

BASES METABOLIQVES DE LES ACCIONS MEDICAMENTOSSES INDESITJABLES (*)

J. LAPORTE SALAS
(de Barcelona)

I. INTRODUCCIÓ

No és una novetat afirmar que els grans progressos de la Terapèutica porten aparellat un risc indefugible: el de produir efectes nocius o indesitjables. Moltes veus s'han aixecat últimament glossant aquests problemes i així veiem com arreu del món se'n parla i fins i tot són creades Societats i publicacions especialitzades per tal d'ocupar-se'n. I si ens circumscrivim al nostre àmbit immediat veurem com també el tema de la iatrogènia farmacològica ha aconseguit força actualitat.

Amb tot, ens sembla evident que el problema de les accions medicamentoses indesitjables no ha estat encara suficientment estudiat. I això per uns motius ben clars:

1) perquè en general hom no té esment de la seva freqüència; 2) perquè, en ocasions, les seves manifestacions clíniques són d'una extrema gravetat, i 3) perquè moltes vegades els accidents terapèutics són evitables o, si més no, minimitzables.

La freqüència amb què s'esdevenen accidents consecutius a la medicació és veritablement difícil d'establir. Un treball relativament recent de Barr la fixava en un cinc per cent dels pacients hospitalitzats. Però aquesta apreciació sembla bastant curta segons enquestes posteriors efectuades per altres autors també americans. En un Symposium celebrat no fa gaire, Lasagna posa en relleu com moltes vegades les reaccions indesitjables als medicaments són passades per

* Premio «Anales de Medicina y Cirugía», de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Curso de 1966. Lema: «Idiosincràsia».

alt. Així, al "Johns Hopkins Hospital" hom va instaurar un sistema de fitxes a les quals el metge directament encarregat de cada malalt calia que indiqués si durant la seva hospitalització havien estat observades reaccions d'aquest tipus. Ara: l'examen fet a posteriori de cent fitxes agafades a l'atzar entre aquelles que havien estat classificades per llurs autors com "sense reacció de cap mena" permeté de descobrir set casos d'accions tòxiques indubtables. I Lagsagna afegeix: "aquest set per cent, evidentment, és només una fracció de la freqüència veritable, ja que moltes de les coses que li succeeixen a un malalt mai no són registrades a la seva fitxa". A conclusions similars arriba una altra observació sistemàtica efectuada per Cluff i col.: aquests autors demostren com entre un total de 714 malalts hospitalitzats durant tres mesos hi hagué un quinze per cent de reaccions indesitjables a la medicació.

Com a conseqüència de l'acció de moltes substàncies medicamentoses, hom pot veure tota mena de manifestacions patològiques, de les més banals a les més greus, amb la més variada possibilitat de localització o d'expressió clínica. Repasant l'extens catàleg de possibles conseqüències nocives ens adonem que, de vegades, aquestes poden ser ben funestes: hemorràgies digestives, icterícies fulminants, anèmies aplàstiques, accidents circulatoris

i molts d'altres trastorns, a primer vista més benignes però que poden abocar també a complicacions d'extraordinària gravetat.

El tercer motiu que ens ha impulsat a aprofundir l'estudi d'aquest tema és, com hem dit, el de la possible prevenció d'aquests freqüents i greus accidents. En efecte, és evident que el coneixement, no ja de la seva mateixa existència, sinó també dels mecanismes pels quals són produïts han de conduir de vegades a la seva prevenció i d'altres a desproveir-los de llur eventual perillositat.

Les causes de les reaccions medicamentoses indesitjables. — Són evidentment molt variades. Reproduïm a la Taula I una de les classificacions etiològiques d'entre les moltes que han estat proposades.

TAULA I

Classificació dels efectes indesitjables dels medicaments segons les causes

-
1. Sobredosificació
 2. Efectes colaterals
 3. Efectes secundaris
 4. Idiosincràsia
 5. Sensibilització
 6. Habitució
-

No pretenem d'entrar ara a la discussió dels diferents mecanismes que poden justificar, fins a cert punt almenys, aquesta o qualsevol altra classificació. Ara: sí que vol-

driem remarcar que, de fet, tots aquests grups podrien ésser reduïts en últim terme a dos. En efecte, partint de la base que tot efecte farmacològic —favorable o perjudicial, per al cas és igual— és de fet la resultant d'una interacció entre un medicament o fàrmac que administrem i l'organisme que el rep, i admetent que, fins a cert punt, cal que hi hagi sempre una responsabilitat compartida entre ells dos, podem separar aquells casos en els quals el responsable primari és el medicament, d'aquells altres en què n'és l'organisme. És a dir, ens sembla perfectament raonable d'admetre que els efectes per sobredosificació, els colaterals i els secundaris —estretament lligats a la dosi administrada del medicament i que poden aparèixer a qualsevol individu— són deguts essencialment a l'acció del medicament. En canvi, resulta evident que ni la idiosincràsia, ni la sensibilització, ni l'habitució no depenen de la dosi, i, d'altra banda, hom no les observa pas a tots els individus, sinó precisament en uns grups determinats: en aquests casos la causa principal de l'efecte indesitjable cal cercar-la a l'organisme que reacciona amb una susceptibilitat especial.

Objectiu del present treball. — Tant com l'estudi, experimental i clínic, de les accions i els efectes deguts essencialment als fàrmacs, ens sembla important el coneixement de la reacció de l'organisme

davant els agents farmacològics. De fet aquest coneixement és bàsic per a comprendre les seves possibles desviacions d'allò que hem acordat dir-ne la normalitat. Aquestes desviacions, com acabem de veure, estan de vegades estretament vinculades a la immunologia —és el cas de les reaccions per sensibilització, de mecanisme al·lèrgic— i d'altres, molt relacionades amb la psiquiatria —com succeeix amb els problemes de l'habitució que hom veu aparèixer, de preferència, en individus amb un psiquisme pertorbat.

Deixant a posta de banda aquests dos aspectes, interessantíssims, de les reaccions medicamentoses indesitjables imputables en gran part a l'organisme que rep el medicament, ens volem circumscriure en aquest treball a l'estudi dels processos metabòlics orgànics relacionats amb les accions farmacològiques, fent especial èmfasi en aquelles alteracions que poden determinar l'aparició d'efectes imprevistos o fins i tot paradoxals. Veurem d'aquesta manera com la "idiosincràsia" —és a dir, segons el diccionari Corachan, "aquella disposició particular en virtut de la qual cada individu sent d'una manera pròpia les influències dels diversos agents que impressionen els seus òrgans"— determinant d'una peculiar reaccionabilitat, ha deixat d'ésser quelcom màgic i difícilment explicable per a convertir-se en una alteració enzimàtica o en la simple variació

d'un camí metabòlic. Per això cal que el treball sigui iniciat per l'estudi del metabolisme dels fàrmacs a l'interior de l'organisme, per tal de poder exposar després, amb un plantejament original, quines són les causes que en pertorbar aquelles transformacions o altres aspectes del metabolisme orgànic poden determinar l'aparició d'efectes peculiars en administrar una determinada medicació.

II. EL METABOLISME DELS MEDICAMENTS A L'ORGANISME

A l'interior de l'organisme molts medicaments són sotmesos a determinades transformacions metabòliques, mentre d'altres en són eliminats sense haver sofert cap transformació. Tenint en compte que en molts d'aquells processos els productes actius són transformats en derivats inactius, hom els havia designat amb el terme genèric de "mecanisme o reaccions de detoxicació". Però són nombrosos els autors moderns que creuen poc encertada aquesta designació des del moment que hom ha pogut comprovar que, en determinats casos, els productes resultants del procés metabòlic són tan actius —o més— com els medicaments administrats. Seguint aquesta línia, Dallemagne i Reusse proposen el terme "bio-transformació", i Bousquet prefeix simplement el de "metabolisme dels fàrmacs" per a designar

aquest conjunt de transformacions metabòliques.

Característiques generals. — De fet aquestes transformacions metabòliques, com assenyala Brodie (1964), queden reduïdes a un nombre relativament escàs de processos tots els quals condueixen a la conversió del medicament administrat en una substància polar, amb la finalitat que pugui ésser fàcilment eliminada pel ronyó. Aquest procés de "polarització" tendeix a facilitar el pas del producte des del filtrat glomerular a l'orina eliminada pel tub col·lector sense que pugui ésser reabsorbit a nivell del túbul. Gràficament, el mateix autor resumeix el mecanisme general de metabolització dels fàrmacs dient que consisteix a "posar un mànec" a les molècules per tal que puguin ésser després conjugades, és a dir, unides a radicals que les solubilitzen i en faciliten l'eliminació urinària.

A partir dels treballs d'Axelrod hom sap que la major part d'aquestes transformacions metabòliques s'esdevenen als microsomes de les cèl·lules hepàtiques. Així, per exemple, ha estat demostrat al fetge de conill que, en fraccionar-lo en nuclis, microsomes, mitocòndries i fracció soluble, és precisament la fracció microsòmica —és a dir, el reticle endoplàsmic— la que és capaç de metabolitzar l'amfetamina amb producció de fenilacetona i amoníac. No obstant això, aquesta transformació s'esdevé molt a

poc a poc i per tal d'accelerar-la cal afegir-hi bé la fracció soluble —que conté glucosa-6-fosfat i glucosa-6-fosfat deshidrogenasa que constitueixen un sistema generador de NADPH₂ (fosfat de nicotina-adenin-dinucleòtid, anomenat fins no fa gaire trifosfopiridin-nucleòtid TPNH)— o bé NADPH₂ exogen, directament.

Són poques les transformacions metabòliques que tenen una localització extrahepàtica. No obstant això, els esters són hidrolitzats al plasma, la nitroreducció ha estat comprovada al ronyó, al cor, al pulmó i al cervell, i la conjugació amb àcid glucurònic es pot produir a l'escorça del ronyó i al tub digestiu de diferents espècies.

És curiós que els sistemes enzimàtics reguladors de les transformacions metabòliques dels medicaments no tinguin res a veure amb els que dirigeixen el metabolisme dels compostos propis de l'organisme. Els sistemes enzimàtics localitzats als microsomes, als quals ens referim, actuen exclusivament sobre substractes exògens i, des d'un punt de vista filogenètic. Les espècies aquàtiques estan completament desproveïdes de qualsevol capacitat de metabolització dels fàrmacs, cosa que no és tan estranya quan considerem que disposen, en canvi, de mecanismes excretoris que permeten una ràpida eliminació del producte inalterat.

Reaccions metabòliques. — Fetes aquestes consideracions generals

referents especialment als enzims determinants de les transformacions metabòliques, cal ara esbrinar en què consisteixen aquestes últimes. De fet hi ha un nombre reduït de reaccions metabòliques que hi intervinguin. Seguint Bousquet, podem classificar-les en oxidacions, reduccions, conjugacions, hidròlisis i reaccions d'intercanvi.

Oxidacions: Les reaccions oxidatives, les més freqüents segons Kemberle, poden ocórrer en una ampla varietat de compostos (Taula II). Així es poden produir a nivell de la *cadena lateral* com succeeix en certs derivats de l'àcid barbitúric (pentobarbital, tiopental), bé al carboni terminal, amb formació d'un àcid, bé en el penúltim, en el qual cas es forma un alcohol. També és freqüent la *hidroxilació de cicles aromàtics* (cas de l'acetanilida o de l'àcid salicílic, entre d'altres). Una tercera eventualitat és el desdoblament d'èters o *O-desalquilació*, mecanisme per mitjà del qual la p-etoxi-acetanilida o fenacetina és transformada en aldehid acètic i N-acetil-p-aminofenol, i la codeïna és convertida en morfina. Un mecanisme semblant és el de la *N-desalquilació*, per la qual són separats els grups metil, etil o butil units a un àtom de nitrogen. Exemples de N-desalquilació ho són la transformació de la dimetilaminoantipirina (aminopirina o "piramidón") en aminoantipirina i dues molècules d'aldehid fòrmic, i les modificacions sofertes per molts

TAULA II

Reaccions d'oxidació i reducció en el metabolisme dels medicaments

OXIDACIONS

- a) Oxidació cadena lateral
- $$\text{R-CH}_2\text{-CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{-CH}_3$$
- $$\text{R-CH}_2\text{-CH}_3 \longrightarrow \text{R-CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{H}_2 \longrightarrow \text{R-CH}_2\text{-COOH}$$
- b) Hidroxilació cicles
- $$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5 \longrightarrow \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$$
- c) O-desalquilació
- $$\text{R-O-CH}_3 \longrightarrow \text{R-OH} + \text{HCOH}$$
- d) N-desalquilació
- $$\text{R-NH-CH}_3 \longrightarrow \text{R-NH}_2 + \text{HCOH}$$
- e) Desaminació oxidativa
- $$\text{R-CH-CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{-CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-CH}_3 + \text{NH}_3$$
- f) Formació sulfòxids
- $$\text{R-S-CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{-CH}_3$$

REDUCCIONS

- a) Nitro reducció
- $$\text{R-NO}_2 \longrightarrow \text{R-NH}_2$$
- b) Azo reducció
- $$\text{R-N=N-R}' \longrightarrow \text{R-NH}_2 + \text{R}'\text{-NH}_2$$
- c) Deshalogenació reductora
- $$\text{R}-\underset{\text{Br}}{\text{C}}\text{H}_2 \longrightarrow \text{R-CH}_3 + \text{Br}$$

TAULA III

Reaccions de conjugació i d'hidrolisi en el metabolisme dels medicaments

CONJUGACIONS

- a) amb àcid glucurònic
- $$\text{R-OH} + \text{UDPGA} \longrightarrow \text{RO-glucuronat}$$
- b) amb àcid sulfúric
- $$\text{R-OH} + \text{PAPS} \longrightarrow \text{RO-SO}_2\text{OH}$$
- c) amb un aminoàcid
- $$\text{R-COOH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH} \longrightarrow \text{R-CO-NH-CH}_2\text{-COOH}$$
- d) amb àcid acètic
- $$\text{R-NH}_2 + \text{Acetil-CoA} \longrightarrow \text{R-NH-CO-CH}_3$$

HIDROLISIS

- a) d'esters
- $$\text{R-CO-O-R}' \longrightarrow \text{R-COOH} + \text{R}'\text{OH}$$
- b) d'amides
- $$\text{R-CO-NH}_2 \longrightarrow \text{R-COOH} + \text{NH}_3$$

d'altres compostos amb radicals al·quílics: metilamfetamina, petidina, mepacrina, diacetilmorfina o heroïna, metadona, codeïna, morfina, etc. Dintre el capítol de les oxidacions té una especial importància el procés de la *desaminació oxidativa* regulada per diferents enzims específics. Així la monoaminooxidasa (MAO) desamina la feniletilamina, la tiramina, la dopamina, la normetanefrina i la 5-hidroxitriptamina; les amines substituïdes en posició alfa-metil (per exemple, l'amfetamina i l'efedrina) són desaminades per un altre enzim dels microsomes; i la histamina experimenta el mateix procés de desaminació per l'actuació d'un tercer enzim, una diaminoxidasa. Finalment, un darrer mecanisme oxidatiu és el de la *formació de sulfòxids* tal com succeeix, per exemple, en els derivats de la fenotiazina (clorpromazina i anàlegs).

Reduccions: Davant certes configuracions moleculars no susceptibles a l'oxidació, la reducció sembla ésser l'única ruta metabòlica possible. L'organisme disposa en aquest cas de diverses vies catalitzades per enzims diferents (Taula II). Una d'elles és l'anomenada *nitroreducció*, és a dir, la substitució del grup $-\text{NO}_2$ pel $-\text{NH}_2$, procés experimentat, per exemple, pel cloramfenicol sota l'acció d'una nitroreductasa hepàtica present a la fracció soluble i als microsomes, i activa sobretot en medi anaeròbic.

Una altra via és la de l'*azoreducció* que desdobra els compostos portadors d'un grup azo ($-\text{N}=\text{N}-$), com per exemple la sulfacrisoidina ("prontosil") transformada a l'interior de l'organisme en sulfanilamida i triaminobenzé. La *substitució per un H d'un halogen* unit a un àtom de carboni és un altre exemple de reducció; així ocorre amb el carbronal, que és transformat en 2-etilbutilurea (Williams).

Conjugacions: Aquest és un pas fonamental en les transformacions metabòliques dels compostos estranys a l'organisme. Moltes de les reaccions que acabem d'esmentar no són més que passos previs destinats a permetre la unió de la molècula forastera a un compost orgànic que la solubilitza, és a dir que, com hem dit abans, la "polaritza". D'altres vegades, però, l'objectiu de la conjugació és d'amagar el grup actiu del producte (Dutton).

Els radicals de què es val l'organisme per a això són variats (Taula III). Tenim en primer lloc l'àcid glucurònic: el procés de *glucuroconjugació* té lloc a nivell dels hidroxils de gairebé tots els compostos alifàtics exceptuant els hidrats de carboni i les hidroxilamines, amb formació d'un éter estable, o bé als grups carboxílics dels compostos aromàtics, amb formació d'un éster hidrolitzable en medi alcalí. Per un procediment semblant també es poden formar N-glucuronats i tioglucuronats (Taula IV).

Entre els molts medicaments sotmesos a l'interior de l'organisme a un procés de glucuroconjugació citarem l'àcid benzoic, els aminofenols, la morfina, l'àcid p-aminobenzoic, la codeïna, el meprobramat, la tiroxina, la neomicina, la penicil·lina, la novobiocina, el sulfafurazol, l'àcid salicílic, la piridoxina i molts esteroides.

