, pel doctor CASANOVAS.

*Dr. CASANOVAS*

Quant a intoleràncies medicamentoses en dermatologia, ens trobem que són per partida doble: per aplicacions exteriors i per administració interna dels medicaments.

En el que fa referència a l'aplicació exterior, tenen un principal interès les produïdes per sensibilització a medicaments aplicats a la pell. Això és un fet per a nosaltres, els dermatòlegs, de molta importància i que sembla que és obligat per al metge general i com també per a les cases productores de medicaments. Veiem molt sovint, sobretot amb l'aplicació de pomades antibiòtiques, de sulfamides, d'anestèsics locals i d'anti-histamínics, que són motiu no solament d'un empitjorament de la malaltia que pretenem de guarir, sinó de crear àdhuc una sensibilització que molt sovint no es limita a produir una dermatitis de contacte en el punt aplicat, sinó que aquesta fa brots generals per tot el cos i fins i tot és motiu de crear sensibilitzacions que en el moment que es doni per via interna aquells medicaments que s'havien aplicat exteriorment produeixin una dermatitis greu. En el que fa referència a alguns fàrmacs moderns per a tractaments locals, parlarem solament del PAS, del que ha estat observat recentment amb els tractaments de corticosteroides aplicats en injeccions intralesionals, i també cures tòpiques protegides amb làmines de plàstic. S'ha vist moltes vegades en els punts d'injecció intralesional en els tractaments de les neurodermitis, del lupus eritematós i d'altres afeccions d'aquest tipus, que es produïa com a fase residual una atròfia cutània moltes vegades persistent. També s'ha vist, bé que nosaltres no en tenim gaire experiència perquè el seu ús és recent, que els tractaments amb pomades de corticosteroides, protegides per una cura oclusiva, també poden donar lloc a la producció d'aquestes atròfies, ultra símptomes generals d'intoxicació.

Referent a la ingestió de medicaments, és inútil de voler fer un resum dels fàrmacs que poden provocar dermatosis, perquè gairebé tots els medicaments, més o menys, poden donar lloc a erupcions. En tractats de dermatologia figuren llargs capítols dedicats a exposar els diferents símptomes cutanis que poden presentar i la quantitat de medicaments que en poden ésser origen. Per tant, solament insistirem en els principals.

Podem dir que actualment la majoria de les dermatitis medicamentoses són, en general, produïdes pels següents medicaments: sulfamídics, antibiòtics, salicílics i els tranquil·litzants i barbitúrics.

Sobre els antibiòtics, potser no hi hem d'insistir, perquè tothom ho coneix prou; recordem, però, la importància de la penicil·lina, que, a més d'urticàries molt agudes acompanyades de *shock* anafilàctic, pot produir també d'altres tipus d'erupció; així mateix, l'estreptomocina amb eritemes rubeoliformes i amb dermatitis exfoliatives. També un antibiòtic que usem particularment els dermatòlegs per al tractament de les dermatofitosis, bé que el seu camp s'ha estès a afeccions de medicina general, és la griseofulvina (produïda per *Penicillium griseofulvum*), que també pot donar lloc a erupcions similars a les de la penicil·lina; generalment amb no tanta agudeses, ni tanta gravetat: però amb l'avantatge que no presenta sensibilitats encruades amb la penicil·lina. Els salicílics provoquen sovint erupcions cutànies molt diverses, generalitzades o localitzades (exantemes fixos). Recordem la freqüència de la urticària per l'aspirina.

Els sulfamídics, com tothom sap, són medicaments grans creadors de sensibilitzacions locals i generals. A part els exantemes ja característics de tipus escarlatiniforme, rubel·liforme, petequial, vesiculós o ampullós, que poden donar les sulfamides, té molta importància el fet de provocar sensibilització a la llum, cosa que principalment succeïa amb els primitius sulfamídics, com la sulfanilàmida. El malalt que prenia aquest medicament, en exposar-se a la llum del sol tenia un brot generalment de tipus eritematós o vesiculós, més agut a les parts descobertes. Algunes sulfamides, principalment el sulfatiazol, poden provocar eritema nuós, fet per ara no explicat des del moment que no sabem tampoc realment l'etiologia veritable de l'eritema nuós. De més gravetat seria el que fa referència a les sulfamides amb la provocació de lesions d'ahèrgia vascular. Així, per exemple, lesions del tipus de trisíndrome de Gougerot, l'arteriolitis ahèrgica de Ruitter i altres afeccions similars que es trobarien dins la mateixa línia que l'arteritis nuosa.

