

Sessió científica del dia 13 de juliol de 1934

PRESIDENCIA DEL DR. PROUBASTA

## La Cobra toxina per via intradèrmica. Un nou antiàlgic.

pels Drs. JESÚS BELLIDO, JOAN GIBERT-QUERALTO  
i C. POL ALEU

Els treballs d'investigació que amb més entusiasme han estat per nosaltres sempre empresos en el nostre camp d'activitats, són els que d'una manera directa o indirecta tendeixen a anular o almenys a esmorteir l'assot de la humanitat que és el dolor. «Sedare dolore opus divinum est» ens deia Hipòcrates, i ¿qui de nosaltres no sent una particular complaença en personificar-se instrument del benestar, de la pau somàtica i psíquica que assadolla el malalt quan veu que s'allunya, encara que sigui temporalment, el flagell del dolor?

No ens manquen mitjans per a combatre'l. Però analitzant el gran grup d'analgèsics fins ara coneguts, veiem el que resta per fer encara en aquest camp de la terapèutica. Mentre els uns són en molts casos ineficaços, d'altres el minven a costa d'un mal major: la toxicomania. Fel·liment, i degut a una casualitat en la investigació — com tants d'altres descobriments que es manifesten obeint, no l'home, sinó una Llei superior — Monaelesser, a començos del 1929, besllumà una nova possibilitat en la terapèutica analgèsica. Vista la millora observada per un leprós en els seus dolors en ésser picat per una aranya (Taràntula) verinosa a Cuba, volgué utilitzar els verins dels gèneres *Naja* (cobra) i *crotalus* (Cròtal) i assolí la seva preparació sota la direcció del Professor Calmette amb verí procedent de l'Institut Pasteur de Saigon, segons la tècnica descrita per Calmette l'any 1892. Aquest mateix comprovà en 1901 els efectes analgèsics del verí en ésser mossegat per una cobra al dit anular.

Després del fet memorable observat per Monaelesser, una plèiade d'investigadors han confeccionat sengles estadístiques variant les concen-

tracions i la topografia de la injecció, però emprant tots com a via d'administració la *subcutània*. I aquesta via ha estat emprada també per nosaltres en un principi. Raonant, però, la tècnica, es dedueix en conseqüència que, procedint d'aquesta manera, només ens valem d'un dels tres mitjans — i no el més lògic precisament — que usem en la pràctica en combatre el dolor. En efecte: podem jugular el quadre dolorós, o interrompent la via centripeta de conducció sensitiva, o administrant l'analgèsic a una regió qualsevulla de l'organisme, o, com sembla més raonable, anestesiant el punt de partida de la via dolorosa per la injecció loco dolenti i *intradèrmica*. Alajouanine i Thurel (1) donen una gran importància a la zona d'excitació i a la seva supressió per a jugular el dolor en les neuràlgies de trigèmin. I com que el neixement de les fibrilles sensitives és en el dermis, creiem que és aquí on s'ha d'injectar el producte per a obtenir el màxim efecte. Recordem els treballs de Lemaire, Sicard i Lichtwitz (2), que ja tractaven les crisis doloroses amb injeccions intradèrmiques de novocaïna a 1 per 100 i de solucions alcalines, *loco dolenti*.

Se'ns pot objectar que, essent la Cobra Toxina un verí neurotròpic, tant se val la forma d'administració. Però hi hem de dir: talment com la inoculació ràbica, els símptomes de la qual es manifesten més precoçment com més alta ha estat la contaminació, l'analgèsia amb verí d'ofidis serà més manifesta com més prop del punt de partida del dolor injectem. També ens pot ésser discutit el seu efecte en els casos de dolor per compressió nerviosa troncular i en aquests sostindrem la nostra tesi amb l'exposició de la teoria del dolor referit en les distintes concepcions de Head, Ross i Mackenzie, que serà feta en lloc oportú. Com a colofó citem Orticoni (3), el qual exposa que en els casos de neoplàsia la injecció *loco dolenti* és, sense cap dubte, més activa.

En resum, i per tot el que hem exposat i per altres raons que seran detallades en el curs d'aquest treball, establim la via intradèrmica com la més útil per a aconseguir l'efecte desitjat en la seva màxima eficàcia.

#### ACCIÓ FISIOLÒGICA DEL VERÍ DE COBRA

La cobra, com altres rèptils el verí dels quals és emprat en les seves propietats analgèsiques, pertany a la família dels ofidis. Segons Dumeril, podem classificar-los en:

Aglifs (no verinosos)	}	Opistoglifs	(poc verinosos)	
Odontoglifs (verinosos)		}	Proteroglifs	Conocercs - Gènere Naja
				Platicercs
	}	Selenoglifs	{ Crotalus Viperines	

Entre les Nages més importants tenim : la *Naja tripudians* o cobra di-capello o de lents, que és la més perillosa ; la *Naja haje* o àspid de Cleopatra ; la *Spedo hoemachates*, o Naja negra, coneguda també amb el nom de serp escopidora per la gran quantitat de verí que llança. De menys importància és el gènere *Bongarus*.

Entre els gèneres *Elaps*, tenim la serp coral del Brasil.

I entre el gènere *Hydrophis*, o serps de mar, no cal citar-ne cap, ja que no tenen interès per a nosaltres.

Del gènere *Crotalus* tenim els *Botrops* i els *Crotalus*, amb les espècies : *Crotalus horridus* o serp de cascavell, els *Lachesis* i els *Trigonocéfals*.

De les viperines mereixen citar-se les Echidnes, Cerastes, Peliades i les Víbres. A Europa només hi ha cinc espècies verinoses : la *Vipera aspid* dels Pireneus Orientals, la *Vipera berus* de les Serralades Cantàbrica i Gal·laica, la *Vipera latastei* de les muntanyes del centre i del migdia d'Espanya, i la *Vipera Ammodytes* coneguda vulgarment a Catalunya amb el nom d'escorçó.

La diferència entre elles obeeix principalment a les característiques d'orientació, forma i nombre de llurs dents.

El verí emès per aquests rèptils varia en la seva quantitat d'unes a altres espècies. (\*)

En sortir de les glàndules és espès, de color ambrí, soluble en l'aigua, àcid, de gust amarg segons els uns (4) o insípid segons els altres (Vibert) (5), inodor, una mica més dens que l'aigua destil·lada. Per regla general, es pot establir que la quantitat de verí sec correspon d'un 20 a un 38 per 100 de verí líquid.