El mecanisme íntim de la glucuroconjugació, avui perfectament aclarit, requereix una prèvia i complexa "activació" de l'àcid glucurònic que cal que sigui transformat, gràcies a la UDP-glucosa-deshidrogenasa en àcid uridindifosfo-glucurònic (UDPGA). És aleshores imprescindible la presència de l'enzim glucuronil transferasa perquè la fracció d'àcid glucurònic d'aquesta molècula complexa pugui ésser copulada a la molècula metabolitzada (Taula IV). En aquest cas cal esmentar que aquesta mateixa transferasa és l'encarregada de catalitzar la conjugació de substractes naturals tals com les hormones esteroïdals i la bilirubina.

Un procés molt semblant és el de la *sulfoconjugació*, és a dir, la copulació amb una molècula d'àcid sulfúric. La sulfoconjugació és freqüent als grups hidroxils fenòlics i, en general, als mateixos compostos susceptibles d'experimentar una glucuroconjugació que ja han estat esmentats. Sembla, amb tot, que la sulfoconjugació és un procés més limitat.

També en aquest cas cal una prèvia activació del sulfat. En presència d'ATP una molècula de sulfat és convertida en una de fosfoadenosin-fosfo-sulfat (PAPS), a partir del qual, i sota la influència d'una sulfatiltransferasa, el sulfat és transferit a l'acceptor.

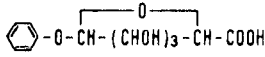
Certs *aminoàcids* són també utilitzats per l'organisme per tal de formar, junt amb compostos estranys, productes fàcilment eliminables. Destaca entre ells la glicocola que s'uneix amb freqüència amb grups carboxílics nuclears fixats a anells benzènics, naftalènics, tiofènics, furànics o piridínics, o bé amb derivats portadors de carboxils separats del cicle aromàtic per un vinil. Exemple típic n'és la formació d'àcid hipúric a partir de l'àcid benzoic, o la d'àcid nicotínuric a partir del nicotínic.

Hi ha també en aquests casos un procés d'activació prèvia. Però ací no és pas la glicocola la que cal que sigui activada, sinó el compost que serà conjugat: formació, per exemple, d'un complex coenzim A-àcid benzoic amb el qual es lligarà la glicocola. Aquesta última reacció serà, com de costum, catalitzada per un enzim específic, en aquest cas la glicil-N-acilasa que ha estat isolada a partir de les mitocòndries del fetge de bou. A l'home i al simi de vegades la conjugació es fa amb glutamina, i d'altres aminoàcids han estat identificats en processos similars en d'altres espècies animals: a les aus l'ornitina

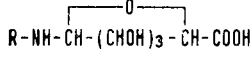
TAULA IV

Mecanisme de la Conjugació amb àcid glucurònic

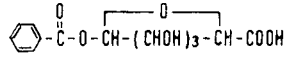
a) Tipus de conjugacions amb l'àcid glucurònic



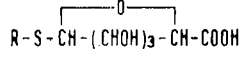
Eter



N-glucuronat

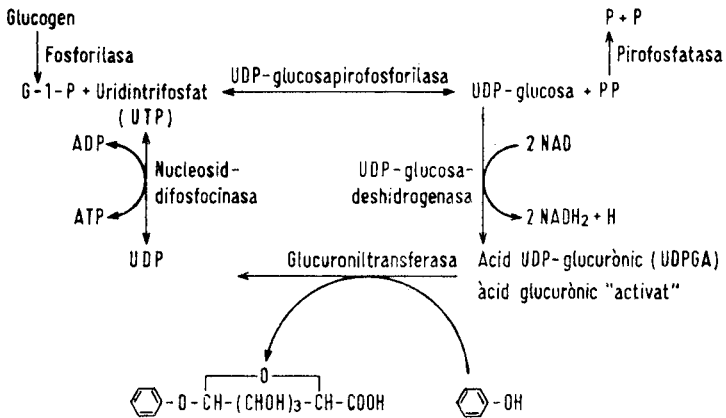


Ester



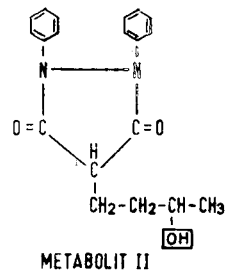
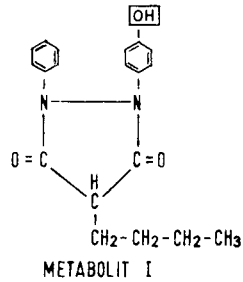
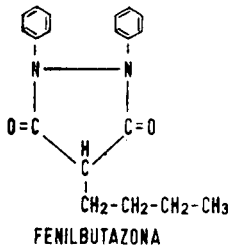
Tioglucuronat

b) Esquema de l'activació



TAULA V

METABOLITS DE LA FENILBUTAZONA



substitueix la glicina, i a les aranyes hom hi ha demostrat la intervenció de l'àcid glutàmic i de l'arginina.

La conjugació amb àcid acètic és així mateix d'una gran importància. Aquest procés d'*acetilació* intervé, com tindrem ocasió de veure, en el metabolisme de medicaments tan importants com són, entre d'altres, les sulfamides i la isoniazida. També hi ha, en aquest cas, una activació prèvia del grup acetil que és combinat amb el coenzim A. Precisament l'estudi d'aquesta reacció conduí al descobriment del coenzim A i de l'àcid acètic activat (Lipman, Lynen i col·laboradors). La transferència de l'acetil activat des del coenzim A a la molècula de sulfamida —o del medicament que sigui— és catalitzada per l'enzim aril-amino-acetilasa.

Hidròlisis: Com acabem de veure, molts productes són copulats amb diversos radicals per obtenir-ne d'altres de més solubles. De vegades, però, l'organisme recorre a un procés invers per tal d'arribar a la mateixa finalitat. En efecte, un nombre considerable de medicaments que estructuralment són esters o amides són sotmesos a un procés d'hidròlisi (Taula III). Així succeeix amb molts derivats acetilats: acetilcolina, àcid acetilsalicílic, diacetilmorfina (heroïna), acetanilida. Fa temps que hom coneix també la reacció de desdoblament de la procaïna a l'organisme en

àcid p-aminobenzoic i dietilaminoetanol (Thieulin).

El desdoblament hidrolític dels *esters* és regit per les esterases que hi ha amb abundància al plasma i als teixits (especialment fetge). Al primer hi ha una colinesterasa inespecífica coneguda generalment amb el nom de pseudocolinesterasa, l'activitat de la qual varia molt a les diferents espècies animals. És per això que medicaments com l'etilbiscumacetat ("tromexán"), l'atropina i l'homatropina són molt menys tòxics al conill que a l'home, ja que en aquell són hidrolitzats molt més de pressa. El cas del conill és, això no obstant, una excepció: l'activitat hidrolítica del plasma humà sembla ésser molt més elevada que la dels altres plasmes animals. Aquesta capacitat hidrolítica ha permès, d'altra banda, la introducció de certs medicaments: l'esterificació del cloramfenicol amb l'àcid succínic dona lloc a un ester que pot ésser administrat per via intravenosa gràcies a la seva solubilitat, cosa que resultaria totalment impossible amb l'antibiòtic lliure que és totalment insoluble.

Les *amides* són hidrolitzades més lentament que els esters, i no al plasma, sinó al fetge. És per això que la procaïnamida té uns efectes de més durada que els de la procaïna, i que, segons sembla, la salicilamida supera en el mateix aspecte els salicilats (Taula III).

Reaccions d'intercanvi: Dintre

aquest apartat trobem reaccions més complexes com són, per exemple, la *substitució d'àtoms de sofre per d'altres d'oxigen* que té lloc en els tiobarbitúrics que són transformats en llurs corresponents anàlegs oxigenats, al mateix temps que són oxidats a llur cadena lateral. De manera paral·lela el tiouracil és metabolitzat a uracil i l'insecticida paratió a paraoxó. Totes aquestes transformacions són governades per un sistema enzimàtic hepàtic que requereix la presència de NAD, oxigen, nicotinamida i magnesi.

L'*intercanvi de grups metílics* té també una certa importància en el metabolisme dels medicaments. Els processos de transmetilació i desmetilació foren estudiats per Best i col. quan feren les investigacions sobre els agents lipotòpics i antilipotòpics. Aquests treballs demostraren que entre els principals donadors de metils figuren la metionina, la colina, la betaïna i la cafeïna entre d'altres. Entre els compostos estranys a l'organisme que són metilats hi ha l'àcid nicotínic, els fenols, els arsenicals, el seleni i el tellur. L'olor de cebes que fa l'alè dels malalts tractats amb neo-arsfenamina és degut a la formació de dimetilarsina. També, en tots aquests casos, cal que el radical metílic sigui prèviament activat amb formació d'adenosilmetionina, compost a partir del qual, i per l'acció d'uns enzims anomenats metiltransferases, els grups

metílics són transferits a les substàncies a metabolitzar.

Com acabem de veure, les vies metabòliques a través de les quals són transformats els medicaments a l'interior de l'organisme són en principi limitades. Ara: tal com ja hem assenyalat, són molts els fàrmacs que poden ésser sotmesos, de manera simultània o successiva, a més d'un dels processos esmentats. De vegades aquesta multiplicitat és deguda al fet que a la molècula a transformar hi ha diferents punts reaccionals. El PAS, per exemple, té un radical —NH_2 que pot ésser acetilat, un grup —COOH fàcilment copulable amb glicina i un —OH que, bé que amb no tanta freqüència, pot experimentar també processos de conjugació. D'altres compostos amb un sol punt reaccional poden ésser lligats o copulats de manera diversa: el fenol pot ésser copulat amb àcid glucurònic o amb àcid sulfúric; el benzol, amb àcid glucurònic o amb glicina, etc. Finalment, hi ha molècules que poden experimentar transformacions metabòliques completament diferents en un lloc o altre de llur estructura. Així, per posar un exemple corrent i ben conegut, l'àcid salicílic és transformat en part en àcid salicílic (per conjugació del grup carboxílic amb glicina), en part en el glucuronat corresponent (per copulació bé al grup carboxílic, bé a l'hidroxil fenòlic), i en part en productes d'oxidació el prototipus dels

quals és l'àcid gentísic (àcid 2,5-dihidroxibenzoic). Un altre exemple d'aquesta diversitat ens el dona la clorpromazina, de la qual han estat identificats no menys de vint-i-quatre metabolits diferents (Goldenberg i Fishman). En aquests casos de possibilitats diverses de transformació metabòlica, pot succeir que el bloqueig —per qualsevol circumstància— d'una de les vies metabòliques originari, indirectament, un augment de la producció de metabolits formats pels altres camins. En el cas del metabolisme dels medicaments cal tenir, doncs, sempre present aquest concepte dinàmic de la bioquímica que ens explica com, d'acord amb les circumstàncies de l'organisme, un fàrmac determinat pot ésser metabolitzat amb més o menys facilitat i pot ésser transformat en proporció variable en un o altre dels seus metabolits possibles.

Els metabolits resultants. — Tal com hem assenyalat oportunament, tota aquesta colla de transformacions metabòliques no impliquen que el compost o compostos resultants tinguin menys activitat o toxicitat que el producte original. Al contrari, algunes vegades es produeix una veritable "bio-activació" (Ariens), i per això no és estrany que el concepte de "metabolit actiu" s'hagi anat estenent durant els darrers anys a causa dels estudis efectuats per diferents investigadors i, potser en primer lloc, pels de Brodie (1956) i la seva escola.

L'estudi detallat d'aquest problema ens apartaria massa del nostre objectiu. Però creiem, de tota manera, convenient de posar alguns exemples de manera molt resumida, bé que només sigui per demostrar com l'estudi d'una qüestió que de bell antuvi sembla eminentment teòrica, ha conduït a l'obtenció de resultats pràctics en forma de la introducció de nous compostos a la Terapèutica.

Ja ens hem referit a l'àcid gentísic, metabolit de l'àcid salicílic utilitzat com a antireumàtic. Els treballs de Brodie i Axelrod conduïren a la demostració que l'acetofenetidina o fenacetina és transformada en *N-acetil-p-aminofenol*, compost que s'ha obert camí entre els antitèrmics-analgèsics. Els derivats arsenicals pentavalents són reduïts a l'interior de l'organisme, mentre que els trivalents són oxidats. Ambdós processos, però, condueixen al mateix lloc: a la formació d'*arsenòxid*, compost actiu que fou també introduït com a medicament. Un dels exemples més coneguts i més útils fou, evidentment, el de les sulfamides: Trefouel i col. demostraren l'any 1935 que la sulfamidocrisoidina ("prontosil"), que acabava d'ésser introduïda per Domagk, i que resultava inactiva in vitro, era convertida in vivo, per azorreducció, en *sulfanilàmida*, veritable agent antibacterià actiu. Ens hem referit ja abans a la transformació a l'interior de l'organisme de l'insecticida paratió en

el seu derivat oxigenat *paraoxó*. En el terreny dels antipalúdics, l'any 1948 Hawk i Perry demostraren que, si bé el proguanil era inactiu davant els Plasmodia en cultius de teixits, el sèrum dels animals tractats amb el mateix compost resultava, en canvi, molt actiu. Els estudis de Carrington i col·laboradors demostraren posteriorment que la cadena biguadínica del proguanil és metabolitzada amb formació d'un anell de dihidrotriazina, estructura extraordinàriament semblant a la d'un altre antipalúdic, la *pirimetamina*, introduïda posteriorment. En un altre terreny, l'estudi del metabolisme del relaxador muscular zoxazolamina conduí Conney i Burns (1960) a la demostració de la seva transformació en *clorzoxazona*, compost dotat també d'una gran activitat i amb menys accions indesitjables que el primer. Un altre estudi particularment interessant fou el portat a terme per Sulser i Gillette amb la imipramina, en demostrar que aquest compost exercia una acció sedant gràcies a la seva transformació en *desmetilimipramina* (DMI), producte, aquest últim, molt actiu com a antagonista de la depressió primària a la clínica, i dels efectes de la síndrome reserpínica tant a la clínica com a l'animal d'experimentació. Per cloure aquesta enumeració de metabolits actius identificats fins ara —i sense que amb això pretenguem, ni de bon tros, que sigui completa—,

citarem els estudis, esdevinguts ja clàssics, efectuats per Burns i col·laboradors amb els metabolits de la fenilbutazona. L'anomenat per aquests autors *Metabolit I* (Taula V) és un derivat hidroxifenílic molt actiu també com a antiflogístic, mentre que el *Metabolit II* (hidroxilat a la cadena butílica) no és antiflogístic però sí, en canvi, uricosúric, i ens explica el perquè de les propietats uricosúriques de la fenilbutazona. Arran d'aquest descobriment va quedar demostrat que les modificacions de la referida cadena butílica, bé que més aviat fan que disminueixin les propietats anti-reumàtiques, incrementen, en canvi, les uricosúriques, cosa que permeté la síntesi de compostos molt interessants des d'aquest punt de vista.

En un temps relativament curt ha quedat, doncs, perfectament establert el concepte de metabolit actiu. Aquest augment de l'activitat comporta moltes vegades un augment de la toxicitat: és per això que hom pot parlar també de "síntesi letal" (Peters) o de "síntesi tòxica" (Williams). En tenim un exemple en la formació de compostos letals a partir del fluoracetat sòdic, compost inactiu que és incorporat al cicle dels àcids tricarbòxics amb formació d'àcid fluorocítric. Pel seu cantó Magee i Lee, estudiant diversos tòxics com el tetraclorur de carbó i la tioacetamida, així com una sèrie de derivats de la nitrosamina, han demos-

trat que poden ésser transformats en agents alquilants, bé al mateix fetge, bé a d'altres punts de l'organisme, cosa que condueix a la producció de lesions cel·lulars irreversibles.

És ben cert, com ha remarcat no fa gaire Duncan, que canvis aparentment ben petits a l'estructura química d'un producte determinat poden ésser la causa d'unes grans diferències en el seu comportament a l'interior de l'organisme, en la via metabòlica per on és atacat, i, en definitiva, en la seva acció farmacològica. No és d'estranyar, doncs, que les transformacions metabòliques normals que, com acabem de veure, moltes vegades produeixen profundes modificacions estructurals, converteixin productes *per se* poc actius en d'altres que originen uns efectes molt remarcables. És ben fàcilment explicable, doncs, que una pertorbació, per petita que sigui, dels sistemes enzimàtics o de les circumstàncies que governen la transformació metabòlica d'un producte tingui com a conseqüència la producció de derivats d'accions ben diferents, o la no producció dels metabolits als quals normalment hom deu l'acció del compost administrat. Quan els metabolits són diferents, els efectes farmacològics poden ésser-ho també i, de vegades, poden resultar totalment inesperats, apartant-se d'allò que considerem "normal". I, com veurem seguidament, són moltes les causes que poden originar aquestes ano-

malies en la transformació metabòlica dels medicaments.

III. LES ALTERACIONS DEL METABOLISME COM A BASE DE LA IDIOSINCRÀSIA

Són molt nombrosos els factors que poden modificar, de manera més o menys notable, el curs de les transformacions metabòliques a què és sotmès un medicament a l'interior de l'organisme, apartant-lo o desviant-lo del que considerem "normal" pel fet d'ésser el que és seguit la majoria de les vegades. Però, a més a més, en altres ocasions, bé que el camí metabòlic estigui poc o no gens desviat d'aquesta "normalitat", un defecte enzimàtic o un trastorn d'una cadena reaccional de l'organisme fan que la interacció entre fàrmac o metabolit actiu, per un cantó, i el receptor corresponent, per l'altre, tinguin unes característiques ben diferents de les que es donen en la generalitat dels casos. Tant l'una eventualitat com l'altra poden ésser la causa d'una resposta anormal, de vegades imprevisible i encara, en ocasions, paradoxal.