Els tranquil·litzants, dels quals avui s'usa i s'abusa, donen motiu a freqüents erupcions cutànies; d'ells potser el que ho és menys és el grup de la Rauwolfia, que pot produir eritemes i erupcions petequials, però són principalment importants els del grup de la fenotiazina, de la perfe-nazina i de la prometazina, ja que tots ells són motiu d'erupcions produïdes especialment per sensibilització a la llum. És molt corrent que el malalt que ha pres un preparat d'aquests presenti erupcions veritablement intenses, gairebé comparables a les que havíem vist en el temps que les gonocòccies eren tractades amb derivats de l'acridina.

Davant el fet que hi hagi sulfamídics, no solament de tipus antimicrobià, sinó també sulfamídics antidiabètics, i els diürètics de tipus sulfa-

mídic —i que, de més a més, hi hagi preparats del grup de la perfenazina, i també alguns antibiòtics, sobretot els del tipus de la clorotetraciclina, que siguin sensibilitzants a la llum, i provoquin un bon nombre de dermatosis d'aquest origen, podríem preguntar al doctor BARTOLOMÉ, que ha explicat aquí els controls que es fan sobre els medicaments, per què no es podria fer també un control d'aquesta acció fotosensibilitzant d'alguns medicaments abans de llançar-los al mercat.

Dels altres grups dels tranquil·litzants i d'ells els derivats dels hidrocarburs, el que dona més manifestacions cutànies, potser perquè és el que s'usa més, és el meproamat; els altres, tipus metilpentinol, glutetimida i metiprilon, rarament en donen.

També els antihistamínics poden ésser motiu de dermatitis de contacte i d'exantemes generalitzats. Els corticosteroides administrats per via general, ultra manifestacions de tipus al·lèrgic com pot succeir amb l'ACTH, han provocat casos d'atròfia localitzada en els punts malalts o en pell sana o bé lesions cutànies generals atròfiques del tipus pecilodèrma de Jacobi, que consisteix en una atròfia extensa de la pell amb pigmentació i telangiectàsies. L'ACTH també pot donar erupcions al·lèrgiques, principalment pel seu contingut en proteïnes derivades de la hipòfisi de bou o de porc; alguns preparats d'aquests no ben purificats, han donat també lloc a urticàries de vegades molt agudes. No és excepcional de veure provocació d'estries de pell distesa i hirsutisme per ACTH.

Havent-se acabat el temps destinat a l'exposició d'aquest tema, diré com a final que, així com la majoria de companys en les diferents especialitats són ells mateixos els qui controlen els efectes de llurs medicacions, nosaltres veiem en general els efectes de medicacions que no hem donat nosaltres i que el malalt molt sovint ni recorda o no pot precisar quins medicaments ha pres. Que altres vegades fins i tot és difícil de relacionar la manifestació cutània amb un medicament en el sentit —ja se n'ha parlat aquí— que no és pròpiament ell, sinó el que serveix, per exemple, com a conservador. Hi ha, a més, malalts que, sense saber-ho, prenen medicaments, com, per exemple, s'esdevé amb la quinina, amb les aigües tòniques: fets que, com és natural, dificulten en gran manera el diagnòstic.