Delezenne, Ledebt i Fourneau (6) demostren que el verí de cobra és una diastasa, l'acció de la qual s'exerceix principalment sobre els fosfàtids. Les característiques que l'aproximen a les enzimes (Calmette) són les següents :

Amb el permanganat potàssic, el clorur de calç, els hipoclorits alcalins i el clorur d'or, forma un precipitat insoluble i inofensiu (Calmette).

Presenta la reacció del biuret. És destrueix pel ràdium (Phisalix) i la seva toxicitat es destrueix també per la llum solar.

Sense les seves albúmines conserva la toxicitat.

En la seva composició intervenen pròtids, greixos, sals (clorurs i fosfats de calç, d'amoni i de magnèsia), moc i restes epiteliàls. Gautier diu que el verí conté alcaloides d'acció reductora semblant a la de les ptomaïnes. Delezenne ha demostrat que conté diastases proteolítiques capaces de descompondre les albúmines normals en productes molt tòxics. També hi ha una petita quantitat de lab-ferment.

Phisalix i Bertrand han isolat dos principis actius del verí de víbria : l'*equidnasa*, que es destrueix per la calor poc elevada, i l'*equidno-toxina*.

(\*) Calmette per expressió de les glàndules d'un *Lachesis* aconseguí extreure 0'320 mg. de verí líquid; Maclaud aconseguí recollir fins 5'5 gr. de verí en la serp escopidora. És interessant citar que la major quantitat de verí s'obté després d'haver deixat les serp sense menjar durant un cert temps, pel fet que el verí serveix als ofidis com a ferment que empren per a llur digestió.

Aquests verins contenen: 1, una neurotoxina, i 2, una hemorragina de Flexner, la qual produeix edema local, digestió ràpida dels teixits i coagulació amb dissolució de la sang.

Els colúbrids contenen gairebé exclusivament neurotoxina (predomini dels fenòmens generals) i en els vipèrids predomina l'hemorragina (major evidència del fenòmens locals) (7). D'aquí que per a fins terapèutics es prefereixi el verí de cobra al de cròtal, per la seva major riquesa en neurotoxina.

L'acció d'aquests verins s'exerceix preferentment sobre els fostàtids i en especial sobre les lecitines, provocant la formació d'un anhidrid de l'èter palmito-fosfoglicèric de la colina, denominat *lisocitina*, soluble en l'aigua. Aquesta citolisina (Kyes ha preparat la seva cobra-lecithide) que actua sobre el sistema nerviós, té una acció hemolitzant sobre tota mena de sang. Morgenroth ha estat qui, amb una barreja de verí + antitoxina + lecitina + àcid clorhídric, ha obtingut un lecitid hemolitzant. Altera les cèl·lules de diversos òrgans i les dels tumors a dependència dels nuclis dels quals allibera productes immediatament nocius per a aquelles cèl·lules (8). Aquest poder citotòxic està avalat pels treballs de Taguet, Rousseau i Dumatras (9), els quals demostren els canvis que sofreix la respiració i els processos de glucolisi del llevat de cervesa sota l'acció del verí de cobra.

El mecanisme d'actuació de les citolisines resulta de l'acció conjugada de l'amboceptor (sensibilitzador), del verí i el complement (alexina), de la cèl·lula.

Precisant, podem classificar l'acció biològica d'aquests verins de la manera següent:

*Sobre l'organisme en general:* podem agrupar els símptomes en:

Locals (tumefacció, hipotèrmia local, embotament)

Generals	}	bulbars	} respiratoris circulatoris vòmits
		vasculars	

No tots els verins tenen la mateixa intensitat. El més enèrgic és el de la *Naja* (1/4 de mil·ligram mata 1 kgr. de cobra). Per a actuar necessita penetrar per via limfàtica o sanguínia.

Com a particularitat, citarem que els mateixos ofidis i certs animals com les civetes d'Àfrica i d'Àsia, l'eriçó i el porc són resistents a la picadura d'aquests rèptils.

Agrupant els efectes per sistemes, tenim:

*Sobre el sistema nerviós.*—En contacte amb la cèl·lula nerviosa i a dosi

mortal, entra en combinació amb els fosfàtids d'ella, i suprimeix la sensibilitat, sense alterar la conductibilitat motriu. D'aquí el seu ús com a analgèsic.

Phisalix, Claude i Charrin, Ewing, Kelvington, reproduïxen experimentalment en el conill lesions nervioses consistents en cromatolisis, acoloriment més difús, els límits nuclears menys precisos, degeneració cel·lular desigual. No hi ha inflamament cel·lular, ni lesions inflamatòries ni vasculars.

Per ésser el de cobra el més neurotòxic de tots els verins, Calmette creu que hom hauria de reprendre els assaigs començats amb Mézie, de tractament de l'epilèpsia.

Sobre el bulb, G. Pacella ha observat efectes en els centres circulatori i respiratori. Houssay i Hug (10), amb la tècnica del cap isolat, han demostrat l'evidència d'una acció respiratòria i circulatoria del verí de serp de cascavell independent de la tensió del líquid de perfusió. Trastorns en el ritme i freqüència respiratòria, braquicàrdia, atur i acceleració cardíaca i trastorns en els moviments gàstrics i intestinals foren els fets per ells registrats. Risquer (11) ha estudiat l'acció del verí de les serps macagua i cascavell sobre el sistema nerviós i la sang.

*Sobre la coagulació de la sang.*—Houssay i Sordelli (12), experimentant *in vitro*, estableixen que no hi ha antagonisme real entre els verins coagulants i anticoagulants. Els darrers destrueixen la citozima i, per tant, no es forma la trombina. Els primers també destrueixen la citozima i serien anticoagulants si no tinguessin ensems una acció de trombina. Per tant, el resultat brut depèn de l'acció del verí anticoagulant sobre el fibrinògen. Entre els verins anticoagulants per acció lipolítica de la citozima tenim els de cobra.

Els de *Vipera russellii* i *Bungarus fasciatus* acceleren ràpidament la coagulació. El de *Crotalus adamenteus* només és coagulant *in vivo* (13).