Els factors d'ordre metabòlic capaços de modificar la resposta de l'organisme als medicaments poden ésser classificats en tres grans grups: factors fisiològics, factors farmacològics i factors patològics.

A. Factors fisiològics

Hi ha tot una sèrie de circumstàncies que no podem considerar

anormals ni accidentals i poden modificar, de vegades de manera molt remarcable, la resposta als medicaments. Ens referim, és clar, als fets filogenètics, ontogenètics o ambientals que ocupen també un lloc molt destacat entre les causes capaces de modificar el funcionalisme de l'organisme o la seva resposta a un agent nociu: espècie, raça, sexe, edat, alimentació, etc. Val la pena de considerar-los separadament.

Espècie. — Ja hem fet notar, al capítol anterior, les grans diferències que de vegades hi ha en la manera com és metabolitzat un medicament per una o una altra espècie animal. No és gens d'estranyar, doncs, que, de manera paral·lela, hi hagi una gran variabilitat de respostes a un determinat agent farmacològic segons quina sigui l'espècie en la qual l'assagem. De fet això és la base, com fa notar Albert, de la "toxicitat selectiva", principi fonamental, per exemple, de tota quimioteràpia.

Totes aquestes diferències són degudes fonamentalment al fet que la distribució dels sistemes enzimà-

tics a les diverses espècies animals és sorprenentment variada (Brodie). Partint d'aquesta base, cal reconèixer que és una qüestió de pura sort descobrir l'eventual eficàcia medicamentosa d'un nou compost gràcies a la seva experimentació als animals de laboratori. Les diferències d'acció entre unes espècies i altres poden ésser, tal com assenyala Williams, *in rate* i *in route*, és a dir, en velocitat de metabolització o bé en el camí seguit per les transformacions metabòliques. En aquest darrer cas ens trobarem davant diferències en els efectes de tipus qualitatiu; quan les diferències són de tipus quantitatiu hi haurà variacions paral·leles bé en la intensitat dels efectes observats, bé en llur durada.

Aquestes diferències tenen una gran importància, no solament teòrica sinó també pràctica, ja que tota la investigació farmacològica actual està basada, almenys en les seves primeres etapes, en la recollida de dades farmacològiques i toxicològiques a partir d'una experimentació feta amb animals que

TAULA VI

Diferències d'espècie en el metabolisme i efectes de l'hexobarbital (segons BRODIE)

Espècie	Activitat enzimàtica Mg/g/h	Vida mitjana min.	Durada efectes min.
Ratoli	598	19	12
Conill	196	60	49
Rata	134	140	90
Gos	36	260	315
Home	—	360	—

moltes vegades reaccionen de manera ben diferent a com després ho farà l'home. Brodie ens en dóna molts exemples: la petidina, que en l'home té una vida mitjana de 4 hores, en el gos ha estat destruïda o eliminada en un 70-90 per 100 al cap d'una hora. La fenilbutazona, amb unes 72 hores de vida mitjana dintre l'organisme humà, ha desaparegut completament al cap de 3 a 6 hores de l'organisme del ratolí, del conill, del gos, del cavall o del conill d'índies. El ratolí metabolitza l'antipirina unes 60 vegades més de pressa que l'home, i unes 20 vegades més l'hexobarbital. Des d'aquest punt de vista és interessant de fer observar com en estudis portats a terme paral·lelament en diverses espècies, ha estat demostrada l'existència d'una estreta relació entre durada dels efectes, vida mitjana biològica del compost i activitat enzimàtica relativa dels respectius microsomes hepàtics isolats (Taula VI).

Hom ha intentat també de relacionar aquestes marcades diferències d'espècie en la metabolització dels medicaments amb altres trets diferencials entre l'una i l'altra. Així ha estat dit que el ritme metabòlic general de cada espècie seria inversament proporcionat a la seva grandària: de fet, tal com acabem d'assenyalar, el ratolí, que té un metabolisme molt més ràpid que l'home, tolera millor, en general, les drogues. Però no hi ha una correlació segura ni constant. La meta-

bolització de la fenilbutazona és igual al cavall i al ratolí, de grandària ben diferent, i, en canvi, és molt més lenta en l'home que en qualsevol de les dues espècies esmentades. L'única cosa que hom pot afirmar, amb una certa seguretat, és que l'home té un ritme metabòlic més lent que la majoria de les espècies animals emprades al laboratori. Tampoc, en aquest cas, els assaigs portats a terme en simis no han donat resultats gaire animadors: hi ha també diferències importants quant al ritme i quant a les vies metabòliques.

Raça. — A tots els nivells de l'escala zoològica hi ha també grans diferències metabòliques entre les soques o les races que constitueixen una mateixa espècie. Si ens limitem als mamífers veiem com, per exemple, els treballs de Quinn i col. han demostrat que la vida mitjana de l'antipirina és amplemment variable en vuit soques diferents de ratolins, oscil·lant els diferents valors obtinguts entre 114 i 282 minuts. Amb l'hexobarbital hom pot trobar variacions de l'ordre del 500 per 100, en la durada dels seus efectes, quan s'assaja en ratolins pertanyents a races diferents, mentre la resposta dels ratolins d'una mateixa raça pura és notablement uniforme (Jay). Un altre exemple pràctic de les diferències de soca, pel que fa referència a l'acció de les drogues, el tenim en els estudis de la toxicitat de la tiourea: la DL 50 d'aquest

compost resultà ésser de 1340 ± 230 mg/kg en rates Norway, de 44 ± 13 mg/kg en rates Harvard i de $4 \pm 0,2$ mg/kg en rates Hopkins (Dieke i Richter). Tots aquests fets experimentals demostren que són especialment els factors genètics —determinants del metabolisme, en definitiva— els que determinen aquesta ampla variabilitat. Així ho han demostrat Sawin i Glick pel que fa referència a la transmissió hereditària de l'atropin-esterasa, enzim que determina que certes races de conills destrueixin molt fàcilment l'atropina per hidròlisi.

Fa temps que hom coneix, dintre l'espècie humana, les diferències en la resposta a determinades drogues segons la raça, bé que cal reconèixer que fins fa ben poc aquests coneixements eren exclusivament empírics. En aquest aspecte Beckman ha avançat el suggeriment que les diferències observades podrien ésser degudes en gran part a la desnutrició crònica de les races de color. La més petita susceptibilitat d'aquestes últimes als irritants cutanis ha estat posada en relleu per Sollman. Però de fet el planejament d'aquesta qüestió sobre bases veritablement científiques comença amb els estudis recents de Kalow, autor canadenc que ha estat un dels creadors d'una nova disciplina científica: la farmacogenètica.

D'acord amb l'excellent estudi efectuat per aquest autor, creiem que hom pot establir una distinció

entre les diferències de resposta racial determinades per un sol gen i les que probablement són originades per la interacció de molts d'ells. En el primer cas la presència o absència d'un determinat gen condiciona la presència (normal) o la manca (anormal) d'un determinat sistema enzimàtic. Des d'aquest punt de vista, doncs, les diferències que hi pugui haver entre les diverses races són la conseqüència de la variable freqüència relativa del gen a cada una d'elles. Exemples d'aquests tipus de diferència els tenim en la més freqüent hipersensibilitat a la primaquina entre els negres i a la variable freqüència d'inactivadors lents de la isoniazida segons la raça que considerem. Però aquests fenòmens deguts a la manca d'un sol i determinat sistema enzimàtic seran considerats entre els factors patològics determinants d'una alteració metabòlica relacionada amb una resposta anòmala a una medicació o a un grup de substàncies

Ens interessan ara, en canvi, les diferències de sensibilitat racial que són degudes, probablement, a la interacció d'una pluralitat de factors genètics. Aquestes diferències són d'una natura diferent i poden ésser comparades, per exemple, amb les diferències de pes o de talla observables entre dos grups diferents de població.

Una de les més ben conegudes d'aquestes diferències racials és la que fa referència a la resposta de

la pupilla a l'acció dels midriàtics. Ja l'any 1929 Chen i Poth observaren que els simpaticomimètics exercien una intensa acció midriàtica en els ulls dels europeus, un efecte més moderat en els dels xinesos, i uns efectes molt petits en els dels negres. Ben posteriorment, Scott (1945) i Venable (1952), en tractar pacients negres observaren que l'atropina els produïa un efecte midriàtic molt lleuger, i paral·lelament Angenent i Koelle afirmaren que els simpaticomimètics exercien un efecte midriàtic molt més petit en els conills foscos que no en els blancs. Sembla, doncs, que hi hagi una relació inversa entre intensitat de l'acció midriàtica i color de l'ull, i com que aquesta última característica està sotmesa a una regulació genètica i no ambiental, és evident que l'efecte farmacològic depèn de l'herència. De tota manera, el ja esmentat Venable donà una simple explicació mecànica per a aclarir aquestes diferències: la quantitat de pigment present en un iris fosc reduiria la mobilitat del múscul de l'iris. Hi ha, però, d'altres explicacions possibles del fenomen, ja que, de fet, el diferent contingut en pigment és el reflex d'una diferent dotació bioquímica. Des d'aquest punt de vista cal remarcar que Angenent i Koelle trobaren que els iris de colors diferents contenien activitats també diferents en dopa oxidada i, si bé hom no pot relacionar directament la presència d'aquest

enzim amb la resposta farmacològica als midriàtics, cal esmentar que el substrate de l'enzim de referència, és a dir la dopa o dihidroxifenilalanina, és un precursor tant del pigment com de la nora-drenalina, substància transmissora del sistema simpàtic que causa la dilatació pupillar de l'ull. En definitiva, trobem ací un primer exemple de com diferències enzimàtiques —i, en definitiva, metabòliques— van estretament lligades a unes claríssimes variacions en el grau de resposta a uns agents medicamentosos determinats.

També han estat descrites altres diferències racials en relació amb la resposta a l'atropina. Molts anestesistes asseguren que cal donar-ne dosis molt més grans als negres que no als blancs per tal de reduir les secrecions, bé que, per ara, ningú no hagi publicat un treball en el qual aquest fenomen sigui estudiat d'una manera objectiva i estadísticament vàlida. Hi ha, en canvi, publicats, l'any 1921, uns treballs de Paskind relatius a l'acció de l'atropina sobre el ritme cardíac, treballs que, gràcies a llur extensió i llur pulcritud, han pogut ésser sotmesos fa poc a una anàlisi estadística per Kalow. En resum, la conseqüència que es pot deduir dels resultats de Paskind és que la injecció d'1 mg de sulfat d'atropina produeix als individus de raça blanca una doble modificació del ritme cardíac consistent en una primera fase de bradicàrdia per

estimulació central, seguida al cap de pocs minuts de taquicàrdia per bloqueig vagal, mentre que en els de raça negra no hi ha descens del ritme inicial i l'increment posterior és, de manera significativa, molt més petit. Aquestes marques diferències quantitatives en les accions centrals i perifèriques de l'atropina fan que, segons Kalow, hom pugui considerar la possibilitat de la seva més ràpida degradació en els negres que no en els blancs.

Sexe. — Des d'un punt de vista experimental han estat observades diferències sexuals, de vegades ben notables, pel que fa referència a la metabolització dels medicaments. Quinn i col·laboradors demostren, per exemple, que l'hexobarbital és metabolitzat per la rata femella a una velocitat quatre vegades més petita que pel mascle. Paral·lelament, la femella resulta molt més sensible que el mascle als efectes hipnòtics del compost. Aquesta sensibilitat pot ésser modificada en un sexe o l'altre mitjançant l'administració de la corresponent hormona antagònica. Cal dir, però, que aquestes diferències, en el cas de l'hexobarbital, són específiques de la rata: no es troben ni al ratolí ni al conill d'índies. Independentment, Incoe i Axelrod trobaren que la capacitat dels microsomes hepàtics de la rata mascle per a conjuguar les drogues amb l'àcid glucurònic és quatre vegades

més gran que la dels de la rata femella. Aquesta relació pot ésser també modificada per l'administració d'hormones sexuals.

En altres casos han estat trobades diferències significatives en la toxicitat experimental dels medicaments. Hurst, a part les ja citades, en recull les següents: l'adrenalina és més tòxica per a la rata mascle que per a la femella; la nicotina té el mateix comportament que el cloroform al ratolí, però, en canvi, la rata femella hi és més susceptible que la rata mascle; finalment, tant la picrotoxina com la sulfanilàmida són més tòxiques per a les rates femelles que per a les de sexe oposat.

Per ara no ha estat establerta, en aquest terreny, una correlació entre els resultats experimentals i les observacions de la clínica humana. En efecte, a les publicacions especialitzades trobem molt poques referències a una eventual diferència, quantitativa o qualitativa, dels efectes produïts per un fàrmac a l'home o a la dona. Hom repeteix, és cert, que la morfina de vegades produeix excitació a la dona i que l'efedrina hi determina, en certes ocasions, l'aparició d'intranquil·litat i d'un tremolor subjectiu a les extremitats (Krantz i Carr). Però no han estat estudiades —o no han estat trobades— diferències metabòliques entre la dona i l'home que estiguin a la base d'una eventual diferència en la resposta. L'única diferència a la qual corrent-

ment hom fa referència és de tipus inespecífic: la presència d'una proporció més gran de teixit adipós —menys actiu des d'un punt de vista metabòlic— al sexe femení fa que, en general, calgui reduir quelcom les dosis de fàrmacs molt potents quan són administrats a una dona, en proporció a la que seria administrada, si es tractava d'un home. Aquesta discreta reducció sol ésser de l'ordre del 25 per 100.

E dat. — Aquest és un factor que en totes les espècies animals, home inclòs, pot tenir una gran transcendència pel que fa referència a diferències metabòliques que condicionen la resposta a una determinada medicació.

Dintre aquest apartat creiem que cal començar per fer una breu referència a l'especial susceptibilitat de l'embrió i, per tant, a la possibilitat de producció de lesions, de vegades greus, com a conseqüència de l'administració de medicaments a la mare. La producció de malformacions per medicaments —és a dir, la teratogènia farmacològica— ha estat posada en relleu recentment per una trista experiència col·lectiva a la qual no creiem que calgui referir-nos. Voldríem només fer unes consideracions de caràcter general per tal de justificar, fins a un cert punt, la inclusió d'aquest tipus d'acció medicamentosa indesitjable dintre la categoria de les produïdes per una alteració metabòlica.

Perquè la lesió embrionària

—moltes vegades la malformació— es produeixi cal, en primer lloc, que l'agent nociu —en aquest cas teratogen— entri en contacte amb els teixits que resultaran lesionats per la seva acció, però cal també que aquests teixits hi siguin susceptibles. La primera d'aquestes circumstàncies està estretament relacionada amb el pas dels medicaments a través de la barrera placentària, tema sobre el qual no ens podem estendre ací (Vegeu, per exemple, Baker, Cohen, Villee, i revisió a Laporte). Ara: pel que fa referència a la sensibilitat dels teixits embrionaris, tots els autors que han estudiat el problema estan d'acord a insistir sobre la importància de la dosi del producte administrat a la mare i del moment que ha entrat en contacte amb l'embrió (Wilson). Tal com ha indicat molt bé Tuchmann-Duplesis, la teratogènia farmacològica té obligadament uns límits molt estrets: la disminució de la toxicitat faria desaparèixer la seva acció teratògena i l'augment originaria lesions embrionàries tan greus que seria impossible la supervivència del fruit de la gestació. Però sobretot és important el moment del contacte de la substància eventualment nociva amb els teixits en plena diferenciació. Aquesta diferenciació depèn en definitiva d'uns mecanismes bioquímics específics per a cada una de les seves fases, i és sobre aquests que actua l'agent nociu. Fins a tal punt és impor-

tant aquesta qüestió, que la classe de malformació produïda és determinada pel fet cronològic i no per la natura específica de l'agent lesionat. Amb referència a aquest problema, diu Giroud: "A partir del moment que es produeixen els fenòmens de gastrulació, és a dir, la formació dels tres fulls i progressivament l'organització de l'embrió, poden ésser determinades les malformacions, el tipus de les quals variarà en funció de la gènesi dels diferents òrgans. Com que el sistema nerviós és el primer a desenvolupar-se, hom comprèn que siguin les malformacions d'aquest sistema les que s'obtenen al començament. Després, de manera progressiva, hom veu d'altres malformacions que afecten els diversos òrgans i les extremitats. Al costat de la relativa "feblesa" tòxica de l'agent teratogen i de la importància del "moment" en què actua és també important de remarcar el fet de les diferències que hi ha d'una espècie a l'altra. La susceptibilitat a la talidomida, per exemple, és molt variable: molt teratògena a l'espècie humana, no ho és pràcticament a la rata, i cal donar-ne dosis relativament elevades per tal que ho esdevingui a la conilla o al ratolí. Per altra banda, quan hom treballa experimentalment amb races definides, és a dir, amb individus d'una mateixa espècie però amb constitucions genètiques diferents, hom constata importants variacions.

Tots aquests arguments demostren palesament, al nostre entendre, que el problema de la toxicitat dels medicaments per l'embrió —i per tant la teratogènia farmacològica— ha d'ésser inclòs entre les reaccions indesitjables degudes a una especial susceptibilitat d'uns mecanismes bioquímics determinats i passatgers, que són els que governen la diferenciació d'uns teixits, d'uns òrgans o d'uns membres en un moment precís.