*Dr. GABARRÓ*

Em permeto de fer una pregunta, potser la primera quirúrgica que s'hagi fet avui, sobre l'acció d'antisèptics i antibiòtics sobre les superfícies cruentes, tot recordant tres fets clínics. Durant la primera guerra mundial, CARREL, quan va utilitzar l'hipoclorit, el líquid de CARREL, en la irriga-

ció contínua de les ferides obertes, deia que estava satisfet quan aconseguia que les superfícies cruentes tinguessin únicament d'una a dues bacteries per camp quan ja quedaven en condicions biològiques per a llur evolució natural favorable, de manera que no necessitava l'aseptització absoluta. L'altre fet que volia remarcar és que durant la guerra passada, la segona guerra mundial, ens van arribar a Manchester molts ferits de guerra que venien d'Egipte amb les ferides carregades, excessivament, de sulfamides amb el resultat que s'aturava la infecció, però de fet es momificaven els teixits i hi havia destruccions secundàries. Un tercer fet també molt interessant fou l'experiment fet a Anglaterra cap a l'any 1944. Consistí a tractar amb antisèptics una superfície cruenta d'un dit, mantenint-la durant una setmana perfectament aseptitzada, fent exàmens bacterians continuats de la ferida per a assegurar-se'n, i observàrem que durant aquesta setmana no s'havia modificat absolutament gens, ni la mida, ni l'aspecte de la superfície cruenta, ni l'epitelització des de les vores, i, en canvi, quan després d'aquesta setmana hom suprimí tota mena d'antisèptics, en molt pocs dies la ferida s'epitelitzà del tot. Per això jo faig al doctor CASANOVAS dues preguntes. En primer lloc, ¿quina acció benèfica o perillosa tenen els antisèptics i els antibiòtics en l'evolució normal de les superfícies cruentes? I ¿quina influència poden tenir també els antisèptics i els antibiòtics sobre l'epitelització secundària de les ferides? Ja que bé sabem que l'epitelització secundària de les ferides és el millor factor que n'afavoreix la guarició, i, per tant, cal tenir-la sempre en compte.

*Dr. CASANOVAS*

Jo no crec que sigui precisament la destrucció de les bacteries el que pugui retardar la cicatrització d'una ferida. El que és probable és que quan s'arriba a un grau d'asèpsia tan extremat és que de pas el medicament ha lesionat el teixit, i llavors és quan no es produeix la cicatrització. Ara, és clar, una mesura quantitativa perfecta per a saber quan s'arriba en aquest nivell o quan se'n passa és molt difícil. És més aviat una cosa que l'experiència ens ha d'indicar.

*Dr. MORAGAS*

Jo només faré un petit afegiment al que ha dit el doctor CASANOVAS. Em fa l'efecte que un tema que interessaria molt als assistents és possiblement el dels medicaments que s'administren i fan caure els cabells, o

sigui medicaments que agreugen o provoquen la calvície. Entre aquests, en tenim de ja fa temps que s'usen, com l'heparina, el dicumarol, que ocasionen, en malalts que fa temps que els usen, una caiguda difusa de cabell; o medicaments més moderns, entre ells, el triparanol (Mer-29), que àdhuc als Estats Units ha estat ja prohibit, car feia caure el cabell i àdhuc el feia tornar de color blanc i acompanyava tota la superfície cutània d'una sequedat marcada. Tenim també la calvície per anabolitzants, en dones postneumopàusiques, semblant a la de l'home. De vegades costa de trobar-la. En dones més joves poden empitjorar un acne.

*Dr. TRESANCHEZ*

Quin anabolitzant?

*Dr. MORAGAS*

Durabolin, Deca-durabolin, Dianabol.

*Dr. TRESANCHEZ*

Cal tenir en compte la freqüència espontània de la calvície en dones postneumopàusiques.

*Dr. MORAGAS*

En veig set o vuit casos cada mes.

*Dr. MOIX*

He tingut ocasió d'observar el mateix problema als hospitals de París; casos freqüentíssims d'alopecía en dones de trenta o quaranta anys. Em refereixo a l'ús que hom fa avui de cosmètics, laques i altres productes químics per a mantenir el pèl de les noies en postures inversemblants per tal de seguir el dictat de la moda.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Finalment, el doctor ABELLÓ i VILA s'ocuparà dels aspectes otorinolaringològics de les accions medicamentoses indesitjables.



Dr. ABELLÓ i VILA

Anomenarem successivament sis tipus d'efectes indesitjables que es poden presentar en el domini otorinolaringològic, per la utilització controlada o desmesurada d'alguns medicaments.