Segons Arthus (14) hi ha una acció antagònica entre el verí de Daboya coagulant i el de cobra anticoagulant (*in vivo* i *in vitro*). Segons aquest autor, el de cobra és doblement anticoagulant per la substància que conté, la qual retarda la transformació de protrombina en trombina i per l'antitrombina que genera, retardadora de l'acció de la trombina.

*Sobre la reacció actual sanguínia.*—Segons Taguet, el verí de serp obra sobre el Ph per la seva acció a nivell de les terminacions endovasculares del gran simpàtic. Com que en els cancerosos hi ha alcalinitat, la injecció del verí tendria a transformar aquesta alcalosi en acidesa.

*Sobre la sedimentació globular.*—Aquino i Houssay (15) creuen que els verins coagulants augmenten inicialment la resistència globular, degut a un dipòsit de fibrina sobre els glòbuls, determinant una protecció ulterior. Troisier i Richet estableixen una disminució inicial de la resistència globular.

*Sobre la pressió arterial.*—Laignel-Lavastine, Würmser i Koressios (16), han demostrat experimentalment una acció hipotensiva del verí de cobra sobre el conill, efecte que persisteix després de vagotomia doble i d'injecció d'atropina. La hipertensió adrenalínica resta disminuïda després d'injeccions de verí de cobra.

Gautrelet i Halperis (17) han obtingut una hipotensió mercada i durable després de la injecció intravenosa en el gos d'una dosi no mortal de verí de Naja. De llurs experiments en dedueixen que el descens tensiònal no és conseqüència d'una acció central ni d'una acció perifèrica, sinó d'una acció directa del verí sobre els capillars.

Vernes i Koressios (18) han emprat el verí de cobra com a hipotensor i a dosis d'una centèsima de mil·ligram actua com a tal amb vasodilatació perifèrica, braquicàrdia i miòsi; durant algunes setmanes el seu efecte sembla degut (Laignel-Lavastine, Würmser i Koressios) a una acció electiva, directa, del verí de cobra sobre els vasos perifèrics, independentment del vago.

*Sobre els vasos*.—Pot actuar de dues maneres: segons Vernes i Koressios (loc. cit.) l'acció antiàlgica s'ha d'atribuir al fet que probablement al costat de les propietats neurotòxiques hi hagi una acció vasodilatadora. Aquesta acció vascular explicaria els efectes sobre els vasos del fons de l'ull observats per Baillart i Koressios i la disminució dels edemes en els cancerosos.

Houssay (21) cita el concepte de V. Brazil, el qual creu que l'acció hemorràgica del verí seria per citolisi o proteolisi de l'endoteli vascular i la reacció local seria conseqüència de les propietats coagulants i proteolítiques del verí.

Tindria, per tant, una acció vasodilatadora i una altra citolítica.

*Sobre les fibres musculars llises*.—Independentment del seu poder hemolític, coagulant i d'acció local, el verí de serp exerceix la seva acció sobre la musculatura llisa de l'úter i de l'intestí isolats del cobai, en els quals produeix contractura i disminueix intensament, de vegades, l'acció de l'atropina i de l'adrenalina (Velarde i Miravent) (22).

*Sobre el múscul estriat*.—Paral·lelament a la seva acció hemolítica, segons Houssay i Mazocco (23), el verí de cobra determina contractura en el múscul estriat, generant àcid làctic. Augmenta el lactacidògen i el fòsfor lliure. Semblant a la de l'hemoglobina en l'hemolisi, hi ha difusió del potassi i del fòsfor. Hi ha un augment de la reobase del nervi, sense canvi en la cronàxia. L'acció del verí s'exerceix sota la influència de la lisocitina.

Una vegada exposada l'acció fisiològica del verí de cobra en les seves diverses manifestacions amb les característiques físico-químiques, les seves propietats biològiques i un brevíssim resum de la descripció zoològica dels seus éssers productors, passarem al segon apartat del pla traçat.

#### APLICACIONS TERAPÈUTIQUES

Ja de temps és usat el verí de serp en medicina homeopàtica, com a analgèsic, a dosis d'una milionèsima de mg. (Laignel-Lavastine i Koressios) (24). Segons Villechauvais (25) el verí de cròtal té aplicació terapèutica en múltiples afeccions pertanyents a gairebé tots els sistemes de la nostra economia. Aquest autor emprà el verí de víbria per la seva acció més suau. El seu principi actiu fóra el zenc (Delezenne).

Encara que en l'esperit de tots hi ha el concepte de la ineficàcia d'a-

questa terapèutica homeopàtica, no serà de més recordar la completa innocuïtat i per tant inutilitat del verí dels ofidis quan és administrat per via digestiva.

Celso, deia: «Venenum serpentum non gustu sed in vulnere nocet», frase que més tard ha tingut la seva comprovació científica. Fou Thomas R. Fraser qui, l'any 1897, donà a conèixer l'acció antiverinosa de la bilis sobre el tòxic de la cobra i explicà, així, la seva innocuïtat per via digestiva. Renaud (26), basant-se en els treballs de H. Vincent, neutralitzà el verí de cobra amb solució saturada de palmitat de sosa o de sabó medicinal. Les seves reaccions són idèntiques, per bé que més lentes a les que Vincent va observar amb les toxines microbianes. Després de la seva neutralització i transformat en cripto-toxina (Vincent), perd les seves propietats tòxiques, fins al punt que es pot injectar impunement al cobai de 400 grams una barreja corresponent a 40 dosis mortals, amb la qual cosa queden comprovades les idees de Fraser.

Werman, de Moscou (27), admet que «in vitro» la bilis altera una mica la constitució química dels verins, però que aquesta substància està completament desproveïda d'acció curativa en l'enverinament ofídic.

Aquesta propietat ha estat emprada amb fins terapèutics per Vernes i Koressios.

Vista la inutilitat digestiva, s'ha provat la parenteral i, per gairebé tots els investigadors, la subcutània.

Tres són les aplicacions, per nosaltres conegudes, que ha tingut en la clínica el verí de cobra. A primer terme, com a antiàlgic.

El primer cas tractat fou un limfosarcoma, per Monaelesser, malalt en el qual cessaren els dolors després d'haver-se assajat sense èxit una cura radioteràpica.