Més endavant, quan el *fetus* està ja format, la majoria de les lesions que sofreix, a conseqüència d'una medicació administrada a la mare, són de la mateixa natura que les que hom pot veure en ella. Això no vol pas dir que l'especial susceptibilitat d'un organisme que no ha atès ni de molt la seva maduresa no l'exposi a certs perills específics.

Aquesta especial susceptibilitat d'un organisme immadur davant determinats agents externs es posa en relleu també en el *nadó* i molt especialment en el *prematuro*. Fins a tal punt és important aquest aspecte de la susceptibilitat a certes medicacions en aquestes circumstàncies, que Nyhan ha pogut afirmar no fa gaire que l'augment de mortalitat que més aviat hom observa en aquest període crític és degut en part a una defectuosa utilització del nostre arsenal terapèutic.

Les bases bioquímiques d'aquesta susceptibilitat han estat esta-

blertes no fa gaire temps. En efecte, Fouts i Adamson observaren l'any 1959 que moltes de les drogues que eren metabolitzades pels enzims presents als microsomes dels conills adults no ho eren en els dels conillets acabats de néixer. En aquests últims no hi apareix una certa activitat enzimàtica fins que han passat dues setmanes, i només quan n'han transcorregut quatre l'activitat és aproximadament igual a la dels adults. Igual que els conills, les rates i els conills d'índies neixen també sense que siguin capaços de metabolitzar els medicaments més corrents, de manera especial pel que fa referència a l'oxidació de les drogues per part dels microsomes i a la formació de conjugats amb àcid glucurònic o sulfúric. En canvi, els embrions de pollet ja posseeixen els enzims sintetitzats, segurament amb una finalitat teleològica: el pollet menja de tot des del moment que neix, mentre que el mamífer no pren més que llet i, per tant, no li són tan necessaris

els mecanismes de destoxicació en els primers moments de la vida extrauterina.

Les conseqüències d'aquesta manca temporal de dotació enzimàtica són les que hom pot imaginar: la incapacitat d'oxidació de les cadenes laterals fa que l'efecte de l'hexobarbital sigui molt més llarg (vegeu, per exemple, la Taula VII amb resultats obtinguts per Fouts i Hart); l'amfetamina, l'acetanilida i la clorpromazina, entre d'altres, són més tòxiques al nadó que a l'animal adult.

En aquest cas també a l'espècie humana hom comença a tenir dades que demostren l'existència d'una situació similar. En el nadó el problema més greu i més ben estudiat és el del feble poder de glucuronoconjugació de la cèl·lula hepàtica. Com abans hem descrit (Taula IV), l'àcid glucurònic utilitzat per a la conjugació de molts metabolits és format normalment al fetge a partir de la glucosa i a través d'uns complicats passos metabòlics en els

TAULA VII

Durada dels efectes de l'hexobarbital (75 mg/kg/ip) al conill segons l'edat (segons FOUTS i HART)

<i>Edat</i>	<i>Durada del son</i>	<i>Observacions</i>
Menys de 5 dies	Infinit	Tots els animals moren
7 - 10 dies	60 - 90 minuts	Aproximadament DL ₅₀
12 - 16 dies	30 - 45 minuts	Cap mort
21 - 28 dies	10 - 20 minuts	Alguns animals no dormen
Adults	0	Escassos signes de depressió

quals tenen una decisiva intervenció dos enzims: la uridin-difosfoglucosa deshidrogenasa i la glucuronil transferasa. Ara: aquests enzims existeixen en molt petita proporció, o bé manquen per complet en el nadó, i molt especialment en el prematur. Aleshores passa que els fàrmacs no poden ésser conjugats i, per tant, eliminats: el clo-ramfenicol, per exemple, circula per la sang gairebé tot en forma lliure, mentre que a l'adult s'hi troba conjugat en un 90 per 100. Igual s'esdevé amb molts d'altres medicaments, alguns d'ells usats molt sovint en el nadó, esteroides, tiroxina, neomicina, penicil·lina, novobiocina, salicilats, PAS, polivinilpirrolidona, progesterona, isoniazida, etcètera. Especialíssim interès cal concedir al problema de les eventuals accions indesitjables de les sulfamides en el nadó. Aquests compostos, emprats amb tanta freqüència, i especialment d'entre ells el sulfafurazol, en no trobar àcid glucurònic per tal d'ésser conjugats, substitueixen la bilirrubina que circula normalment lligada a una molècula proteica (Fouts i Adamson; Odell). El perill en aquest cas prové del fet que la gran quantitat de bilirrubina que queda lliure com a conseqüència de l'esmentat desplaçament pot originar una icterícia nuclear deguda a la lesió de les cèl·lules del sistema nerviós central produïda pel pigment biliar.

No és aquest l'únic dèficit enzi-

màtic possible i habitual al nadó. Hom ha descrit també una manca de metahemoglobina reductasa com a conseqüència de la qual hi és relativament freqüent l'aparició de metahemoglobinèmia. Tots els medicaments ja coneguts pel fet d'originar de vegades aquesta alteració a l'adult són, doncs, molt perillosos en aquesta època de la vida: els nitrats i la fenacetina en primer terme. Fins i tot han estat descrits casos de metahemoglobinèmia a causa de la utilització de peces d'abric que havien estat desades amb naf-talina durant molt de temps.

Passarem per alt tot el gran problema relatiu a les accions peculiars —favorables o nocives— dels medicaments durant la primera i la segona *infància*. Bé que tots els autors estan d'acord a consignar que el nen té una sensibilitat selectiva davant determinats medicaments, el fet és que les opinions varien a l'hora d'assenyalar quins són els productes veritablement perillosos i, cosa molt pitjor, pràcticament no n'existeixen pel que fa referència a quins són els possibles mecanismes productors de la suposada hipersensibilitat.

Tot reconeixent que les alteracions més notables en la concentració d'enzims tenen lloc durant els primer períodes de la vida, és ben cert que han estat observats alguns canvis en relació amb la *senescència*. Tal com indica Mier, això no obstant, les investigacions relatives als mecanismes de regulació de la

concentració enzimàtica com a funció de l'edat cal que siguin bastides sobre dades relatives als canvis del nombre total i de la proporció de diferents tipus cellulars en un teixit determinat, així com també als canvis en l'activitat enzimàtica de les partícules cellulars i del nombre de partícules per cèl·lules. Per exemple, en un estudi fet amb rates Sprague-Dawley senescents, la concentració de succinoxidasa del fetge disminuïa paral·lelament al nombre de cèl·lules mesurades per la concentració d'àcid desoxiribonucleic (DNA). Ara: com que la concentració de DNA només valora el nombre total de cèl·lules per unitat de pes, aquesta mesura no ens pot indicar adequadament si hi ha canvis veritables de la concentració enzimàtica. Hi ha molts aspectes de la biologia de l'envelliment, en relació especialment amb alteracions metabòliques, que tot just comencen a ésser estudiats. Aquestes alteracions del metabolisme —acaba Meier— condueixen també a desviacions en les respostes farmacològiques, però virtualment aquestes qüestions no han estat investigades fins ara.

Alimentació. — Els eventuais efectes exercits per l'alimentació o per l'estat nutritiu de l'individu sobre la metabolització dels medicaments han estat també estudiats per diversos autors (vegeu Conney i Burns, any 1962; Ariens). Així Dixon i col·laboradors arriben a la conclusió que el dejuni depri-

meix el metabolisme de les drogues al ratolí pel que fa referència a les reaccions oxidatives, però no quant a les vies reductores. Sembla que aquest fet és degut a una pèrdua de la proteïna enzimàtica produïda per la manca d'aliments. D'altres investigacions han posat en relleu que les dietes a base de col donades als animals d'experimentació els incrementen més l'activitat enzimàtica que no les dietes sintètiques, segurament pel fet de contenir aquelles esteroides oxidats i peroxidats. Diversos treballs experimentals, i especialment els portats a terme per Conney i col., han demostrat, d'altra banda, que els cobais deficitaris en àcid ascòrbic són més sensibles a l'acció de certes drogues —entre elles, per exemple, la zoxazolamina— a causa que, en aquelles circumstàncies, disminueix de manera notable l'activitat enzimàtica.

Els processos de conjugació, que tanta importància tenen, com hem vist, en el metabolisme dels medicaments, poden ésser influïts per modificacions a la dieta. Així, la proporció d'àcid benzoic eliminat en forma d'àcid hipúric o bé com a conjugat amb àcid glucurònic varia notablement segons el contingut de la dieta en glicina (Csonka). Els animals sotmesos a dietes pobres en compostos sulfurats tenen dificultats en les biotransformacions dels materials usualment excretats en forma de mercaptans (Bray i col.). Aquestes variacions

en la metabolització produïdes per variacions de la dieta poden, fins i tot, repercutir sobre la intensitat de l'acció farmacològica exercida pels compostos afectats: la injecció de glicina o d'àcid glucurònic disminueix de manera molt marcada la toxicitat de l'àcid salicílic pel gos, en facilitar l'excreció ràpida d'aquest producte en forma d'àcid salicilglucurònic (Ghazal i Wright).

Hi ha, per tant, arguments teòrics i experimentals per a creure que una alimentació peculiar pot repercutir directament sobre la intensitat dels processos de metabolització farmacològica i, com a conseqüència, sobre la intensitat o la durada de l'acció d'un medicament. Val a dir, però, que pel cantó de la clínica no trobem gaires referències a aquest problema que potser encara no ha estat prou estudiat. Ha estat dit, de manera paral·lela als primers exemples experimentals esmentats, que la desnutrició per hipoalimentació produeix un augment de la sensibilitat a medicaments tals com el mercuri, els arsenicals i la morfina (observacions efectuades durant la primera guerra mundial per Zernick i per Rumpel).

B. *Factors farmacològics*

El nombre de persones sotmeses a una medicació continuada durant gairebé tota la vida augmenta de manera constant a mesura que

hom va descobrint nous agents eficaços per a la prevenció i el tractament de les malalties cròniques: hipertensió, diabetis, psicopaties, al·lèrgies, reumatismes, malalties del col·lagen, certes infeccions, etc. Ara: tal com assenyala Laurence, és ben clar que en molts de casos la medicació continuada introdueix determinats perills a la vida de les persones tractades i que, fins i tot, de vegades és pitjor el remei que no la malaltia.

Aquesta és una de les causes, bé que no l'única, que fan que hi hagi actualment tantes persones sotmeses a l'acció de més d'una medicació. I deixant de banda molts dels aspectes generals de les interaccions farmacològiques —en general, i per desgràcia, tan mal conegudes, especialment per part de molts metges que, tal com ja referia el pare Feijoo en ocupar-se d'allò que ell anomenava “la infame práctica”, són considerats els millors precisament perquè són els que més recepten—, cal que ens limitem ara a l'estudi de les reaccions inesperades a una medicació que són la conseqüència directa de l'alteració del seu metabolisme per una altra droga administrada simultàniament.

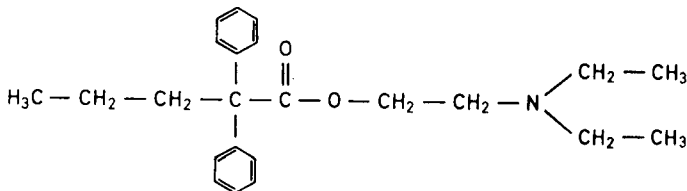
El fet que una determinada medicació pugui influir més o menys sobre les transformacions metabòliques a què són sotmesos altres fàrmacs a l'organisme, és de coneixement relativament recent i cal reconèixer que, malauradament,

no ha entrat encara dintre el coneixement general. I el cert és que ara, gràcies a l'estudi d'aquest nou aspecte de les interaccions medicamentoses, ens comencem a explicar moltes vegades per què una dosi constant d'un determinat medicament deixa tot d'una de produir els efectes de costum o bé, al contrari, es torna molt més activa o fins i tot perillosa en produir efectes totalment inesperats.

Com veurem seguidament, una llarga sèrie de treballs experimentals, i moltes observacions clíniques, han demostrat palesament que hi ha medicaments que poden influir sobre el metabolisme d'altres inhibint-lo i, com a conseqüència, incrementant en general llurs efectes, i, en canvi, n'hi ha d'altres que són capaços d'accelerar les transformacions metabòliques que ja hem estudiat, i d'aquesta manera fan també que els efectes d'altres fàrmacs resultin diferents dels que hom esperava.

Inhibidors enzimàtics. — Entre les substàncies capaces d'inhibir el metabolisme medicamentós, la més estudiada és el dietilaminoetil-difenil-propilacetat, compost conegut amb les sigles SKF 525 A, que bé

que no ha passat a ésser utilitzat terapèuticament, ha estat molt estudiat al laboratori experimental com a prototipus d'interferidor metabòlic (Axelrod i cols.; Fouts i Brodie). Aquesta substància té la propietat de copular-se als enzims hidroxilants, hidrolítics, reductors o conjugadors amb molta més intensitat que qualsevol dels altres fàrmacs coneguts i que són metabolitzats per qualsevol d'aquestes vies (Remmer, 1966). Aquesta inhibició enzimàtica produïda pel SKF 525 A fa que els efectes farmacològics d'una gran quantitat de substàncies siguin molt prolongats quan, prèviament, l'animal que les rep ha estat tractat amb el repetit inhibidor. Així resulta que l'hexobarbital a dosis de 30 mg/kg produeix en el gos un son d'una durada de 90 minuts en condicions normals, però aquests efectes hipnòtics duren 8 hores —donant idèntica dosi d'hexobarbital— quan l'animal ha estat prèviament tractat amb 15 mg/kg de SKF 525 A, i arriben a persistir 20 hores, si la dosi de l'inhibidor administrada ha estat de 50 mg/kg. De manera similar ha estat demostrada una influència semblant sobre el meta-



SKF 525 A

bolisme de l'amidopirina. El pretractament d'un gos amb 50 mg/kg de SKF 525 A fa augmentar molt els nivells plasmàtics d'aminopirina, mentre que els del seu producte de desmetilació, la 4-amino antipirina, són considerablement més petits. També el metabolisme de l'adrenalina és bloquejat per l'acció del mateix inhibidor.

Aquesta propietat inhibidora no és exclusiva del producte al qual ens venim referint. Conney i Burn (1962) a la seva revisió en recullen uns quants d'altres amb una estructura química més o menys similar que, en general, no han tingut tampoc entrada a la Terapèutica corrent. Hi ha, en canvi, d'altres grups de productes utilitzats com a medicaments precisament a causa de llur acció com a inhibidors enzimàtics. Així tenim, en primer lloc, els inhibidors de la colinesterasa, emprats com a agents parasimpaticomimètics indirectes precisament perquè en inhibir l'acció de la colinesterasa natural fan que els efectes de l'acetilcolina siguin molt més marcats. Cal reconèixer, de tota manera, que els efectes produïts per aquests productes (esserina o fisostigmina, prostigmina, piridostigmina, etc.) no són inesperats, i que el metge que els fa servir no serà mai sorprès per l'augment de tonus parasimpàtic que desencadenen. Ben diferent és el cas d'uns altres inhibidors enzimàtics introduïts més recentment i que poden originar efectes insospitats i a pri-

mera vista fins i tot inexplicables. Ens referim als inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO). Bé que d'estructura química variable (uns són derivats hidrazínics com la fenelzina, el catron, la fenoxipropazina o la mebanazina; d'altres hidrazídics com la iproniazida, la nialamida, el tersavid i la isocarboxazida; i un tercer grup són simplement amines, com la tranilcipromina, la pargilina o l'harmina), tots ells són utilitzats com a antidepressors, i hi ha autors que creuen que llurs efectes sobre el psiquisme són una conseqüència directa de llur acció bioquímica. Ara: les investigacions dutes a terme per diversos autors, i en especial les recerques de Loroche i Brodie, han demostrat que els IMAO no solament inhibeixen la monoaminoxidasa, sinó també els altres enzims metabolitzadors de drogues localitzats als microsomes de les cèl·lules hepàtiques. És a dir que en un organisme que està sotmès a la influència d'un IMAO, a més d'una potenciació de la tiramina, la serotonina i altres amines biògenes que, almenys parcialment, són metabolitzades per la MAO, hi resulten també potenciat els efectes de molts d'altres medicaments. Experiències dutes a terme per Brownlee i Williams demostren, per exemple, que els ratolins tractats amb 100 mg/kg de fenelzina, per via intraperitoneal (dosi que per si sola no produeix cap efecte notori), són extraordinàriament suscep-

tibles a l'acció de l'amfetamina o de la petidina, fins a tal punt que en els animals així preparats la DL₅₀ d'aquests dos productes és cinc vegades més petita que en els animals normals.