En primer lloc tenim les *sordeses de percepció* i els *vertigens* provocats per l'estreptomicina i per la dihidroestreptomicina. Bé que els vertigens tenen tendència a compensar-se, les hipoacúsies són irrecuperables; d'aquí llur importància. És impossible d'assenyalar límits de toxicitat, tractant-se més de fenòmens d'idiosincràsia que no de problemes de sobre-dosificació. Abans d'utilitzar el medicament cal tenir en compte la presència d'altres etiologies que es podrien sumar a la medicamentosa i facilitar l'aparició de la lesió laberíntica: trauma sonor professional, abús del tabac, antecedents hereditaris de sordesa de percepció, barotraumatismes intensos. Un cop iniciat el medicament, cal vigilar atentament l'aparició dels primers símptomes.

Altres medicaments que poden donar lesions coclears similars són la quinina i els salicilats, ben coneguts; la kanamicina, que té una certa difusió en alguns països, i la neomicina, en els rars casos en què és emprada per via parenteral.

En segon lloc tenim les *obstruccions nasals*, provocades per l'administració d'hipotensors del grup de la reserpina. Poden ésser molt notables, i no cedeixen fins que hom suprimeix el medicament. Quan no s'hi pensa, resulta un diagnòstic difícil. Recordo el cas d'un malalt que, atribuïnt la seva obstrucció a fenomen al·lèrgic, tractàrem amb corticoides; en comptes de millorar, l'obstrucció empitjorà amb el tractament; fins que aclarírem que es tractava d'un hipertens, i el metge de capçalera havia augmentat la seva dosi habitual de Rauwòlfia durant el tractament de prednisona, per no descompensar la tensió arterial; suprimits tots dos medicaments, desaparegué l'obstrucció, que no era sinó un efecte col·lateral de la medicació hipotensora.

Recordem a continuació les *hemorràgies*: epistaxis que apareixen per dosis excessives d'anticoagulants; i les hemorràgies dels amigdalectomitzats quan són tractats amb aspirina, la qual sembla disminuir la taxa de protrombina de la sang.

*Glossitis* i *estomatitis* són un efecte secundari freqüent de l'ús tòpic dels antibiòtics, aplicats sovint pel malalt per iniciativa pròpia quan té un lleu procés bucofaringic. Es tracta d'un dismicrobisme.

L'*edema de glotis*, que s'esdevé dins el quadre de les accions al·lèrgiques medicamentoses, s'observa molt poques vegades.

Diguem, finalment, que l'ús dels antibiòtics disfressa a vegades les manifestacions dels processos supurats. En més d'una ocasió hem trobat un abscess refredat i encapsulat en anar a practicar una amigdalectomia per malaltia focal; era un flemó amigdalí que, sense haver-se desbridat ni obert espontàniament, s'havia inhibit amb els antibiòtics, i actuava igual que un abscess subfrènic, cosa no habitual a nivell de la faringe. En un altre cas, un tumor tòrpida i vegetant de l'envà nasal resultà ésser un abscess que, disfressat pels antibiòtics, prengué una evolució crònica.

En l'aspecte invers del tema que ens ocupa veiem *alteracions no otorinolaringològiques produïdes pels medicaments que nosaltres apliquem*. Per exemple, les reaccions al·lèrgiques de la penicil·lina-procaïna, els dismicrobismes intestinals dels antibiòtics d'ample espectre administrats per via oral, i els efectes col·laterals dels corticoides. ¿Cal preguntar-nos quan una gastritis o una hipertensió justifiquen la supressió de la prednisona, necessària en molts casos de cirurgia de la sordesa? A títol anecdòtic citem que hi ha algun cas de ginecomàstia provocat per les pomades d'estrògens, aplicades al nas a barons malalts d'ozena.

#### Dr. CASARES

Els cardiólegs, que utilitzem la reserpina a dosis màximes de 2 mg diaris com a hipotensora, veiem algunes vegades obstruccions nasals tal com ha consignat el doctor ABELLÓ I VILA. Malgrat que hom ha recomanat l'ús local dels vasoconstrictors per tal de contrarestar aquesta acció indesitjable, en principi ens repugna l'ús d'aquest tipus de productes en malalts hipertensos.