Monaelesser i Yaguet (28), després d'una estadística de 115 malalts sense preelecció (tots ells amb neoplàsies), diuen que després de la quarta i cinquena injecció practicada cada tres o cinc dies, el dolor començà a amainar, i el primer que desaparegué foren les crisis doloroses. Idèntics resultats experimenten Halphen, Djiropoulos i Pasqualine (29) (l'han emprat en els càncers faringo-laringis practicant les injeccions subcutànies i intratumorals amb millora dels dolors i disfàgia) i Rossi (30) en dos càncers i una neuràlgia rebel del trigèmin.

Laignel-Lavastine i Koressios (loc. cit.), publiquen sis observacions de càncer en distintes regions de l'organisme, amb sedació intensa o completa desaparició dels dolors. En aquest treball experimenten una reactivació inicial i passatgera del dolor, que creuen indispensable per a obtenir el màxim efecte. En una segona comunicació, els mateixos autors (31) divideixen el nombre d'observacions en dos grups: les que responen al tractament (16 casos distribuïts en càncers abdominals i toràcics, càncers vertebrals i càncers superficials), i els que en són refractaris (degut a existir compressions de troncs importants, a la formació d'abscessos, plaques de necrosis, obstrucció intestinal per disseminació àmplia del tumor, etc.). Aquí ja no assenyalen com a condició indispensable l'existència d'hiperàlgia inicial.

Ravina (loc. cit.), i Filippini (32), en unes comunicacions de divulgació, se senten també entusiastes dels efectes analgèsics del verí de cobra.

La segona (en importància) finalitat proposada pels investigadors, és la possible capacitat lítica del verí sobre les neoplàsies.

Calmette, Saenz i Costil (33), experimentant sobre l'adenocarcinoma provocat de la rata, han observat una acció lítica evident del verí sobre el tumor, quan hi és injectat directament. En canvi, només retarda lleugerament la mort de l'animal quan és administrat allunyat de la tumoració.

No té cap efecte preventiu sobre l'evolució de l'adenocarcinoma.

Monaelesser i Taguet (loc. cit.) manifesten la possibilitat de detenció en el seu desenvolupament i en certs casos, en l'home, regressió de la neoplàsia fins a la cicatrització.

Pasqualini, citat per Dumatras, i aquest últim autor, sostenen la capacitat lítica d'aquest verí, l'acció del qual és d'èxit menys freqüent i de menys continuïtat que com a antiàlgic.

No són tan optimistes Laignel-Lavastine i el seu col·laborador Koresios, els quals no han observat cap efecte regressiu. Taguet (34), en una nota, confirma la resistència que ofereixen certes neoplàsies de fetge, pàncreas, estómac i ronyons. Lemaitre no ha obtingut tampoc cap regressió.

La possible acció curativa del càncer pel verí de cobra és, encara, un fet per demostrar.

Com a hipotensor l'han emprat Vernes i Koressios (loc. cit.), i han observat que el seu efecte dura diverses setmanes.

Tots els autors citats fins ara, junt amb Orticoni (loc. cit.), estan d'acord a assenyalar el millorament de l'estat general en la majoria de malalts.

I, finalment, Pech i Goldberger (35), han obtingut la cessació d'una hemorràgia uterina funcional, amb aquestes substàncies.

Analitzades les diferents aplicacions terapèutiques que el verí de cobra ha obtingut, passarem ara a comentar el tercer punt del nostre pla d'exposició.

#### RAONAMENT PER A L'ELECCIÓ DE LA VIA INTRADÈRMICA

Gairebé tots els que fins aquest moment han emprat la Cobra Toxina han usat com a única via la hipodèrmica. I, per què? Ningú no ha raonat el seu procediment, i, si ho haguessin fet, probablement haurien elegit la que nosaltres creiem més lògica: la intradèrmica.

En efecte: si bé la sensibilitat dolorosa només té fibres nervioses especialitzades en la còrnia, és un fet comprovat actualment l'existència de terminacions doloroses a la pell, semblant a les cornials. Bourguignon (36) en les tres classes de terminacions sensibles de la pell que descriu, a les quals corresponen tres cronàxies i tres sensacions, creu que el corpuscle de Meissner, corresponent a la cronàxia mitjana, és el punt de partida de la sensibilitat dolorosa i del formigueig.

Fisiològicament, i segons la classificació de Head, aquesta sensibilitat



correspondria a la protopàtica (encara que no exclusivament, ja que per a la localització del dolor s'ha de connexionar amb l'epicrítica i la profunda) de naturalesa més primitiva i de regeneració més ràpida que les altres.

Segons altres autors (Trotter i Davis, Boring i Carr) (37), aquesta distinció entre sensibilitat protopàtica i epicrítica, ja ha d'ésser abandonada.

Contràriament a la llei de Bell-Magendie (o sia l'exclusivitat de les rels posteriors per la conducció sensitiva) és admesa per alguns autors, com Foerster (38) l'existència d'una via auxiliar en les rels anteriors, almenys per a la sensibilitat dolorosa i la profunda, i no sols això, sinó que es creu possible la conducció de l'estimulació dolorosa a través del gran simpàtic, com Bourguignon estableix per a la sensibilitat tèrmica.

L'estímul dolorós nascut en una regió cutània qualsevol, segueix per les vies esmentades al collector cerebro-espinal. En aquest cas, la localització és precisa. Però si parteix d'una víscera, pel concepte del dolor esmentat exposat per Head, comentat per Ross i reformat pel criteri de Mackenzie (39) la topografia no és assenyalada a la víscera sinó a la regió cutània corresponent, la invenció de la qual segueix la mateixa via cerebro-espinal que la visceral.

Aquestes teories clàssiques del dolor esmentat, semblen trontollar davant les noves conquestes de la fisiologia de la sensibilitat. Carnett (40), entre altres, suggereix la idea que en molts casos el dolor visceral no és reflectit segmentàriament a la pell, sinó que hi pot haver dolor i hipersensibilitat cutània independent de tota lesió visceral.

Ara bé; si tenim a la nostra disposició una substància analgèsica neuroflicca d'acció tan central com perifèrica, però l'efecte de la qual es manifesta primer en els nervis topogràficament corresponents a la regió en la qual s'ha rebut la inoculació (recordem les observacions de Calmette, que fou mossegat per una cobra, el qual va sentir una anestèsia progressiva i ascendent del braç, que cessà en administrar-li sèrum antiverinós), sembla lògic deduir que injectarem la substància tan pròxim al punt de partida com ens sigui possible. I si sabem que les fibrilles receptores de la sensibilitat dolorosa estan al dermis, serà forçós practicar la *injecció intradèrmica* per aconseguir el fi proposat.