Aquests fets experimentals han estat descoberts, per desgràcia, com a conseqüència de l'observació clínica d'una sèrie d'accidents, la gènesi dels quals és ara perfectament clara. L'amfetamina i la metilamfetamina, en pacients sotmesos a tractament amb tranilcipromina, poden produir una greu cefalea occipital, crisis de sudoració, palpitations i hipertensió paradoxal que pot arribar a imitar el quadre d'un feocromocitoma o d'una hemorràgia subaracnoïdea, amb tanta similitud que han estat descrits i publicats casos de mort, en aquestes circumstàncies, a causa d'una hemorràgia cerebral. Ens trobem així davant casos d'intolerància a un medicament per sobredosificació relativa: la resposta de l'organisme és exactament la mateixa que si hagués rebut una dosi molt més important del producte incriminat —en aquest cas l'amfetamina— en no ésser aquest metabolitzat i inactivat a la velocitat a què ho és normalment. Una cosa semblant ha succeït amb la petidina. Ja és ben sabut que el perill d'aquest producte —com el de tots els analgèsics centrals d'acció semblant a la morfina— és de produir una paràlisi del centre respiratori. Doncs bé: amb dosis petites

de petidina, normalment ben tolerades, han estat descrits casos de mort per paràlisi respiratòria en malalts que havien estat tractats prèviament amb un inhibidor de la MAO —generalment la tranilcipromina. En tots aquests casos, doncs, és ben clar que l'alteració del normal procés metabòlic que normalment experimenta un medicament a l'organisme és la causa de la resposta indesitjable a les medicacions esmentades.

Més curiós i inesperat resulta que els inhibidors de la MAO puguin provocar reaccions fins a cert punt similars quan els malalts que habitualment els prenen ingereixen aliments normalment innocus. Fins l'any 1963 (vegeu la revisió de Nattoff) no aparegué a la literatura mèdica la primera comunicació relativa a l'observació d'una síndrome clínica peculiar en malalts sotmesos a tractament amb aquests productes. Ben aviat hom va evidenciar que aquesta síndrome era deguda precisament a la ingestió de *formatge*. Els efectes són de natura simpaticomimètica i —a l'igual que els descrits en el cas de l'associació IMAO i amfetamina— poden ésser comparats als paroxismes hipertensius associats als feocromocitomes, i de vegades han abocat a la mort en un quadre d'hemorràgia intracranial. Més recentment, d'altres tipus d'aliments s'han mostrat perillosos des del mateix punt de vista: un hidrolitzat de llevat compost principalment

de pèptids i aminoàcids ("Marmite"), certes varietats de faves i les sardines adobades (Modell).

Tota una llarga sèrie de treballs experimentals han descobert quins eren els constituents d'aquests aliments responsables dels accidents observats. Asatoor, Levi i Milne demostraren la presència de grans quantitats de *tiramina* en certes varietats de formatge (cheddar, camembert, Stilton), precisament aquelles que han produït els accidents descrits. Atès que la tiramina és normalment metabolitzada per la MAO, el bloqueig d'aquest enzim per la tranilcipromina o un altre IMAO prolonga, i fins i tot potencia, l'acció de la tiramina en els malalts (Gillette). Hom ha descobert també la presència de tiramina a la "marmite", bé que en quantitats més moderades. Finalment, Hodge i col. suggereixen que la 3:4-dihidroxifenilalanina (dopa) és el component de les faves capaç d'originar els efectes simpaticomimètics adversos durant el tractament amb l'IMAO. També en aquest cas ha pogut ésser reproduït al laboratori a posteriori el fenomen observat per primera vegada a la clínica: l'administració, per sonda intraduodenal, de tiramina o de formatge no exerceix cap mena d'efecte sobre la pressió arterial o la membrana nictitant del gat anestesiàt; però quan aquestes substàncies són administrades a un animal al qual dues hores abans ha estat admi-

nistrat un IMAO, també per via intraduodenal, hom observa una resposta hipertensora i contraccions de la membrana nictitant, és a dir, un gran augment de l'activitat simpàtica de l'organisme (Natoff, Blackwell i Marley). L'alteració del procés metabòlic a què és sotmès normalment un agent farmacològic —que en aquest cas no ha estat administrat en qualitat de tal, sinó com a component d'un aliment— és indubtablement la causa d'aquests efectes simpaticotònics inesperats.

També, des d'un punt de vista semblant, es poden produir interaccions perilloses entre l'*alcohol* i determinades medicacions. Precisament en una interacció d'aquest tipus està basada la utilització del disulfirami (antabús) al tractament de l'alcoholisme: la metabolització de l'alcohol és interferida a la fase d'acetaldehid en inhibir el disulfirami l'acció de l'acetaldehid-oxidasa. I, com és ben sabut, és precisament l'acumulament de quantitats relativament elevades d'acetaldehid a l'interior de l'organisme la causa de les manifestacions desagradables, i fins i tot greus, que hom observa en els individus que, sota l'acció de l'antabús, ingereixen alguna beguda alcohòlica. Doncs bé: l'experiència clínica ha demostrat —i la posterior investigació ho ha confirmat— que hi ha medicaments capaços d'exercir una acció inhibidora enzimtica pràcticament idèntica a la que fa el disul-

fírami. Entre aquests cal citar les sulfamides hipoglucemiantes i els nitrofurans —i d'entre ells molt especialment la furaltadona. Quan, malalts subjectes a tractament amb qualsevol d'aquests compostos, ingereixen accidentalment alcohol, poden experimentar trastorns ben semblants als descrits en el cas del disulfírami. És molt important, doncs, per tal d'evitar les molèsties, que de vegades són un veritable perill, consecutives a la ingestió de begudes alcohòliques en aquests casos, que el metge estigui degudament advertit d'aquesta circumstància i n'assabenti els malalts sotmesos a tractament amb qualsevol dels fàrmacs esmentats.

Estimuladors enzimàtics. — De vegades s'esdevé el cas invers al que acabem d'estudiar: en lloc d'una inhibició enzimàtica, és una estimulació d'un sistema enzimàtic o d'una via metabòlica la causa d'una resposta també inesperada o anòmala —o bé d'una manca de resposta— a una determinada medicació. La descoberta que el metabolisme dels medicaments pot ésser estimulat per via farmacològica s'inicià quan Richardson i col. descobriren que un poderós carcinogen (el 3'-metil-4-dimetilaminoazobenzè) no produïa hepatomes quan era administrat a la rata junt amb 3-metilcolantrè. Aquest fenomen fou explicat en descobrir que l'últim dels compostos citats feia augmentar l'activitat dels enzims dels microsomes hepàtics que són els

que converteixen el carcinogen en qüestió, i d'altres de semblants, en metabolits innocus. També el benzopirè i, en general, d'altres hidrocarburs policíclics són capaços d'exercir una activitat estimuladora de la transformació metabòlica dels colorants aminoazòics en productes no carcinogenètics (Conney i Burns, 1962).

Poc temps després, i això ens interessa més, observacions semblants foren reproduïdes amb productes utilitzats sovint com a medicaments. Estudis portats a terme per diversos grups d'investigadors i molt especialment els de Remmer (1959) i els de Conney i Burns (1962), demostraren que el tractament de la rata amb una àmplia varietat de fàrmacs (fenobarbital, barbital, fenilbutazona, orfenadrina, clorciclidina, amidopirina) incrementa de manera molt marcada la inactivació no solament de les mateixes drogues, sinó també de moltes d'altres. Així, per exemple, el pretractament amb fenobarbital redueix en un 90 per 100 la durada de la paràlisi provocada per la zoxazolamina, i la clorciclicina escurça la durada dels efectes de l'hexobarbital des de 215 a 17 minuts. Aquesta notable modificació dels efectes farmacològics —conseqüència directa, com ha estat demostrat, de l'augment d'activitat enzimàtica— és ja evident al cap de 24 hores de l'administració del pretractament, bé que calguin uns quants dies perquè el fenomen atenyi la

seva intensitat màxima. En interrompre l'administració del producte inductor, l'activitat enzimàtica torna de mica en mica al seu nivell habitual.

Estudis posteriors han demostrat que aquest fenomen no resta circumscribit a la rata, sinó que pot ésser observat a d'altres espècies animals i a l'home. Per exemple, al cap de set hores d'haver administrat 100 mg/kg de fenilbutazona a un gos, el nivell plasmàtic de la droga és d'uns 110 $\mu\text{g/ml}$. Ara: estudis efectuats per Burns han demostrat que l'administració d'aquesta mateixa dosi de producte, durant cinc dies consecutius, estimula fins a tal punt el sistema enzimàtic inactivador de la fenilbutazona, que el seu nivell plasmàtic, al cap de set hores d'haver-ne administrat la cinquena dosi consecutiva de 100 mg/kg, només és de 15 $\mu\text{g/ml}$. Observacions paral·leles han estat efectuades al gos amb altres productes com són la clorciclicina, la difenilhidramina, la tolbutamida, el fenobarbital i l'hexobarbital (Burns i col.) i al conill amb el fenobarbital i certs insecticides halogenats (Fouts i Hart). A l'espècie humana ha estat demostrat que la fenilbutazona accelera el metabolisme de l'amidopirina i dels cumarínics, el fenobarbital el de la dipirona, i l'heptabarbital el d'alguns cumarínics. Ara hom es pot explicar, doncs, perfectament per què els efectes d'un tractament anticoagulant amb antivitaminas

K poden variar de manera molt remarcable, sobtada i no cal dir perillosa, en un malalt que en un moment determinat —tot i no haver estat modificada la dosi del cumarínic que pren diàriament— li és prescrit un medicament que conté un barbitúric o bé deixa de prendre'l (Raby).

El mecanisme d'aquesta estimulació de l'activitat enzimàtica dels microsomes hepàtics ha estat molt discutit. Una extensa sèrie de recerques molt recents demostrà que aquest fenomen només pot ésser observat in vivo —contràriament a la inhibició enzimàtica produïda pel SKF 525 A, per exemple, que també s'exerceix in vitro— i que tots els productes dotats d'aquestes propietats estimulants són liposolubles. Remmer i Merker han demostrat que, paral·lelament a l'augment d'activitat enzimàtica comprovat per mètodes bioquímics, hom pot observar, per mitjà del microscopi electrònic, un augment notable de les membranes llises que constitueixen el reticle endoplasmic de les cèl·lules hepàtiques, és a dir, d'allò que, en fraccionar subcellularment el fetge, forma els microsomes. L'augment d'activitat enzimàtica és, per tant, consecutiu a un increment d'una estructura ben diferenciada i, en definitiva, a la síntesi de components lipídics i protídics. Remmer (1964) precisa que es tracta d'una fenomen d'inducció enzimàtica típica: concretament, de la síntesi d'un citocrom particular

que exerceix un important paper en els processos d'hidroxilació dels compostos estranys.

En definitiva, la qüestió de les eventuais interaccions medicamentoses és d'una extraordinària complexitat, i l'estudi que hem fet d'un sol dels seus aspectes —les interaccions per interferència metabòlica— ens demostra que tot just comencem a plantejar-nos el problema partint de bases sòlides. Mentrestant, a la pràctica diària, cal exposar-se moltes vegades a fer veritables experiències farmacològiques que, per desgràcia, poden resultar inesperadament perilloses. És per això que veus autoritzades (vegeu Laurence), en constatar que algunes de les interaccions observades haguessin pogut ésser previstes, arriben a la conclusió que la investigació oficial i privada, i especialment els preparadors de noves especialitats, cal que tinguin sempre present aquest problema i portin a terme una sèrie d'experiències d'associació abans de permetre la utilització general de qualsevol nou producte.

C. *Factors patològics*

Si moltes circumstàncies fisiològiques i, com acabem de veure, un nombre cada vegada més crescut de medicaments són capaços d'influir sobre les transformacions a què són sotmesos els fàrmacs a l'interior de l'organisme, no resulta gens sorprenent que hi hagi una sèrie

de factors veritablement patològics que exerceixin també una influència de vegades remarcable. I aquestes circumstàncies patològiques poden ésser de natura molt diversa. Així hom pot distingir les alteracions, locals o generals, però inespecífiques, que poden repercutir sobre el metabolisme medicamentós, dels defectes enzimàtics o metabòlics específics, que moltes vegades no tenen altra exteriorització clínica que la resposta anormal a un medicament o a un grup de substàncies.

Hepatopaties adquirides. — Tenint en compte que el fetge és el laboratori metabòlic central de tot l'organisme i que, com hem vist, s'hi troben localitzats els principals sistemes enzimàtics reguladors del metabolisme medicamentós, no és gens estrany que hom hagi cercat d'establir una relació entre les malalties del fetge i unes eventuais anomalies en els processos de transformació a què són sotmesos els fàrmacs. Val a dir, però, que els resultats fins ara obtinguts en aquest terreny són més aviat poc demostratius, en especial pel que fa referència a la clínica.

Des d'un punt de vista experimental, McLuen i Fouts demostren que la icterícia obstructiva produeix, al conill, una depressió del metabolisme medicamentós i, paral·lelament, un augment de la sensibilitat a l'hexobarbital, bé que aquests fenòmens no siguin reproduïbles amb altres medicaments.

En tot cas sembla que aquesta depressió de certs aspectes, o, de certes vies, del metabolisme farmacològic, sigui deguda a l'acció inhibidora dels àcids biliars.

Però pel cantó de la *clínica*, malgrat que la literatura mèdica accepti que els malalts portadors d'una hepatopatia no toleren tan bé certes drogues com els individus normals, són diverses les recerques que han donat resultats no massa convincents. Així, Sessions i col. no pogueren posar en relleu que pacients amb hepatopatia fossin més sensibles al pentobarbital o que la desaparició d'aquesta droga de llur sang estigués retardada. Per la seva part, Brodie, Burns i Weiner demostraren que el metabolisme de cinc productes diferents (fenilbutazona, aminopirina, antipirina, àcid salicílic i dicumarol) no estava modificat en pacients amb cirrosi hepàtica, malgrat que tant la clínica com el laboratori demostraren que hi havia una greu disfunció hepàtica. En un altre estudi semblant, Glazko, Kuni i Finland comproven, en un grup de dotze cirròtics, que només en tres casos hi ha un augment significatiu de la vida mitjana del cloramfenicol, mentre que són deu els malalts amb hiperbilirrubinèmia: és a dir, la inhibició de la conjugació en el fetge cirròtic és més aviat l'excepció que la regla, malgrat la dificultada excreció de bilirrubina.

En definitiva, els resultats fins

ara publicats no ens permeten d'establir una relació directa i constant entre alteració del funcionament hepàtic i resposta anòmala als medicaments per interferència en llur metabolisme. Sembla que, en tot cas, cal que la lesió hepàtica sigui molt intensa perquè es reflecteixi en una anòmala transformació metabòlica dels medicaments.

Malalties hereditàries. — Tal com assenyala molt bé Kalow, hi ha diverses malalties hereditàries en les quals una alterada resposta a una droga n'és un signe patognomònic. I aquesta alterada resposta és sempre la conseqüència d'una anomalia enzimàtica o metabòlica.

Així pot succeir, per exemple, en molts casos d'*icterícia familiar no hemolítica*. En casos de síndrome de Crigler-Najjar, Childs i col. han demostrat l'existència d'un defecte en la formació de conjugats etèrics amb àcid glucurònic que es posa en relleu en forma d'un gran dèficit en la quantitat d'àcid salicílic eliminat per l'orina en aquesta forma. Els estudis portats a terme per Arias semblen demostrar que també els malalts afectes de síndrome de Dubin-Johnson o de síndrome de Rotor són portadors d'un defecte de la glucuroniltransferasa que abocaria a resultats semblants des del punt de vista de la metabolització dels medicaments.

En malalts portadors de formes

enzimàtiques o hereditàries de *metahemoglobinèmia* han estat descrites diferències remarcables en els efectes de certs medicaments. Els treballs de Gibson i de Scott i Griffith demostraren que en aquests malalts hi ha un dèficit de diaforasa I, enzim que transforma la metahemoglobina en hemoglobina. Els estudis d'Edder i col·laboradors han posat en relleu les diferències de nivells de metahemoglobina a la sang de dos malalts, a cada un dels quals havia estat administrada una dosi de 0,5 g de nitrit sòdic. Bé que en tots dos casos la metahemoglobinèmia pugi inicialment fins a nivells semblants, mentre a l'individu normal baixa ràpidament a xifres normals, a l'individu deficitari en diaforasa I la hipermetahemoglobinèmia persisteix molt de temps. Evidentment, el dèficit enzimàtic és la causa de l'alteració que pot conduir a conseqüències greus.

Un dels trets característics de la malaltia per emmagatzemament del glucogen, *malaltia de von Gierke*, és una disminuïda resposta als efectes hiperglucèmians de l'adrenalina i del glucagó (Van Creveld). Com és sabut, tant l'una com l'altra d'aquestes hormones actuen metabòlicament per activació de la fosforilasa. Ara: com que a la malaltia de von Gierke hi ha un dèficit de glucosa-6-fosfatasa, aquella activació resulta, en aquest cas, perfectament inútil.

La *fenilcetonúria* —malaltia que

no sembla tan rara al nostre país com havia estat suposat (vegeu Laporte, Esperalba i Vilardell)— és també deguda a una deficiència enzimàtica. En no poder-se formar tirosina, a partir de la fenilalanina, per la manca de fenilalanin-hidroxilasa hi ha també en aquests malalts un dèficit relatiu de catecolamines. Segons ha demostrat Cawte, una de les expressions d'aquest dèficit és un augment de la resposta hipertensora a l'adrenalina exògena deguda a una hiperresposta dels receptors simpàtics mancats normalment d'estímul interns.

Unes altres alteracions metabòliques estretament relacionades amb determinats medicaments són les *porfiries*. Les etil-sulfones, l'apronal, l'etanol i els barbitúrics alil-substituïts són els productes clàssicament incriminats, als quals hom ha afegit més recentment la griseofulvina. Tothom està d'acord que el paper de tots aquests productes és de posar en relleu una alteració genètica del metabolisme (Schmid). Recerques efectuades recentment per Granick semblen demostrar que el defecte bàsic consisteix en una hiperactivitat de la sintetasa de l'àcid S-aminolevulínic. Recordem, a més, que Goldberg creu que els efectes dels barbitúrics són augmentats als pacients amb porfíria.