#### Dr. ABELLÓ i VILA

De fet no hi ha tractament eficaç per a combatre l'obstrucció nasal produïda per la reserpina.

#### Dr. BROGGI

Tot i reconèixer que la hipoprotrombinèmia produïda per l'aspirina pot exercir un paper en la gènesi dels fenòmens hemorràgics observats de vegades després del seu ús, cal sempre tenir en compte la seva acció irritativa local, que resulta evident en determinades hemorràgies gàstriques.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Aportaré una observació de sordesa relacionada amb un cas de tuberculosi renal gravíssima. Es tractava d'una malalta a la qual havien estat administrades dosis enormes de dihidroestreptomina sense que s'observés aleshores l'aparició de cap trastorn. En canvi, al cap d'un any, en ésser tractada amb un preparat de penicil·lina i mig gram d'estreptomina, prengué en total 5 grams del darrer antibiòtic i presentà una marcada hipocúsia.

*Dr. ABELLÓ i VILA*

Evidentment, hi ha de vegades un factor d'idiosincràsia que pot determinar l'aparició d'efectes tòxics amb dosis relativament petites. D'altra banda, cal remarcar pel que fa referència a les lesions produïdes per l'estreptomina i la dihidroestreptomina sobre el VIII parell cranial que, mentre les lesions vestibulars solen ésser recuperables, les coclears són en general irrecuperables.

*Dr. CALAFELL*

Ningú, fins ara, no s'ha referit en aquest col·loqui a les **malformacions** observades en els nadons com a conseqüència de l'administració de determinades medicacions a la mare gestant. Jo em pregunto, davant aquest problema, ¿com es pot explicar que, atès l'extraordinari desenvolupament aconseguit per la investigació farmacològica, hom no hagi pogut preveure aquests desgraciadíssims accidents?

*Dr. LAPORTE*

Veritablement, el problema plantejat per doctor CALAFELL és greu i candent i, de bell antuvi, nosaltres, els farmacòlegs, en semblen els principals responsables. Tot seguit de les primeres comunicacions relatives a l'aparent acció teratògena de la talidomida, jo mateix —com molts d'altres— em vaig formular la mateixa pregunta que es fa ara el doctor CALAFELL. Però quan hom estudia el problema a fons, al mateix temps que se li tranquil·litza el que podríem anomenar consciència professional, o de

classe, arriba a la conclusió que, per desgràcia, i atesa la relativitat dels nostres coneixements científics, la tragèdia era pràcticament inevitable. En efecte, sobre la talidomida hi ha publicats, amb anterioritat a la seva introducció com a hipnòtic, uns treballs experimentals veritablement mòdels en els quals hom demostra la seva gairebé absoluta manca de toxicitat. L'amplíssima utilització d'aquest producte en determinats països, en especial a la República Federal Alemanya, i els frustrats suïcidis intentats amb la ingestió de quantitats enormes d'especialitats a base de la dita substància, confirmen també a bastament l'absència d'una toxicitat, en el sentit corrent o clàssic del mot. De fet, quan, especialment per part de LENZ, fou sospitat que la talidomida podia ésser la causa de l'epidèmia de focomèlia que bruscament s'havia presentat, ha resultat molt difícil de reproduir aquesta acció teratògena en l'animal d'experimentació. No cal dir que el descobriment que una substància a primera vista innòcua podia ésser la causa de determinades malformacions congènites, ha determinat l'assaig experimental massiu de l'eventual acció teratògena d'un gran nombre de medicaments, moderns els uns, més antics molts d'altres. I aleshores és quan els resultats obtinguts ens acaben de desorientar. De fet, quatre medicaments importantíssims, la introducció dels quals ha reportat el premi Nobel a llurs descobridors —insulina, cortisona, estreptomícina, penicil·lina—, poden provocar malformacions a l'animal d'experimentació. I si amb la talidomida és relativament difícil de provocar malformacions experimentals, i per tal d'aconseguir-ho cal donar dosis 72 vegades superiors a les utilitzades clínicament, s'ha pogut comprovar que amb una altra substància molt més corrent només multiplicant les dosis clíniques per sis ja es produeixen malformacions. I aquesta substància és l'aspirina! ¿Vol dir això que l'aspirina té una potencialitat teratògena en l'espècie humana? L'experiència de molts anys ens demostra palesament que no. L'única deducció que podem fer dels resultats experimentals trobats fins ara és que no són vàlids per a la seva extrapolació a la dona. Per desgràcia cal reconèixer que no disposem per ara de mètodes que ens permetin de preveure amb absoluta certesa l'eventual acció teratògena d'un producte determinat en l'espècie humana. En certa manera, i mentre l'assaig experimental no ens pugui donar en aquest terreny resultats més segurs, amb cada un dels nous productes que introduïm en terapèutica no ens queda més remei que córrer un cert risc en tant que una experiència suficientment dilatada no ens posi a cobert de tota mena de sorpreses. En resum, cal acceptar que ens resta encara molt per aprendre en aquest terreny com en tants d'altres. En aquest cas —i amb això acabo— la millor recomanació que podem fer és de prescindir, en els primers temps de l'embaràs, que és quan es pot exercir una acció teratògena, de tota mena de medicació no sancionada per una dilatada expe-