D'aquesta manera, no sols actuem sobre el sistema nerviós el més precoçment possible, sinó que eliminem la zona d'irritació generadora del dolor (Alajouanine i Thuirel) (loc. cit.), d'una manera semblant a aquella amb la qual Arnulf i Frieß (41) milloren els fenòmens dolorosos i tròfics en els traumatismes articulars, per la injecció intraligamentosa de novocaïna.

Conseqüència d'aquests raonaments, ha estat que nosaltres hàgim emprat gairebé des d'un principi la via intradèrmica.

#### DOSIFICACIÓ

Naturalment que la dosi i el ritme d'injeccions variarà segons la via. Monaelesser i Taguet empen la solució preparada segons les indicacions de Calmette i valorada en unitats rata, equivalents a una centèsima de milligram de verí.

Aquests autors proposen una solució de 0,5 cc. contenint de 2,5 a 20 i

més unitats rata donades cada tres o cinc dies. Calmette, Saenz i Costil diuen que s'ha d'assajar la sensibilitat del malalt, donant una unitat rata que s'injecta tres vegades amb tres dies d'interval.

Laignel-Lavastine i Koressios donen dosis de 1/10 de mil·lígram experimentant una reacció inicial. Idèntica dosi emprà Rossi.

Les ampolles que contenen el verí s'escalfen a temperatura no superior a 70 graus a fi d'evitar els fenòmens de shock.

Vernes i Koressios, per a obtenir un verí estable, el neutralitzen amb sabons, com ja hem dit, i l'empen a dosis de 0,02, 0,03, 0,05, 0,2 de mil·lígram.

Un fet digne de comentar-se és la reactivació inicial del dolor que Laignel-Lavastine i Koressios troben i que creuen necessària perquè el verí actui. Segons ells (42), en tots els casos en què hi ha reactivació momentània hi ha millora. Si aquella no és passatgera, tampoc no existeix aquesta, i si no hi ha reactivació, el resultat és negatiu.

Aquest fenomen no és assenyalat per cap altre autor; no obstant, en dos casos de la nostra estadística en els quals hi hagué una hiperàlgia inicial, l'efecte analgèsic fou ràpid.

I ara, ens cal preguntar: ¿és que hem d'emprar la mateixa dosi per a tots els casos? o en altres paraules, ¿és que l'analgèsia apareixerà en administrar en tots i cadascun dels malalts la mateixa dosi de verí? Indubtablement que no. Hem de tenir en compte el factor de *sensibilitat personal*.

Indirectament, l'escola de Laignel-Lavastine ho determina, segons hem exposat, per la hiperalgèsia inicial. És, però, Dumatras (43) qui ha precisat el concepte. Segons aquest autor, cal determinar en cada cas, el dintell de sensibilitat, el qual varia en gran manera d'un malalt a l'altre (fins les 60 U. S. no s'observà millora en un càncer d'úter). Però és que no hem de traspassar aquest dintell, ja que amb l'afany d'obtenir afectes superats, generem un estat d'hipersensibilitat que fa intolerable la injecció. En conseqüència, no hem d'augmentar la dosi mentre obtinguem efectes sedatius.

En la nostra tècnica hem emprat la solució preparada per Oliveiro i Dumatras de París, a concentracions de 1, 2 i 4 unitats rata per dècima de centímetre cúbic.

Hem procedit a la injecció intradèrmica a ésser possible *loco dolenti* o almenys al llarg de la via centripeta de conducció de l'estímul. En un principi, fèiem una sola injecció de 0,3 cc. a 0,6 cc. i començàvem sempre per la concentració inferior; després, hem practicat 2 i 3 injeccions escalonades. Si el malalt no millora o millora poc amb les concentracions baixes, ràpidament passem a les superiors, fins arribar al dintell.

El ritme d'aplicació és practicar la injecció dies alterns si no millora o roman estacionari, i en cas d'ésser d'efecte favorable, repetim la terapèutica quan cessa la millora.

No hi ha cap perill quant al lloc d'aplicació. L'hem assajat a la regió precordial, coll, regió cefàlica, llengua, genives, etc.

Levent, citat per Decaux (44), diu que amb aquesta terapèutica no ha vist mai produir-se accidents greus. Els benignes diu que són insignificants; algunes vegades epistaxi o alguns trastorns bulbars, però sense recordar mai els enverinaments.

Pech i Goldberger, que, com oportunament hem dit, han assajat la via intradèrmica, separen una injecció de l'altra uns 10 cm. Nosaltres no observem aquest detall. Només establim una separació prudencial per abastar més camp.

RESULTATS EXPERIMENTALS

Les nostres investigacions han estat dirigides a malalts no cancerosos. Als que els era administrada morfina, establim un règim de resistència voluntària màxima a sol·licitar el tòxic per part del malalt.

La nostra estadística es compon de 14 casos detallats de la següent manera :

Observació I. — J. M. ; 71 anys. Endarteritis obliterant senil. Gangrena del peu esquerre. Tractament amb insulina i acetil-colina. Millora. Reapareixen els dolors. 5 U. R. subcutània de Cobra Tòxina. Millora transitòria. 5 U. R. intradèrmica *loco-dolenti*. Hiperàlgia inicial. Millora intensa que permet al malalt aixecar-se del llit i anar a casa seva pel seu propi peu.

Observació II.—J. E. ; 40 anys. Estat de mal anginós amb aortitis sifilítica. Ingressa després d'una setmana de no dormir. Injecció de 5 U. R. intradèrmica en el cinquè espai intercostal esquerre. Schok momentani. Desaparició definitiva de les molèsties. Queda un lleuger dolor sord, que no impedeix el descans ni la deambulació.

Observació III.—M. P. ; 55 anys. Neoplàsia pulmonar. Ciàtica a nivell del ciàtic popliteu extern de la cama dreta, que impedeix el descans. Injecció de 5 U. R. subcutània i 5 U. R. intradèrmica *loco-dolenti*. Desaparició definitiva del dolor. Persisteix un lleuger formigueig i anestèsia local.