Esmentem, finalment, que ha estat descrita una especial sensibilitat a l'atropina dels nens *mongò-*

tics. Aquest coneixement, més aviat de tipus empíric, ha estat confirmat recentment, en part, per Berg i col.; O'Brien i col., i Priest, que han trobat, per separat, que, efectivament, l'atropina produeix als mongòlics una midriasi més marcada que als individus normals. De fet, però, hom continua discutint si aquesta reaccionabilitat augmentada és la simple conseqüència d'un fet mecànic local (una major flexibilitat de la musculatura de l'iris) o si és l'expressió d'una defectuosa metabolització de la droga.

Anomalies específiques hereditàries. — Dintre els factors patològics relacionats amb el metabolisme i l'acció dels medicaments trobem un tercer grup, sens dubte el més important des de tots els punts de vista, constituït per una sèrie d'anomalies específiques hereditàries que no estan lligades a una malaltia general evident per altres manifestacions. Fins a tal punt això és veritat, que de vegades hom no sap si, en lloc de considerar-los entre els factors patològics, no seria més escaient de fer-ho junt amb els fisiològics, ja que —com veurem, per exemple, en les variacions de l'acetilació— pot succeir que la variació bioquímica típica del "defecte" o de l' "anomalia" en qüestió a penes vagi lligada a cap manifestació veritablement patològica.

Des d'un punt de vista teòric hom pot dividir aquestes anomalies en dos grups ben diferenciats. En el primer hi inclourem les al-

teracions específiques dels sistemes enzimàtics encarregats del metabolisme de les drogues. Aquestes alteracions tenen com a conseqüència que la transformació d'un fàrmac determinat —o d'un grup de fàrmacs— segueixi camins peculiars o que segueixi amb molta més dificultat i lentitud el camí habitual, cosa que, de vegades, origina l'aparició de reaccions indesitjables. Dintre un segon grup seran estudiades les alteracions de sistemes enzimàtics que, bé que no afectin directament la transformació metabòlica dels medicaments, fan que l'organisme hi resulti anormalment sensible, almenys en determinades circumstàncies.

a) *Dels sistemes enzimàtics metabolitzadors de drogues.*

Entre les anomalies pertanyents al primer grup hi ha, per exemple, l'alteració de la pseudocolinesterasa plasmàtica gràcies a l'acció de la qual són desdoblats hidrolíticament un bon nombre de medicaments, tal com ja hem vist en ocupar-nos de les vies metabòliques principals. La pseudocolinesterasa, o més simplement anomenada colinesterasa, és una glucoproteïna, d'un pes molecular de l'ordre de 300.000, que hi ha normalment al plasma i als teixits, capaç d'hidrolitzar compostos de tipus ester com la succinilcolina, la benzòilcolina, la butirilcolina i la procaïna, però no l'acetilcolina, que és inactivada per un altre enzim semblant: l'acetilcolinesterasa. La

funció duta a terme fisiològicament a l'organisme per la colinesterasa no és gaire coneguda: se sap, de tota manera, que la seva mancança no és incompatible amb la vida. El cert és que la colinesterasa intervé en el metabolisme de medicaments d'una acció tan remarcable com la succinilcolina o suxametoni, relaxador o paralitzant muscular sintètic emprat sovint pels anestesistes.

La presència normal de colinesterasa al plasma fa que aquest pugui inactivar fins a 120 mg de succinilcolina per minut, bé que a la pràctica amb dosis de 40 mg d'aquest compost ja s'obtinguin efectes paralitzants, ja que en passar el suxametoni a la placa motriu escapa a l'acció de l'esterasa sèrica. De tota manera, amb una dosi única de la quantia de l'esmentada, la paràlisi observada no dura més enllà de quatre o cinc minuts. Per tal d'aconseguir efectes de més durada cal recórrer a l'administració continuada per infusió intravenosa. Se n'arriben a donar així dosis d'un gram per hora, però, tot i això, la presència de la colinesterasa fa que al cap de pocs minuts d'interrompre la infusió desaparegui la paràlisi. Ara: de vegades s'esdevé que l'administració de succinilcolina origina una paràlisi muscular de molta més durada, fins al punt que els efectes d'una infusió intravenosa poden persistir vuit o deu hores. Ja l'any 1952, Evans i col. demostraren que alguns d'a-

quests pacients amb resposta anòmala presentaven una baixa activitat colinesteràsica al sèrum. Però poc temps després, Kalow i la seva escola comprovaren que, de fet, l'alteració era més qualitativa que no quantitativa: en lloc de la colinesterasa que hem descrit, aquests malalts —un entre dos o tres mil individus agafats a l'atzar— tenen una "colinesterasa atípica" amb una activitat ben diferent de la normal, és a dir, amb una afinitat molt més petita per la succinilcolina (Kalow i Gunn).

Les diferències entre les dues colinesterases són també posades en relleu pel diferent grau d'inhibició que experimenten en presència de determinats compostos. Aquesta propietat diferencial ha servit per a establir un índex d'activitat colinesteràsica, i així ha estat establert el concepte de "número de dibucaïna" que representa el tant per cent d'inhibició de l'activitat esteràsica del sèrum aconseguit en unes condicions determinades. Mentre aquest índex és de l'ordre de 80 a les persones normals (amb colinesterasa típica inhibida per la presència de dibucaïna), només arriba a 20 als portadors de la colinesterasa atípica (escassament inhibida per la dibucaïna). A la pràctica hom troba també un tercer grup d'individus amb un número de dibucaïna intermedi (entre 45 i 70).

Els estudis genètics efectuats en famílies amb individus sensibles

donen corbes trimodals i hom ha intentat d'explicar l'existència dels tres fenotipus acceptant-los com la resultant de la interacció de dos gens, un de dominant (el de la colinesterasa típica) i l'altre recessiu (el de la atípica). Seguint aquesta hipòtesi, els dos pares d'un individu sensible (homozigòtic recessiu) haurien d'ésser iguals que ell o bé heterozigòtics. Això no obstant, aproximadament en la cinquena part dels casos hom troba una anomalia al fenotipus de la mare que és aparentment normal (és a dir, amb un número de dibucaïna elevat). De fet, doncs, la transmissió hereditària d'aquesta anomalia és més complicada que no sembla, i hom accepta ara que, al costat dels gens descrits, n'hi ha dos més: un de silenciós i un altre que es caracteritza per la resistència de la colinesterasa que origina a l'acció del fluorur. Tot això fa que calgui admetre l'existència de deu genotipus diferents de colinesterasa plasmàtica, tres dels quals són molt sensibles a la succinilcolina (vegeu Lehmann i Liddell, per a més detalls).

Per acabar amb aquesta anomalia —que tan perillosa pot resultar si l'anestèsista en desconeix l'existència— esmentem que hom està estudiant si la presència de colinesterasa atípica pot alterar la resposta a d'altres medicaments, ja que, tal com ha estat indicat, la pseudocolinesterasa és l'enzim que normalment origina, a l'inte-

rior de l'organisme, el desdoblament de productes de gran importància: per exemple, la procaina.

Paral·lelament als efectes dels sistemes hidrolítics han estat també descrites *anomalies en els processos de conjugació* a què són sotmesos els medicaments. Ja n'hem vistos uns de lligats a d'altres alteracions metabòliques generals. Cal que ens referim ara a les variacions de l'acetilació que han estat i són l'objecte d'un gran nombre de treballs. Començarem en aquest cas amb l'exposició d'un exemple —de gran importància teòrica i pràctica— per tal d'extreure'n després unes consideracions biològiques generals.

Les diferències en el procés de l'acetilació a l'espècie humana foren descobertes en estudiar el problema del metabolisme de la isoniazida. En efecte, a partir dels treballs de Bönicke i Reiff, i de Hugues i col., hom sap que, en aquest aspecte, hi ha dos tipus d'individus: els inactivadors "ràpids" i els inactivadors "lents". Ja hem esmentat abans que la isoniazida és metabolitzada, en gran part, per copulació amb àcid acètic activat. El compost resultant deixa de tenir acció antituberculosa; per tant, la vida mitjana de l'agent quimioteràpic actiu serà molt diferent en uns individus o en uns altres. De fet, bé que els diferents autors estableixin mòduls diferents per a traçar el límit que separa els dos grups —cosa que, dit sigui entre

parèntesis, fa que els resultats publicats siguin de vegades difícilment comparables—, hom admet que la vida mitjana de la isoniazida activa oscil·la entre 45 i 80 minuts en els inactivadors ràpids, mentre que s'allarga fins a 140-200 minuts en els lents. Aquestes marcades diferències són posades en relleu quan, com ha fet Evans (1962), hom procedeix a determinar el nivell plasmàtic d'isoniazida lliure en un grup nombrós d'individus al cap d'un temps determinat d'haver-los administrat una dosi constant de producte: l'histograma de freqüències obtingut presenta una distribució clarament bimodal. De manera paral·lela hi ha també variacions marcades en l'eliminació urinària d'isoniazida lliure en l'un o en l'altre tipus d'inactivador: mentre els ràpids en vénen a eliminar, per vint-i-quatre hores, només un 3 per 100 de la quantitat administrada, a l'orina dels lents se n'hi pot trobar fins a un 30 per 100.

Atès que aquestes diferències

igual es troben quan la isoniazida ha estat administrada per via intravenosa i que la "clearance" renal del producte és la mateixa en uns i altres individus, resulta evident que hi ha un factor metabòlic que determina la diferent velocitat d'inactivació del producte. D'altra banda ha estat demostrat que la capacitat de metabolització de la isoniazida és permanent en un mateix individu i que aquesta característica està determinada genèticament. La majoria dels autors estan d'acord a creure que la característica ràpida és dominant. Per tant, els individus lents seran sempre homozigòtics, mentre que els ràpids poden ésser també heterozigòtics.

És curiós de comprovar que la freqüència relativa d'acetiladors ràpids és molt variable als diferents grups racials. A la Taula VIII hem ordenat una sèrie de resultats publicats per diferents autors. L'estudi d'aquest problema al nostre país ha estat emprès no fa gaire, per primera vegada, per March.

TAULA VIII

Freqüències aproximades d'inactivadors ràpids d'isoniazida a diferents grups de població

Esquimals	95 per cent	Anglesos	40 per cent
Japonesos	86 »	Sudanesos	35 »
Indis americans	78 »	Alemanys	30 »
Negres USA	47 »	Francesos	25 »
Blancs USA	45 »	Argentins	21 »
Hindús	42 »	Italians	20 »
Russos	40 »	Espanyols	15 »
		Marroquins	10 »

Aquest autor ha estudiat un total de 1291 individus adults, molts d'ells malalts internats a la Ciutat Sanatorial de Terrassa, per mitjà del mètode de Paunescu i Buzescu, consistent en la determinació química de la quantitat d'isoniazida lliure eliminada per l'orina durant les 12 hores consecutives a l'administració d'una dosi de producte fixa per via oral. En aquestes circumstàncies són catalogats com a inactivadors ràpids els que eliminen una quantitat inferior al 12 per cent de la dosi administrada. Doncs bé: només un 15,2 per 100 dels casos estudiats poden ésser considerats com a inactivadors ràpids, davant un 81,2 per 100 d'inactivadors lents i un 3,4 per 100 de resultats dubtosos. Com hom pot comprovar a l'esmentada Taula, aquesta és una de les més baixes proporcions d'acetiladors ràpids trobades arreu del món, situada entre la publicada per autors francesos, argentins i italians, i l'obtinguda en estudis similars fets a la població del Marroc. És evident que hi ha una distribució geogràfica remarcable: la proporció d'inactivadors ràpids sembla màxima als països septentrionals per a anar-se reduint a mesura que hom s'apropa a l'equador. La coincidència d'una molt baixa proporció d'inactivadors ràpids als grups ètnics ancestralment associats per l'endèmia tuberculosa (països de la conca mediterrània en general) fa pensar a March, repre-

sent i modificant una hipòtesi formulada per Clarke, que és possible que s'hagi anat produint una mena de selecció natural entre els diferents grups de població profundament tuberculitzats, en el sentit que els inactivadors lents deurién ésser —per alguna circumstància que per ara desconeixem— més resistents a la infecció tuberculosa.

La importància d'aquesta mena de treballs és encara molt més gran que no pugui semblar a primera vista. En efecte, a part l'indubtable interès teòric, el problema té unes importants repercussions de tipus pràctic. En primer lloc els nivells plasmàtics constantment més elevats, obtinguts amb dosis iguals d'isoniazida, en els inactivadors lents, poden resultar més eficaços des d'un punt de vista terapèutic. Com ha demostrat Sunahara, l'augment de la dosi d'isoniazida a penes repercuteix sobre el nivell plasmàtic de producte actiu als individus inactivadors lents; però, en canvi, fa que aquell sigui proporcionalment més elevat als inactivadors ràpids. De la mateixa manera March opina que, per tal d'assegurar l'eficàcia d'un tractament, cal augmentar la dosi d'isoniazida fins que hom comprova l'aparició de producte actiu a l'orina en quantitat mesurable. Però, en segon lloc, sembla ben demostrat que aquesta diferència metabòlica està també relacionada amb la possible aparició de manifestacions indesitjables com a conseqüència

del tractament continuat amb isoniazida. No fa gaire que Devadatta i col. han pogut comprovar que la polineuritis per isoniazida apareix amb molta més freqüència entre els acetiladors lents que no pas entre els ràpids: en un grup compost per 143 malalts observaren polineuritis en un 25,7 per 100 d'inactivadors lents, mentre que només un 3,4 per 100 dels ràpids presentaven aquesta manifestació indesitjable. A la ja esmentada investigació portada a terme per March és demostrada també aquesta correlació entre inactivació lenta de la isoniazida i freqüència de polineuritis: això té una especial importància al nostre país amb gran majoria d'inactivadors lents i tendència actual a l'administració de dosis elevades d'isoniazida. No té res d'estrany, doncs, que el repetit autor hagi tingut ocasió de veure casos de polineuritis greus i que opini que, si hom no modifica l'actual situació, aquests fenòmens tòxics tindran tendència a esdevenir cada vegada més freqüents i alarmants.

Aquesta deficient capacitat d'acetilació —com veiem tan rica en conseqüències d'ordre pràctic— no resta limitada al cas de la isoniazida. Els estudis efectuats per Evans (1965) en un grup d'estudiants voluntaris, amb la sulfametazina, demostren que aquest producte és acetilat amb més o menys velocitat i que aquesta corre paral·lela, a cada subjecte, amb la

seva capacitat d'inactivació de la isoniazida. Una recerca duta a terme pel mateix autor amb petites mostres de fetge humà normal, extret per biòpsia, demostra que el teixit hepàtic pot ésser també classificat en dos tipus diferents quant a la seva capacitat per a acetilar la sulfametazina quan és incubat, en forma d'homogenat amb acetil coenzim A pur. Els resultats d'aquesta prova *in vitro* corresponen perfectament amb el comportament fenotípic de cada un dels individus estudiats: això demostra que l'enzim responsable d'aquest polimorfisme és un acetiltransferasa.

Més recentment encara, el mateix grup d'investigadors ha demostrat que igual s'esdevé amb dos altres medicaments que són metabolitzats per una via idèntica: la hidralazina i la fenelzina. Pel que fa referència a la primera, encara no se n'han tret conseqüències d'ordre pràctic, bé que Evans es pregunta si la polineuropatïa i la síndrome de lupus eritematós que de vegades apareixen en el curs del tractament de la hipertensió amb aquesta droga no són més freqüents entre els inactivadors lents que entre els ràpids. Amb la fenelzina sí que han estat ja efectuats estudis d'ordre clínic: no ha estat demostrada l'existència d'una diferència quant als resultats terapèutics, però han estat observats efectes colaterals greus en nou pacients tots els quals perta-

nyien al grup d'inactivadors lents. Sembla, doncs, conclou Evans, com si la constitució enzimàtica, genèticament condicionada, d'un individu el predisposés al desenvolupament d'una reacció tòxica a una droga determinada.

Tots els casos fins ara referits són exemples de l'existència d'una acetilació polimòrfica. Cal dir, però, que alguns productes són acetilats d'una manera monomòrfica —és a dir, invariable— i per això amb ells no hi ha un fenotipus especialment susceptible a presentar efectes tòxics. Tant el PAS com el PABA (àcid para-aminobenzoic) pertanyen a aquest tipus. Evans i White han demostrat que mentre mostres biòpsiques de fetge, procedents d'individus dels dos grups referits, metabolitzen a velocitat molt diferent la sulfametazina, no hi ha, en canvi, diferències quant a la metabolització del PABA que és intensament acetilat, especialment per la mucosa jejunal, sigui quina sigui la seva procedència. També l'acetilació de la sulfanilamida sembla tenir lloc sota un patró monomòrfic. Les proves que tenim fins ara, per tant, suggereixen que el cos humà disposa d'uns mecanismes polimòrfics per a acetilar uns medicaments, i d'uns de monomòrfics per tal d'acetilar-ne d'altres.