riència o bé que no sigui absolutament indispensable. Tornant al comentament, cal recordar altra vegada el concepte de risc terapèutic sempre vigent a l'hora de receptor qualsevol producte per inofensiu que sembli de primer antuvi.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Les aportacions valuosíssimes de tots els qui han intervingut en la sessió que ara acabem han vingut a subratllar l'extensió, l'heterogeneïtat i la importància de la patologia iatrògena. La informació que ens han proporcionat és de gran qualitat perquè procedeix de l'observació directa i personal dels malalts i perquè ha estat contrastada amb la documentació vàlida en aquest moment.

Aquesta informació directa, de primera mà, és i continuarà essent absolutament indispensable. Quan s'esdevenen efectes desagradables per una de les nostres prescripcions hom té el deure de plantejar-se dues qüestions bàsiques: 1) ¿Coneixíem prou bé el risc? 2) Si era així, ¿els beneficis possibles de la medicació justificaven de córrer-lo?

No n'hi ha prou, doncs, de conèixer els perills que comporta una medicació. Cal sospesar-los atentament i contrastar-los amb els possibles beneficis. És evident que un medicament perillós, no podrem prescriure'l per a una malaltia insignificant; en canvi, l'hem de prescriure sense por, però sí amb tota mena de precaucions, per a una malaltia important que indubtablement comporta perills molt superiors als de l'ús del medicament.

Avui s'ha parlat amb detenció dels efectes nocius del cloramfenicol. Tothom està d'acord que poden ésser importants. Això no obstant, no sols tenim el dret, sinó fins el deure de prescriure'l a un malalt de salmonel·losi o de qualsevol altra infecció greu. I si sobrevenia una anèmia aplàstica, ningú no ens ho podria retreure. En canvi, és absurd i recriminable l'ús del cloramfenicol per a infeccions lleus que obeirien igualment a qualsevol antibiòtic inofensiu.

El problema del risc terapèutic no és nou. Ha existit sempre. Si avui el sentim aguditzat és perquè l'entrada constant de medicaments nous no permet als metges de familiaritzar-nos amb l'ús de tots. L'experiència personal no podrà ésser adquirida fins que molts d'altres medicaments similars reclamaran la nostra atenció. Per això són tan útils canvis d'impressions com el que avui hem tingut, la conclusió del qual podria ésser el desig d'establir un vehicle permanent d'informació que fes arribar a tots els metges, als que en senten la necessitat i als que no la senten, les diverses experiències personals. Per molt honesta i sincera que sigui la infor-

mació fornida pels laboratoris-fabricants, al metge li plaurà especialment la que procedirà dels seus col·legues i tindrà, per tant, un millor regust d'independència.

Aixequem la sessió expressant l'agraïment dels qui l'hem organitzada a tots els qui hi han aportat llurs coneixements i llur interès.