Observació IV.—Proporcionada pel Dr. Olivé-Badosa.

Malalta de 50 anys, amb neoplàsia de coll uterí. Radioteràpia en dues sèries. És queixa de dolor intens, particularment a la defecació. 3 injeccions subcutànies de 5 U. R. amb lleugera calma. 3 injeccions intradèrmiques. Presenta un quadre amb hipotensió i angoixes. S'administren cada tres o quatre dies injeccions de 10 U. R. intradèrmiques. El dolor desapareix ensems que millora l'estat general de la pacient, augmenta la gana i pot caminar. En administrar 15 U. R. presenta una reacció d'hipersensibilitat amb edema local.

Observació V.—J. E. ; malalt de Raynaud. S'han amputat ambdós membres inferiors al nivell de 1/3 superior de la cuixa, per gangrena. Actualment prenia de 10 a 13 injeccions diàries de 0,03 gr. de morfina per a calmar el dolor. Injecció de 5 U. R. *loco dolenti*. Calma el dolor. Nova injecció de 10 U. R. en un munyó, 10 U. R. en l'altre, de nou en el primer seguides d'altres 10 en el segon (total 40 U. R.). Hiperàlgia inicial. Desaparició definitiva de les àlgies. Queden unes crisis de rampes intenses que obliguen a administrar de nou opiacis, si bé en molta menor quantitat. El ritme d'aplicació s'ha seguit deixant d'un a tres dies de descans.

Observació VI.—Proporcionada pel Dr. Puig.

Malalt de 40 anys, amb un ulcus-càncer de pílora. Dolors intensíssims. Injecció loco dolenti de 5 U. R. amb millora. Després s'administren tres injeccions al voltant del focus dolorós, amb cessació del dolor.

Observació VII.—J. S. ; 50 anys. Estat de mal anginós. Aortitis luètica. les crisis doloroses resisteixen tots els antiàlgics (excepte la morfina i vasodilatadors). S'administren 5 U. R. en el cinquè espai intercostal. Lleugera millora. Amb injeccions de 5 a 10 U. R. s'ha anat tantejant la seva sensibilitat. Passen unes tres setmanes sense sentir cap molèstia. (S'havien administrat unes quatre injeccions en el cinquè espai i en el naixement del plexe branquial). Reapareix el dolor si bé no tan intens. Injecció de 40 U. R. espaiades, al llarg de la regió precordial i braç esquerre (naixement i irradiació del dolor). Augmenten les molèsties, potser per haver passat el límit aconsellat per Dumatras. Més tard, calma el dolor. Segueix amb el tractament.

Observació VIII.—J. B. ; 70 anys. Malaltia de Hodgkin, insensible a la radioteràpia. Donàvem les injeccions loco dolenti, primer, de 5 U. R. i després, de 10 U. R. La millora només durava de quatre a cinc hores a 15 o 16 hores. Actualment, l'hem perdut de vista.

Observació IX.—M. P. ; 60 anys. Neuràlgies de trigèmin rebel a tot tractament. Injecció a nivell de la llengua, de 5 U. R. Millora. Noves injeccions de 5 U. R. a nivell de les genives. Millora que dura d'unes hores a un dia o un dia i mig. Injecció a nivell de la cara. No millora. Noves injeccions a nivell de les genives. Millora que dura 24 hores. Actualment estem tantejant el seu límit de sensibilitat, car en injectar d'una vegada 35 U. R. presentà una reacció d'hipersensibilitat amb edema local i eosinofília.

Observació X.—Malalta de 29 anys, amb neuràlgia intercostal rebel. Primera injecció a la regió *inframamària* esquerra, de 5 U. R. Millora que dura uns quinze dies. Reapareix el dolor, si bé no tan intens. Nova injecció de 10 U. R. Gairebé no millora. Nova dosi de 20 U. R. als dos dies. Reacció d'hipersensibilitat amb urticària i eosinofília. Millora. Actualment, no sabem res de la malalta.

Observació XI.—C. M. ; 35 anys. Ciàtica dreta rebel a tot tractament. Primera dosi de 5 U. R. loco dolenti amb lleugera millora. Noves injeccions de 5 U. R. i després de 7 U. R. Gairebé desapareixen els dolors en repòs. Reapareixen en caminar. Injeccions seriades al llarg del ciàtic amb un total de 10 U. R. i després de 15 U. R. Millora.

Observació XII.—M. R. ; 40 anys. Aortitis. Intensos dolors a nivell de la regió precordial i costat esquerre. Disnea d'esforç, cefalees intenses. 5 U. R., intradèrmica. Hiperàlgia inicial. Després calmen els dolors. 10 U. R. als quatre dies, amb desaparició dels dolors durant vuit dies. Al novè dia, 10 U. R. amb hiperàlgia que dura dues hores. Calma absoluta del dolor fins al moment present.

Observació XIII.—Proporcionada pel Dr. Bartrina-Soler.

Gran epitelioma de la regió lateral del coll. Inoperable. Tractament amb Roentgen. Intensos dolors per compressió nerviosa irradiats a tota la cara, espatlles i braç del mateix costat. 5 U. R. Millora del dolor. 5 U. R.

continua millorant. 4 injeccions més de 5 U. R. sense efecte. A la quarta injecció de 10 U. R. millora notablement. A la sisena i setena, desaparició completa del dolor. Per toxicomania prenia alguna que altra injecció de morfina.

Observació XIV.—Proporcionada pel Dr. Manresa.

Neuràlgia de trigèmin rebel a tot tractament. A les primeres injeccions no loco dolenti, però sí intradèrmiques, millora intensa. Després desapareixen les molèsties, si bé en certes èpoques de la seva malaltia també ha desaparegut espontàniament el dolor.

L'anàlisi dels casos exposats ens suggereix algunes consideracions.

En alguns casos, l'efecte ha estat teatral. A la primera injecció, el malalt s'ha sentit ràpidament millorat (Observacions II, III, IV, V, VI, X, i XII), però en alguns d'ells reapareixen les molèsties. En altres s'ha produït la hiperàlgia inicial assenyalada per l'escola de Laignel-Lavastine (observacions V, XI) que en uns es manifesta a la primera injecció i en altres (observacions I i VII) fins que s'ha arribat a una certa dosi.

En les observacions VIII i IX, l'efecte ha estat molt passatger, només d'algunes hores.