Un tercer defecte enzimàtic lligat directament amb el metabolisme d'un producte medicamentós és l'*acatalasèmia* descoberta per Ta-

kahara en una família japonesa els membres de la qual no responien amb el bombolleig típic i característic en aplicar aigua oxigenada sobre una ferida. Aquesta característica, deguda a una manca total de l'enzim catalasa encarregat de la degradació del peròxid d'hidrogen, ha estat només observada en unes poques famílies japoneses i en uns casos aïllats a Suïssa (Aebi i col.). Si citem ací aquest rar trastorn és perquè Von Warburg indica que la catalasa sembla estar relacionada amb el metabolisme de l'alcohol etílic, i seria interessant de veure si veritablement aquests individus són més sensibles a la seva acció. En canvi, haurien d'ésser més resistents a l'acció de l'alcohol metílic, ja que la catalasa intervé en la transformació d'aquest alcohol en aldehid fòrmic, que és el responsable de la ceguesa que amb freqüència és observada en els intoxicats amb metanol (Williams).

b) *D'altres sistemes enzimàtics l'alteració dels quals determina una alteració funcional.*

Dintre aquest apartat figura en primer lloc el *dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa* (G-6-PD) que determina una de les més complexes i més ben estudiades reaccions medicamentoses per idiosincràsia: l'anomenada sensibilitat a la primaquina. De fet, aquesta alteració, localitzada a l'eritròcit, fou observada ja l'any 1885 quan Hoppe Seyler descriuí l'anèmia pro-

duïda per la fenilhidrazina caracteritzada per l'aparició dels anomenats cossos de Heinz a l'interior dels eritròcits. És clar que ni aleshores ni quan, l'any 1926, Mühlens observà que certs individus de raça negra eren especialment sensibles a l'acció de la pamaquina no foren sospitades les causes del trastorn. L'estudi a fons de la qüestió fou iniciat quan, durant la segona guerra mundial, s'observà que un altre antipalúdic —la primaquina— produïa reaccions hemolítiques quan era administrat a individus pertanyents a determinats grups racials, bé que fins l'any 1954, gràcies a les recerques de Dern i col. i de Beutler i col., no fou demostrat que la causa d'aquestes reaccions estava localitzada als eritròcits de les persones sensibles.

Una llarga sèrie de treballs ha demostrat que són relativament nombrosos i variats els productes als quals resulten sensibles els portadors del defecte: tots els antipalúdics derivats de la 8-amino-quinolina, les sulfamides, els nitrofurans, la tolbutamina i la vitamina K₃ entre d'altres, tots ells compostos portadors d'un grup amínic unit a un anell benzènic. Cal recordar també que ha estat demostrada l'existència d'una estreta relació entre aquesta hipersensibilitat i el favisme, i que, com ha demostrat Surinyach, hi ha d'altres aliments (mongetes, pèsols, espàrrecs, bolets i figues de moro) que també poden produir crisis reaccionals als

portadors d'aquest defecte enzimàtic (vegeu Surinyach per a més detalls).

Clínicament el defecte es manifesta per l'aparició d'una reacció hemolítica al cap de dos o tres dies d'haver iniciat el tractament amb qualsevol de les substàncies esmentades. Aquesta hemòlisi sol ésser autolimitant a causa de la resistència dels eritròcits joves: és a dir, només són destruïts els eritròcits de més de seixanta dies. Això fa que, en general, sigui atès una mena d'estat d'equilibri (destrucció dels eritròcits que es van fent vells i aparició simultània d'altres de joves, resistents) que permet la continuada administració del medicament un cop vençuda la crisi inicial.

El mecanisme bioquímic responsable d'aquesta sensibilitat és bastant complex: l'hem esquematitzat a la Taula IX. La conseqüència principal del defecte enzimàtic és la baixa proporció de glutatió reduït que hi ha a l'eritròcit. I, en definitiva, la presència del glutatió reduït en quantitat suficient és essencial per a la seva integritat estructural. Aquesta feblesa, de base bioquímica, dels glòbuls roigs és especialment palesa als elements vells que són els que sucumbeixen fàcilment davant la presència de substàncies que, en circumstàncies normals, són perfectament tolerades. Les profundes modificacions de tots ordres originades a l'eritròcit pel dèficit en G-6-PD han per-

mès d'establir diferents mètodes analítics destinats a detectar l'existència de l'alteració. Atès que la determinació directa del contingut en G-6-PD és força complicada, hom recorre a l'estudi de l'estabilitat del glutatió (Beutler i col., 1957) i, més senzillament, al test de reducció de la metahemoglobina (vegeu Brewer i col) o d'un colorant làbil (Motulsky i col.; Tönz i Betke) pel NADPH₂ eventualment present a l'eritròcit.

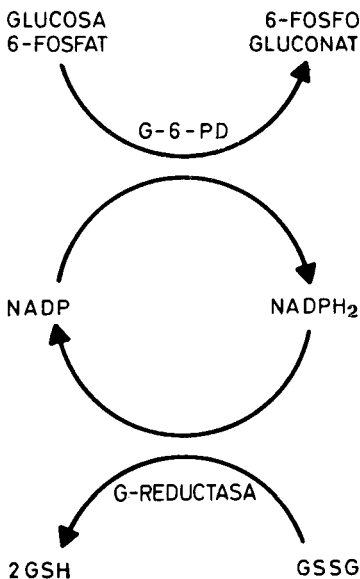
El dèficit de G-6-PD és una alteració relativament freqüent: hom calcula que hi ha més de cent milions de persones que el sofreixen (Marks i Bank). Amb tot, la distribució d'aquesta freqüència és molt irregular, ja que al costat de grups racials considerablement

afectats, n'hi ha d'altres que pràcticament n'estan lliures del tot (Taula X). Hom ha remarcat també que la distribució del defecte es correspon aproximadament amb la de la infestació per *P. falciparum*, cosa que ha fet pensar que potser aquesta alteració bioquímica proporcionaria una mena de protecció contra els efectes letals d'aquesta forma de paludisme (Allison i Clyde). Ja hem indicat que l'afecció fou descoberta als negres, però, com pot ésser comprovat a la Taula X, tant entre les races blanques com entre les de color hi ha marcades diferències de tipus geogràfic. La indubtable presència del dèficit en certs grups ètnics de la conca me-

TAULA IX

Mecanisme bioquímic de la sensibilitat a la primaquina.

El dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G-6-PD) (els individus portadors del defecte només en tenen d'un 10 a un 25 per cent de la quantitat normal) fa que la via de les pentoses —el primer pas de la qual és la transformació de glucosa-6-fosfat en 6-fosfo gluconat— només pugui ésser utilitzada en petites proporcions. Com a conseqüència, la producció de nicotinamida-adenin dinucleòtid reduït (NADH₂) a partir de la seva forma oxidada (NAD) és molt escassa. En mancar una quantitat suficient de NADH₂, no pot ésser reduït el glutatió d'una manera regular: malgrat que l'organisme intenta de compensar el defecte augmentant la quantitat de glutatió reductasa (1,5 a 2 vegades la seva activitat normal), la transformació del glutatió oxidat (GSSG) en la forma reduïda (GSH) és deficitària, ja que d'aquest últim només se'n troba un 60 per cent de la quantitat normal.



diterrània i les evidents connexions existents entre el dèficit en G-6-PD i el favisme —present a les nostres latituds, de manera especial en focus d'endogàmia— fan que tingui un especial interès la recerca d'aquesta anomalia entre nosaltres. Si deixem a part alguns estudis isolats, no coneixem l'existència d'investigacions sistemàtiques encaminades a solucionar aquest problema. És per això que hem cregut molt interessant d'emprendre un estudi sistemàtic per tal de contribuir a establir quina és la freqüència del defecte. Els resultats inicials d'aquesta recerca portada a terme en col·laboració amb Masana són per ara negatius: els primers cinquanta malalts —barcelonins de residència— en els quals ha estat feta la determinació per mitjà de la tècnica de Töns i Betke (modificació de la de Motulsky consistent en la substitució del blau de

cresil pel blau de metilè com a colorant que és reduït —i per tant decolorat— pel NADPH₂ format en presència de glucosa-6-fosfat, NADP i la G-6-PD que hi pugui haver als eritròcits) tenen un contingut normal de G-6-PD. Bé que moltes de les investigacions publicades en diversos grups de població, tingudes per representatives, han estat efectuades en grups del mateix ordre (vegeu Kalow), cal portar a terme una investigació més àmplia, si tenim en compte que, com han demostrat, per exemple, Stamatoyannopoulos, Panayotopoulos i Papayannopoulou a Grècia, hi ha unes significatives variacions regionals dintre un mateix país.

El dèficit de G-6-PD té també una base genètica. En aquest cas ho complica el fet que la seva transmissió vagi lligada al sexe, és a dir, al cromosoma X, tal com suc-

TAULA X

Freqüència del dèficit de G-6-PD a diversos grups ètnics

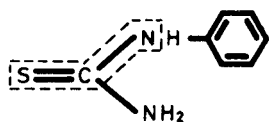
<i>Negres</i>		<i>Jueus</i>	
Americans	13 %	Askenazis	0 %
Nigerians	10 %	Sefardites	5 a 50 %
Congo (Leopolville)	20 %	<i>Americans</i> (indígenes)	
Pigmeus	4 %	Indis oyana	16 %
Watutsi	2 %	Caribe	2 %
		Peruans	2 %
		Esquimals	0 %
<i>Oriental</i>		<i>Mediterranis</i>	
Xinesos	2 %	Sards	4 a 30 %
Filipins	13 %	Greccs	5 %
Indonesis	3 %	<i>Aris</i>	0 %
Micronesis	1 %		

ceeix amb el daltonisme. De fet no és rara la transmissió simultània d'ambdós defectes. La conseqüència lògica d'aquest mecanisme genètic seria que els barons haurien d'ésser tots ells homozigòtics —amb valors, per tant, de G-6-PD normals o clarament baixos—, mentre que podrà haver-hi dones “intermèdies”, es a dir, amb un cromosoma normal i l'altre tarat, i com a conseqüència, amb nivells de G-6-PD ni normals ni molt baixos. Segons indiquen estudis recents (Marks i Banks; Stamatoyannopoulos i col.), el problema, però, és encara més complex: la descoberta d'homes “intermedis” i de certes característiques qualitatives diferencials entre els enzims d'individus pertanyents a grups ètnics diferents fan creure als especialistes que la deficiència en G-6-PD és heterogènia des del punt de vista

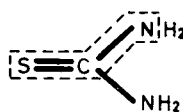
genètic, si més no pel que fa referència a les races blanques.

També té una base genètica la *sensibilitat gustativa a la feniltiocarbamida* (PTC) o feniltiourea. Hi ha un nombre considerable d'individus incapaços de percebre l'intens gust amarg que aquesta substància té per a tots els altres. Bé que no sigui coneguda la base bioquímica d'aquesta diferència de sensibilitat, és curiós d'observar l'estreta similitud estructural existent entre la PTC i les substàncies antitiroïdianes (Taula XI); a totes elles hi figura el grup S-C-NH, i tant la tiourea com el tiouracil i els seus derivats tenen també un gust intensament amarg que els individus “cecs” a la PTC són també incapaços de notar. Ha estat descrita l'existència d'una correlació entre aquest defecte i certes alteracions tiroïdianes (Fraser,

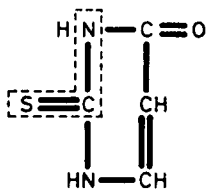
TAULA XI



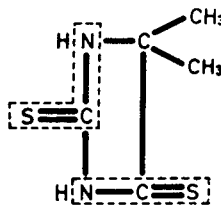
PTC



TIUREA



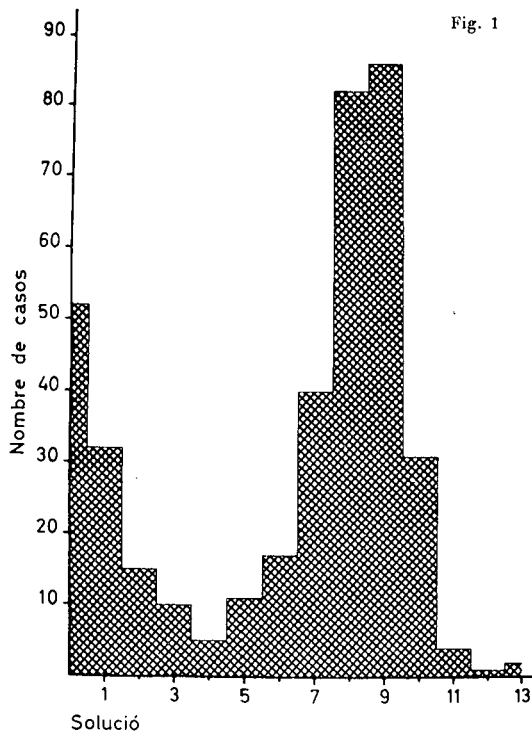
TIOURACIL



DIMETILDITIOHIDANTOINA

Harris i col., Kitchin i col.). D'altra banda, la PTC té també una acció antitiroïdiana i generadora de goll. Tot això fa que, des d'un punt de vista farmacològic, sigui interessant de determinar la freqüència del defecte entre la població del nostre país, primer pas per a poder estudiar posteriorment la seva eventual relació amb les tiroïdopaties o amb la seva resposta als tioderivats antitiroïdians. En col·laboració amb Massana hem investigat aquesta característica en un grup de 388 individus barcelonins, estudiants i donadors de sang, mitjançant la tècnica de Harris i Kalmus, consistent a fer tastar a cada individu solucions cada vegada

més concentrades de PTC, amb ulterior pràctica d'una prova discriminativa que assegura l'exactitud del resultat. A la figura 1 hom pot comprovar la distribució bimodal de la característica. Els resultats obtinguts per nosaltres són que hi ha un 29,5 per cent d'individus no sensibles, proporció perfectament comparable en a q u e s t cas, per exemple, a la de la població anglosaxona (31,5 per cent segons Harris i Kalmus) i superior a l'existent entre els jueus (21,5 per cent) o les races mongoloides (7,8 per cent) o d'aborígens africans o americans (pràcticament cap d'insensible) (v. Kalow, i Saldanha i Becak).



IV. RESUM I CONCLUSIONS

Els extraordinaris progressos de la recerca farmacològica han convertit la Terapèutica medicamentosa en una arma autènticament eficaç, però la mateixa gran activitat dels fàrmacs habitualment manejats fa que calgui adoptar, a la pràctica, la política del "risc calculat", és a dir, de decidir a cada moment si els eventuais perills inherents a la instauració d'una terapèutica són compensats amb es creix per les virtuts guaridores del medicament. Ara: com diu Modell, això no sempre és possible. Hi ha, efectivament, unes accions medicamentoses indesitjables que són en certa manera previsibles: les que, com hem explicat a la Introducció, poden ésser atribuïdes primordialment al producte que administrem. Però n'hi ha d'altres, més rars certament, però no per això menys importants, que no sempre hom pot preveure, ja que són degudes sobretot a una reacció "anormal" de l'organisme. Tal com hem vist en el curs d'aquest treball, moltes de les reaccions classificables en aquest segon grup són la conseqüència lògica d'una alteració enzimàtica o metabòlica de l'organisme, és a dir, d'una idiosincràsia. Les causes d'aquest trastorn metabòlic són variables, i per això les hem pogudes classificar en tres grups diferents:

1. Les que en diem *fisiològiques* són inherents a l'especial si-

tuació o característiques de l'organisme en qüestió: espècie, raça, sexe, alimentació, etc. Tot això són factors que, com hem tingut ocasió de veure, poden influir de manera decisiva bé sobre el metabolisme dels medicaments, bé sobre el del mateix organisme i, per tant, secundàriament, sobre la seva capacitat de resistència als agents externs.

2. Les causes *farmacològiques* provenen del mateix fet de les associacions medicamentoses, és a dir, de la influència que moltes vegades un fàrmac exerceix sobre la transformació experimentada a l'organisme per un altre agent medicamentós, administrat de manera simultània o successiva.

3. Les causes que anomenem *patològiques* —de coneixement recent i que segurament seran cada dia més nombroses a mesura que seran perfeccionats els nostres coneixements— tenen llur origen en la presència d'alteracions metabòliques específiques, de vegades difícils de demostrar, que poden modificar de manera fonamental la resposta de l'organisme a un determinat producte.