## PARTICIPANTS

ABELLÓ I VILA, P. . . . .	65, 71, 72, 73
ALSINA I BOFILL, J. . . . .	7, 31, 34, 73, 75
BALAGUER I VINTRÓ, I. . . . .	27, 34, 47
BARTOLOMÉ, M. . . . .	15
BROGGI, F. . . . .	19, 22, 26, 31, 72
CALAFELL, P. . . . .	47, 73
CASANOVAS, M. . . . .	66, 69
CASARES, R. . . . .	22, 28, 32, 72
GABARRÓ, P. . . . .	68
GUASCH, J. . . . .	21, 26, 40, 47, 51, 55, 61
LAPORTE, J. . . . .	7, 33, 45, 73
MISERACHS, M. . . . .	46, 52, 64
MOIX, S. . . . .	22, 25, 26, 28, 31, 70
MORAGAS, J. M. . . . .	39, 48, 69, 70
OBIOLS, J. . . . .	31, 33, 61, 62, 65
ORIOI I ANGUERA, J. . . . .	36, 38, 39, 40
PEDRO I PONS, A. . . . .	38, 39, 46, 52
RODRÍGUEZ I ÀRIAS, B. . . . .	59, 62
SURINYACH, R. . . . .	12
TAVERNA, M. . . . .	33, 56
TRESÀNCHEZ, J. M. . . . .	24, 27, 30, 34, 70
VIÑAS, J. . . . .	45, 55
VIVES, J. . . . .	25, 48, 51





## T A U L A

<i>Introducció, pel doctor J. ALSINA I BOFILL . . . . .</i>	7
<i>Concepte i classificació de les accions medicamentoses indesitjables, pel doctor J. LAPORTE . . . . .</i>	7
<i>Mecanisme de les reaccions al·lèrgiques, pel doctor R. SURINYACH . . . . .</i>	12
<i>Proves farmacològiques de seguretat, pel doctor M. BARTOLOMÉ . . . . .</i>	15
<i>Accions medicamentoses indesitjables a l'aparell digestiu, pels doctors F. BROGGI, J. GUASCH, R. CASARES, S. MOIX, J. M. TRESÀNCHEZ, J. VIVES i I. BALAGUER I VINTRÓ. . . . .</i>	19
<i>Accions medicamentoses indesitjables a l'aparell circulatori, pels doctors R. CASARES, J. M. TRESÀNCHEZ, J. OBIOLS, F. BROGGI, S. MOIX, J. ALSINA I BOFILL, M. TAVERNA, J. LAPORTE i I. BALAGUER I VINTRÓ . . . . .</i>	28
<i>Patologia iatrògena respiratòria, pels doctors J. ORIOL I ANGUERA, A. PEDRO I PONS i J. M. MORAGAS . . . . .</i>	36
<i>Malalties hemàtiques produïdes per accions medicamentoses, pels doctors J. GUASCH, J. VIÑAS, J. LAPORTE, A. PEDRO I PONS, M. MISERACHS, P. CALAFELL, I. BALAGUER I VINTRÓ, J. M. MORAGAS i J. VIVES . . . . .</i>	40
<i>Alteracions endocrines produïdes pels medicaments, pel doctor M. TAVERNA. . . . .</i>	56
<i>Aspectes neurològics de les accions medicamentoses indesitjables, pels doctors B. RODRÍGUEZ I ÀRIAS, J. OBIOLS i J. GUASCH . . . . .</i>	59
<i>Aspectes psíquics de les accions medicamentoses indesitjables, pels doctors J. OBIOLS, M. MISERACHS i P. ABELLÓ I VILA . . . . .</i>	62
<i>Dermopaties iatrògenes, pels doctors M. CASANOVAS, P. GABARRÓ, J. M. MORAGAS, J. M. TRESÀNCHEZ i S. MOIX . . . . .</i>	66
<i>Aspectes otorinolaringològics de les accions medicamentoses indesitjables, pels doctors P. ABELLÓ I VILA, R. CASARES, F. BROGGI i J. ALSINA I BOFILL . . . . .</i>	71
<i>Malformacions congènites i medicacions, pels doctors P. CALAFELL i J. LAPORTE . . . . .</i>	73
<i>Cloenda, pel doctor J. ALSINA I BOFILL . . . . .</i>	75
<i>Participants. . . . .</i>	77