En l'observació V, en desaparèixer el quadre dolorós, queden unes rampes intenses tant o més molestes per al malalt que el dolor. En l'observació III quedà només una anestèsia amb lleugera sensació de formigueix.

I finalment, en les observacions IV, VII, IX i X hem presenciats i registrat l'aparició de fenòmens d'hipersensibilitat al verí.

Quines conseqüències en deduïm? Doncs, que la sensibilitat al verí és diferent en uns i en altres malalts. Cal tantejar el límit (Dumatras) i no passar-lo, perquè llavors el verí es fa intolerable al malalt.

Es per aquestes raons que nosaltres aconsellem passar ràpidament a la dosi immediata superior quan no s'aconsegueix millora, o la millora és estacionària, sigui en una sola puntura, sigui practicant diverses intradèrmiques al llarg de la zona d'irradiació.

Quan l'efecte és passatger, també hem d'augmentar la dosi, però procedint amb precaució per tal d'evitar les reaccions d'hipersensibilitat. Aquest tema serà objecte d'una nova comunicació.

Finalment, és molt interessant el fenomen observat en dos dels malalts, caracteritzat per l'aparició d'altres símptomes en desaparèixer el dolor. Zotterman (45) en una brillant monografia, estudia precisament aquest tema en la fenomenologia que apareix en comprimir un tronc nerviós. Segons aquest autor, la sensibilitat desapareix progressivament en els matisos per al tacte, fred, calor i dolor, i conclou que probablement hi ha vies diferents per a transmissió de cada un d'aquests estímuls. D'altra banda, Libmann (46) ens diu que en els individus hiposensibles, la sensació dolorosa queda substituïda per la de formigueig, entumiment, angoixa, etc. I si ja Bourgignon manifesta que la sensibilitat per al dolor i el formigueig es recull en un mateix corpuscle (de Meissner), fàcilment comprendrem que, en reemplaçar-se el dolor per les altres sensacions en els nostres malalts, és una mostra de que *la malaltia persisteix*, per què que n'hàgim fet una *entitat nosològica no dolorosa*.

## CONCLUSIONS

- 1.—El verí de cobra per via intradèrmica, té una acció superior a la seva administració per via subcutània, per :
  - a) acció més ràpida.
  - b) efecte més durador.
  - c) major intensitat analgèsica.
- 2.—Cal augmentar ràpidament la dosi en una sola injecció o en diverses seriadetes, en no observar millora o en quedar aquesta estacionària.
- 3.—No hi ha efectes secundaris de perill. Cal tantejar el límit per evitar els fenòmens d'hipersensibilitat.
- 4.—Hi ha casos que probablement també resistiran aquesta nova modalitat d'administració. Tal vegada amb la neutralització per sabons es podrà eixamplar el seu camp terapèutic, quan hàgim arribat als límits establerts en la seva forma actual de preparació.
- 5.—Probablement no hem obtingut encara la panacea que, sense lesionar el malalt, l'alliberi definitivament del dolor. No obstant, creiem que hem d'usar un producte quan el seu efecte és superior als analgèsics fins ara coneguts i amb l'avantatge, sobre ells, de la seva innocuïtat.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALAJOUANINE TH. 4. THUREL R.—*La Neuralgie faciale. Importance du stimulus et de la zone d'excitation*. La Presse Médicale núm. 18, 3 maig, 1934, pàg. 345.
15. AQUILINO L. I., HOUSSAY B. A.—*Action des venins de serpent sur la résistance globulaire*, C. R. S. Biologie 1920-2 oct., pàg. 1.531.
41. ARNULF G., FRIEH, PH.—*Traitement immédiat des traumatismes articulaires sans fracture par les injections intraligamentaires de novocaïne*. La Presse Médicale núm. 30, 14 abril, 1934, pàg. 593.
14. ARTHUS M.—*Actions antagonistes du venin de daboia et du venin de cobra sur la coagulation des plasmes oxalatés et citratés*. C. R. S. Biologie, 1929, pàg. 1.158.
37. Citats per BAYLIS W. M.—*Principles of General physiology*. I vol., Logmans, Green and C.<sup>o</sup>-Ed. London, 1924.
20. BOUCHE C. i HUSTIN A.—*Schoks thérapeutiques contre schocks morbides*. Citats per Laignel-Lavastine i Koressios N. T. (loc. cit.).
36. BOURGUIGNON G.—*Les cronaxies sensibles cutanées*. Noves hipòtesis sobre la naturalesa de les sensibilitats dolorosa i tèrmica. Zeits f. d. gesamte Neurologie und Psychiatrie núm. 148, pàg. 83, 28 oct. 1933. Ref. La Medicina Catalana, núm. 6, 15 març, 1934, pàg. 380.
33. CALMETTE A., SAENZ A., COSTIL L.—*Effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur la cancer spontané (adeno carcinome) de la souris*. C. R. de l'Ac. des Sc. 197 núm. 3, 17 juliol, 1933, pàg. 206.
40. CARNETT J. B.—*Pain and tenderness of the abdominal wall*. J A M A, 102-5, pàg. 345, 3 febrer, 1934.