L'estudi que hem portat a terme de totes aquestes possibilitats ens demostra llur extraordinària importància tant des del punt de vista teòric com des del de llurs conseqüències d'ordre pràctic, encaminades a limitar, dins llurs proporcions inevitables, el perill inherent a la utilització de les po-

deroses armes terapèutiques que es troben a disposició del metge. Aquestes conseqüències pràctiques poden ésser resumides en dues conclusions:

1. Cal que el metge disposi de tota la informació precisa per a acomplir la seva missió amb un màxim de garanties. En efecte, la complexitat i l'extensió dels coneixements farmacològics actuals fan que li sigui molt difícil al metge d'avui d'acumular tota aquella informació objectiva que és imprescindible a l'hora de receptar, com Wintrobe ha posat en relleu en un recent i important Symposium. No solament cal que el metge estigui al corrent dels perills inherents a l'ús d'un medicament determinat, sinó que cal també que sigui ben conscient del fet de les possibles reaccions anormals que hem tractat d'aclarir i, sobretot, que sàpiga que moltes vegades l'associació de diversos medicaments augmenta considerablement el risc terapèutic. Si el Pare Feijoo pogué escriure ja fa molts anys: "el error perniciosísimo que es tener por los mejores médicos aquellos que recetan mucho frente a los que son muy pocos en recetar" i "con estos falsísimos supuestos los enfermos buscan al médico más recetador que es lo mismo que buscar el homicida más costoso", què no podria ésser dit ara que disposem d'un arsenal extraordinàriament més poderós! La plurifarmàcia és, doncs, un mal antic i, segons sem-

bla, universal, o almenys no exclusiu del nostre país. Lasagna ens diu no fa gaire que als Estats Units, en intentar de comprovar si una nova forma de penicillina originava reaccions indesitjables, va descobrir com, d'entre tots els malalts que la prenien, la majoria eren tractats amb cinc medicaments almenys, i n'hi havia un al qual en donaven trenta-un de diferents cada dia. Per la seva banda Cluff i col·laboradors, al treball que ja hem esmentat, ens expliquen que entre els 714 malalts que estudiaren, cada un prenia una mitjana de vuit medicaments alhora. Ara: entre el 15 per cent de malalts que presentaren reaccions indesitjables, la mitjana era d'onze medicaments simultanis, mentre que el 85 per cent sense reaccions "només" en prenien quatre com a terme mitjà. La necessitat ineludible d'administrar simultàniament, en certes ocasions, medicaments variats fa que el metge pràctic s'hagi de convertir, baldament no vulgui, en un autèntic experimentador "in anima nobili". Referint-se a aquest problema, diu Modell no fa gaire: "El metge pràctic exerceix molts papers: guaridor, conseller, confessor; després, el de víctima propiciatòria, i de vegades el d'ase dels cops quan arriba el final inevitable. Ara li ha caigut sobre les espatlles, de més a més, el d'investigador farmacològic". Cal, doncs, ésser perfectament conscients d'aquesta res-

ponsabilitat, i això ens obliga a tots a una tasca de divulgació constant en aquest aspecte, i a un afany de perfeccionament permanent.

2. D'altra banda, el coneixement dels processos metabòlics soferts pels medicaments a l'interior de l'organisme i el fet que tant les perturbacions d'aquestes transformacions com d'altres aspectes del metabolisme orgànic condicionin una resposta anòmala a certes medicacions, obliguen a impulsar els estudis prospectius encaminats a posar en relleu l'eventual existència d'aquestes perturbacions abans de l'ús de qualsevol d'aquests fàrmacs. Els exemples pràctics que hem donat d'estudis ja realitzats —diferent velocitat d'inactivació de la isoniazida, determinació del contingut dels eritròcits en gluco-

sa-6-fosfat deshidrogenasa, sensibilitat a certs amargs d'acció antitiroïdiana— representen només alguns dels molts camins que, en aquest aspecte, cal que siguin iniciats al nostre país per tal de seguir els corrents que avui imperen a tot el món científic.

El perfeccionament de la formació farmacològica del metge pràctic i la promoció de les recerques encaminades a aclarir les interaccions medicament - organisme —normals o patològiques— són, doncs, els procediments que ens poden portar, si no a la solució del problema, sí almenys a la seva limitació i a fer que el metge pugui —com deia el clàssic¹— “donar remey que pósqués aver temprament a les humós per conservacion de sanitat”.

BIBLIOGRAFIA

AEBI, H., HEINIGER, J. P., BUTLER, R., i HASSIG, A.: *Experientia*, **17**: 466, 1961.
 ALBERT, A.: *Annals N.Y. Acad. Sci.*, **123**:5, 1965.
 ALLISON, A. C., i CLYDE, D. F.: *Brit. med. J.*, **i**: 1.346, 1961.
 ANGENENT, W. J., i KOELLE, G. B.: *J. Physiol.*, **119**:102, 1953.
 ARIAS, I. M.: *Med. clin. N.A.*, **44**:607, 1960.
 ARIÈNS, E. J.: *Molecular Pharmacology*. Vol. I, (Academic Press. New York - London, 1964).
 ASATOOR, A. M., LEVI, A. J., i MILNE, M. D.: *Lancet*, **ii**:733, 1964.
 AXELROD, J.: *J. Biol. Chem.*, **214**:753, 1955.
 AXELROD, J., REICHENTHAL, J., i BRODIE, B. B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **112**:49, 1954.
 BAKER, J. B. E.: *Pharmacol. Rev.*, **12**:37, 1960.
 BARR, D. P.: *J. Amer. Med. Assoc.*, **159**: 1.452, 1955.
 BECKMAN, H.: *Pharmacol. in Clinical Practice* (W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1952).
 BERG, J. M., BRANDON, G., i KIRMAN, B. H.: *Lancet*, **ii**:441, 1952.
 BEST, C. H., LUCAS, C. C., i RIDOUT, J. H.: *Br. med. Bull.*, **12**:9, 1956.
 BEUTLER, E., DERN, R. J., i ALVING, A. S.: *J. Lab. clin. Med.*, **44**:177, 1954.
 BEUTLER, E., ROBSON, M., i BUTTENWEISER, E.: *J. clin. Inv.*, **36**:617, 1957.
 BLACKWELL, B., i MARLEY, E.: *Lancet*, **i**: 530, 1964.
 BÖNICKE, R., i REIFF, W.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **221**:321, 1953.
 BOUSQUET, W. F.: *J. pharm. Sci.*, **51**:297, 1962.
 BRAY, H. G., HUMPHRIS, B. G., THORPE, W. V., KHITE, K., i WOOD, P. B.: *Biochem. J.*, **52**:416, 1952.
 BREWER, G. J., TARTOW, A. R., i ALVING, A. S.: *J. amer. med. Asso.*, **180**:386, 1962.
 BRODIE, B. B.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**:1, 1956.
 BRODIE, B. B.: *Distribution and fate of drugs; therapeutic implication, a «Absorption and distribution of drugs»*. Edited by

1. Bernat de Sarriera. Versió catalana del *Regiment de Sanitat a Jaume II*, d'Arnau de Vilanova.

- T. B. Bins (E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1964).
- BRODIE, B. B., i AXELROD, J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **94**:29, 1948.
- BRODIE, B. B., BURNS, J. J., i WEINER, M.: *Med. exp. (Basel)*, **1**:290, 1959.
- BROWNLEE, G., i WILLIAMS, G. W.: *Lancet*, **i**:669, 1963.
- BURNS, J. J.: Citat per BRODIE (1964).
- BURNS, J. J., ROSE, R. K., GODDWIN, S., REICHTAL, J., HORNING, E. C., i BRODIE, B. B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **113**:481, 1955.
- CARRINGTON, H. C., CROWTHER, A. F., DAVEY, D. G., LEVI, A. A., i ROSE, F. L.: *Nature (Lond.)*, **168**:1.080, 1951.
- CAWTE, J. E.: *J. ment. Def. Res.*, **1**:111, 1957.
- CHEN, J. K., POTH, E. J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **36**:429, 1929.
- CHILDS, B., SIDBURY, J. B., i MIGEON, C. J.: *Pediatrics*, **23**:903, 1959.
- CLARKE, C. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **14** sup:20 T, 1962.
- CLUFF, L. E., SEIDL, L. G., THORNTON, G., i SMITH, J.: Citats a *J. amer. Med. Ass.*, **192**:26, 1965.
- COHEN, Y.: *Thérapie*, **16**:509, 1961.
- CONNEY, A. H., BRAY, G. A., EVANS, C., i BURNS, J. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **92**:115, 1961.
- CONNEY, A. H., i BURNS, J. J.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **86**:167, 1960.
- CONNEY, A. H., i BURNS, J. J.: *Advances in Pharmacology*, **1**:31, 1962.
- CSONKA, F. A.: *J. biol. Chem.*, **60**:545, 1924.
- DALLEMAGNE, M. J., i REUSE, J. J.: *Pharmacodynamie générale, a «Pharmacodynamie biochimique» (2eme édition) (Masson et Cie., Paris, 1961)*.
- DERN, R. J., BEUTLER, E., i ALVING, A. S.: *J. Lab. clin. Med.*, **44**:171, 1954.
- DERN, R. J., WEINSTEIN, J. M., LEROY, G. V., TALMAGE, D. W., i ALVING, A. S.: *J. Lab. clin. Med.*, **43**:303, 1954.
- DEVADATTA, S., GANGADHARAM, P. R. J., ANDREWS, R. H., FOX, W., RAMAKRISHNAN, V. V., SELKON, J. B., i VELU, S.: *Bull. WHO/OMS*, **23**:587, 1960.
- DIEKE, S. H., i RICHTER, C. P.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **83**:195, 1945.
- DIXON, R. L., SHULTICE, R. W., i FOUTS, J. R.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **103**:333, 1960.
- DUNCAN, W. A. M.: *Proc. europ. Soc. St. Drug. Tox.*, **2**:67, 1963.
- DUTTON, G. J.: *Proc. europ. Soc. St. Drug. Tox.*, **4**:121, 1964.
- EDER, H. A., FINCH, C., i MCKEE, R. W.: *J. clin. Invest.*, **28**:265, 1949.
- EVANS, D. A. P.: *Méd. Hyg.*, **20**:905, 1962.
- EVANS, D. A. P.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**:178, 1965.
- EVANS, D. A. P., i WHITE, T. A.: *J. Lab. clin. Med.*, **63**:394, 1964.
- EVANS, F. T., GRAY, W. S., LEHMANN, H., i SILK, E.: *Lancet*, **ii**:1.229, 1952.
- FOUTS, J. R., i ADAMSON, R. H.: *Science*, **129**:897, 1959.
- FOUTS, J. R., i BRODIE, B. B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **119**:197, 1957.
- FOUTS, J. R., i HART, L. G.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**:245, 1965.
- FRASER, G. R.: *Lancet*, **i**:964, 1961.
- GHAZAL, A., i WRIGHT, H. N.: *Biochem. Pharmacol.*, **8**:174, 1961.
- GIBSON, G. H.: *Biochem. J.*, **42**:12, 1948.
- GILLETTE, J. R.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**:42, 1965.
- GILLETTE, J. R., DINGELL, J. V., SULSER, F., JUNTZMAN, R., i BRODIE, B. B.: *Experientia*, **17**:417, 1961.
- GIROUD, A.: *Proc. europ. Soc. St. Drug. Tox.*, **1**:25, 1963.
- GOLDBERG, A.: *Quart. J. Med.*, **28**:183, 1959.
- GOLDENBERG, H., i FISHMAN, V.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **108**:178, 1961.
- GRANICK, S.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**:188, 1965.
- HARRIS, H., i KALMUS, H.: *Ann. Eugenics*, **15**:24, 1949.
- HARRIS, H., KALMUS, H., i TROTTER, W. R.: *Lancet*, **ii**:1.038, 1949.
- HAWKING, F., i PERRY, W. L. M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **3**:320, 1948.
- HODGE, J. V., NYE, E. R., i EMERSON, G. W.: *Lancet*, **i**:1.108, 1964.
- HOPPE-SEYLER, G.: *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.*, **9**:32, 1885.
- HUGUES, H. B., BIEHL, J. P., JONES, A. P., i ACHMIDT, L. H.: *Amer. Rec. Tuberc.*, **70**:266, 1954.
- HURTS, E. W.: *Lancet*, **ii**:799, 1959.
- INSCOE, J. K., i AXELROD, J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **129**:128, 1960.
- JAY, G. E., Jr.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **90**:378, 1955.
- KALOW, W.: *Pharmacogenetics. Heredity and the response to drugs.* (W. D. Saunders Co., Philadelphia, London, 1962).
- KALOW, W., GUNN, D. R.: *Ann. hum. Gen.*, **23**:239, 1959.
- KEBERLE, H.: *Proc. europ. Soc. St. Drug. Tox.*, **2**:79, 1963.
- KITCHIN, F. D., EVANS, K. H., CLARKE, C. A., MCCONNELL, R. B., i SHEPPARD, P. M.: *Brit. Med. J.*, **i**:1.069, 1959.
- KRANTZ, J. C., Jr., i CARR, C. J.: *The pharmacological principles of medical practice.* Second edition (Williams & Wilkins, Co., Baltimore, 1951).

- KUNIN, C. M., GLAZKO, A. J., i FINLAND, M.: *J. Clin. invest.*, **38**:1498, 1959.
- LAPORTE, J.: *Capitols sobre Idiosincràsia a «Patologia Farmacològica», vol. I (Laboratorios del Dr. Esteve, S. A. - Barcelona)*.
- LAPORTE, J., ESPERALBA, J., i VILARDELL, E.: *Treballs Soc. cat. Biol.*, **20**:121, 1966.
- LASAGNA, L.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**:312, 1965.
- LAURENCE, D. R.: *Proc. europ. Soc. St. Drug Tox.*, **4**:145, 1964.
- LEHMANN, J., i LIDDELL, J.: *Brit. Med. J.*, **ii**: 501, 1964.
- LIPMAN, F.: *J. biol. Chem.*, **160**:173, 1945.
- LOROCHE, M. J., i BRODIE, B. B.: *J. Pharmacol. exp. Therp.*, **130**:134, 1960.
- LYNEN, F., REICHERT, E., i RUEFF, L.: *Ann. Chem.*, **578**:1, 1951.
- MCLUEN, E. F., i FOUTS, J. R.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **131**:7, 1961.
- MAGGEE, P. N., i LEE, K. Y.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **104**:916, 1963.
- MARCH, P.: «Metabolismo de la isoniacida». *Tesi doctoral. Barcelona, 1966.*
- MARKS, P. A., i BANKS, J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **123**:198, 1965.
- MASSANA, J.: *Tesi doctoral en curs de realització.*
- MEIER, H.: *Experimental Pharmacogenetics (Academic Press, New York, London, 1963).*
- MODELL, W.: *J. amer. med. Ass.*, **196**:415, 1966.
- MOTULSKY, A. G., KAGUT, J. M., THIEME, W. T., y MUSTO, D. F.: *Clin. Res.*, **7**:89, 1959.
- MÜHLENS, P.: *Naturwissenschaften*, **14**:1.162, 1926.
- NATOFF, I. L.: *Proc. europ. Soc. St. Drug Tox.*, **4**:158, 1964.
- NYHAN, W. L.: *J. Pediat.*, **59**:1, 1959.
- O'BRIEN, D., i HAAKE, M. W.: *Amer. J. Dis. Child.*, **100**:873, 1960.
- ODELL, G. B.: *J. clin. Invest.*, **38**:823, 1959.
- PASKIND, H. A.: *J. Lab. clin. Med.*, **7**:104, 1921.
- PAUNESCU, E., i BUZESCUM: *Rum. med. Rev.*, **4**:38, 1961.
- PETERS, R. A.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **97**:21, 1955.
- PRIEST, J. H.: *Amer. J. Dis. Child.*, **100**:869, 1960.
- QUINN, G. P., AXELROD, J., i BRODIE, B. B.: *Biochem. Pharmacol.*, **1**:152, 1958.
- RABY, C.: *Anales Med. (Especialidades)*, **51**: 1, 1965.
- REMMER, H.: *Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.*, **235**:279, 1959.
- REMMER, H.: *Proc. europ. Soc. St. Drug Tox.*, **4**:57, 1964.
- REMMER, H.: *Proc. europ. Soc. St. ærug. Tox.*, **7**:154, 1966.
- RICHARDSON, H. L., STIER, A. R., i BORSOS-NACHTNEBEL, E.: *Cancer Res.*, **12**:356, 1952.
- RUMPEL: *Citat per SOLLMAN.*
- SALDANHA, P. H., i BECAK, W.: *Science*, **129**:150, 1959.
- SAWIN, P. B., i GLICK, D.: *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.*, **29**:55, 1943.
- SCHMID, R.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **104**: 1.034, 1963.
- SCOTT, E. M., i GRIFFITH, I. V.: *Biochim. Biophys. Acta*, **34**:584, 1959.
- SCOTT, T. G.: *Brit. J. Ophthal.*, **29**:12, 1945.
- SESSIONS, J. T., Jr., MINKEL, H. P., BULLARD, J. C., i INGELFINGER, F. J.: *J. clin. Invest.*, **33**:1.116, 1954.
- SOLLMAN, T.: *A Manual of Pharmacology. Eight Edition (W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1957).*
- STAMATOYANNOPOULOS, G., PANAYOTOPoulos, A., i PAPAYANNOPOULOU, TH.: *Lancet*, **ii**: 932, 1964.
- SUNAHARA, S.: *Bull. U. I. Tuberc.*, **32**:513, 1962.
- SURINYACH, R.: *Treballs Soc. cat. Biol.*, **19**: 1, 1964.
- TAKAHARA, S., HAMILTON, H. B., NEEL, J. V., KOBARA, T. Y., OGURA, Y., i NISHIMURA, E. T.: *J. clin. Invest.*, **39**:610, 1960.
- THIEULIN, J.: *J. pharm. Chem.*, **22**:463, 1920.
- TÖNZ, O., i BETKE, K.: *Klin. Wchschrft.*, **40**: 649, 1962.
- TREFOUËL, J., TREFOUËL, J., NITTI, F., y BOVET, D.: *C. R. Soc. Biol.*, **120**:765, 1935.
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H., i MERCIER-PARROT, L.: *A «Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations» (J. & A. Churchill It., London, 1960).*
- VAN CREVELD, S.: *Arch. Dis. Child.*, **9**:9, 1934.
- VENABLE, J. P.: *J. Nat. Med. Ass.*, **44**:7, 1952.
- VILLEE, C. A.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**: 237, 1965.
- VON WARBURG: *Citat per KALOW (1962).*
- WILLIAMS, R. T.: *Proc. europ. Soc. St. Drug Tox.*, **4**:9, 1964.
- WILSON, J. G.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**: 219, 1965.
- WINTROBE, M. M.: *J. amer. med. Ass.*, **196**: 415, 1966.
- ZERNICK, F.: *Dtsch. med. Wschr.*, **ii**:858, 1919.