44. DECAUX F.—*Le traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra*. Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques, C. V., 25 març, 1934, pàg. 215.
6. DELEZENNE, LEDEBT i FOURNEAU, citats per CALMETTE A., SAENZ A. i COSTIL L.—*Effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontanée (adeno carcinome) de la souris*. C. R. de l'Académie des Sciences, núm. 3, 12 juliol, 1933, pàg. 205.
43. DUMATRAS M.—*Contribution a l'étude du venin de cobra*. R. de Pathologie Comp. et d'Hygiène Générale núm. 451, abril, 1934.
32. FILIPPINI A.—*Il veneno di cobra nelle algie dei cancerosi*. Il Policlinico. Sec. Pratica, any XL, núm. 26, 26 juny, 1933, pàg. 1.022.
4. FUSET TUBIA.—*Manual de Zoologia*. Bosch Ed. 1928, pàg. 534, Barcelona.
17. GAUTRELET L. i HALPERN N.—*Etude expérimentale de l'action du venin de cobra sur la circulation*. Gazette des Hospitiaux, núm. 24, 4 abril, 1934, pàg. 481.
19. HALBRON P. i LENORMAND J.—*L'acidotherapie aminée en pathologie cardio-arterielle*. Paris Médical, any 24, núm. 18, 5 maig, 1934, pàg. 396.
29. HALPHEN, DJIROPOULOS i PASQUALINE.—*Utilisation du venin de cobra dans al thérapeutique des cancers pharyngo-laringés*. Soc. de Laryng. des Hop. de Paris, Ses. 20 novembre, 1933. Ref. Presse Médicale núm. 100, 16 desembre, 1933, pàg. 2.041.
21. HOUSSAY B. A.—*Action locale des venins de serpent*. C. R. S. Biologie 1923, vol. II, 5 abril, pàg. 55.
10. HOUSSAY B. A., HUG E.—*Action de l'apomorphine et du venin de crotale sur les centres respiratoires et vagues de la tête isolée*. C. R. S. Biologie 1928, núm. 11, pàg. 1.509.
23. HOUSSAY B. A., MAZZOCO P.—*Mecanisme de l'action des venins de serpents et de scorpions sur le muscle strié*. C. R. S. Biologie 1925, II, 27 agost, pàg. 1.120.
12. HOUSSAY B. A. SORDELL A.—*Action in vitro des venins de serpents sur la coagulation du sang*. C. R. S. Biologie 1918, pàg. 12.
13. HOUSSAY B. A. SORDELL A.—*Action des venins de serpents sur la coagulation du sang in vivo*. C. R. S. Biologie 1919, 18 oct. pàg. 1.029.
38. Citat per KROLL M.—*Los síndromes neuropatológicos*. M. Urom Editor. Barcelona, 1930.
31. LAIGNEL-LAVASTINE, KORESSIOS N. T.—*Indications de l'emploi du venin de cobra dans le traitement des algies cancéreuses*. B. et M. Soc. Méd. Hop. Paris. Any 50, núm. II, 2 abril, 1934, pàg. 487.
24. LAIGNEL-LAVASTINE i KORESSIOS N. T.—*Journal de Médecine III*, núm. 30, 27 juliol, 1933. Ref. Actas Ciba, núm. 4, 1934, pàg. 135.
42. LAIGNEL-LAVASTINE, KORESSIOS N. T.—*Le critère d'une bonne thérapeutique du système nerveux*. La Médecine, any 14, núm. 2, febrer, 1933, pàg. 129.
20. Citats per LAIGNEL-LAVASTINE i KORESSIOS N. T.—*Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra*. B. et M. Soc. Méd. Hop. Paris, any 49, núm. 7, 6 març, 1933, pàg. 274.

16. LAIGNEI-LAVASTINE, WÜRMSER L., KORESSIOS N. T.—*Le mécanisme physiologique de l'action hypotensive de venin de cobra*. B. et M. Soc. Méd. Hop. Paris, any 50, núm. 11, 2 abril, 1934, pàg. 494.
2. LEMAIRE, SICARD, LICHTWITZ, citats per CHABROL E. i BARIETY M. in. *Precis de Pathologie Interne. Maladies de l'Appareil Digestif*. Bibliothèque du Doctorat en Médecine. Baillièrre et Fils, Paris, 1930, pàg. 147.
7. LE DANTEC A.—*Précis de Pathologie Exotique*, vol. II, pàg. 853. Doin. Ed. Paris, 1929.
46. LIBMAN E.—*Observations on individual sensitiveness to pain*. J. A. M. A. 102-5, 3 febrer 1934, pàg. 335.
39. MACKENZIE J.—*L'angine de poitrine*. Ed. Felix Alcan. Paris, 1925.
28. MONAIESSER, TAGUET CH.—*Traitement des algies et des tumeurs, par el venin de cobra*. Bull. de l'Acad. de Médecine, any 97, CIX-II, 14 març, 1933, pàg. 371.
3. ORTICONI A.—*A propos de l'action du venin de cobra dans le traitement des algies et des tumeurs*. La Presse Médicale, 6, 20 gener, pàg. 112.
35. PECH S. M. GOLDWERGER M. A.—*The Treatment of uterine bleeding bith snake venom (citrodon piscivorus)*. American Journal of Obstetric and Gynecology I, 1933, pàg. 887.
8. RAVINA A.—*Les applications thérapeutiques du venin de serpent*. La Presse Médicale núm. 1, 4 gener 1934, pàg. 4.
26. RENAUD M.—*Pouvoir neutralisant des savons sur le venin de cobra*. (Cryptotoxine venimeuse). C. R. Biologie, 1928, II, pàg. 496.
11. RISQUEZ J. R.—*Experimentación de la propiedad neurotóxica y hemolítica de los venenos de serpientes en Venezuela*. Gaceta Médica de Caracas, any XLI, núm. 4, pàg. 53.
30. ROSSI R.—*El veneno de cobra en las algias graves*. Soc. Médica de la Plata, XLVII núm. 328, octubre, 1933, pàg. 193.
34. TAGUET CH.—*Le traitement des tumeurs et des algies par le venin de cobra*. C. R. de l'Académie des Sciences, 196, núm. 12, 30 març 1933, pàg. 880.
9. TAGUET C., ROUSSEAU E., DUMATRAS R. — *Recherches relatives a l'action du venin de cobra sur le Sacharomices cerevisie*. C. R. S. Biologie CXIII, núm. 17, 1933.
22. VELARDE C. F., MIRAVENT J.—*Action des venins de serpents sur l'uterus et l'intestin isolés du cobaye*. C. R. S. Biologie 1920, 22 juliol, pàg. 1.359.
18. VERNES A., KORESSIOS N. T.—*Sur une action hypotensive du venin de cobra*. Bulletin Médical, any 48, núm. 3, 20 gener, 1934, pàg. 35
25. VILLECHAUXAIX.—*Pour comprendre et utiliser l'homeopathie*. Vol. L, Doin Ed. Paris, 1934, pàg. 110.
27. Citat per VILLA ALVAREZ A. — *Informe sobre una consulta*, etc. Revista Médica de Bogotá XLII-8, 5 desembre, 1933, pàg. 454.
5. VIBERT CH.—*Tratado de Medicina Legal y Toxicología*. Espasa Ed. Vol. I.
45. ZOTTERMANN Y.—*Studies in the peripheral nervous mechanism of pain*. Acta Med. Scand. LXXX fas. III, 1933, pàg. 185.