

INTERFERÈNCIA ENTRE L'ACCIÓ IMMUNITÀRIA I LA DELS ANTIBIÒTICS

pel doctor LLUÍS ARCALÍS i ARCE

Metge del Departament d'Investigacions de l'Hospital Municipal
d'Infecciosos, de Barcelona

Ja d'ençà del començament de la que ara acceptem com l'era dels antibiòtics, un dels primers problemes que es plantejaren i del qual s'acumulà ràpidament una nombrosa literatura contradictòria, fou el de la influència del tractament antibiòtic sobre la producció d'anticossos.

Efectivament, impressionats per la quasi fulminant desaparició dels gèrmens, moltes vegades al cap de poques hores del començament del tractament, era bastant lògic i àdhuc convincent de pensar que, donada aquesta ràpida eliminació de l'agent etiològic en un temps molt més breu, l'evolució normal de la malaltia no donaria temps que es produïssin anticossos per manca d'antigen.

Interessats pel problema, junt amb FOZ, SEME i VERGER, n'iniciàrem l'estudi experimental en el Departament d'Investigacions de l'Hospital Municipal d'Infecciosos, de l'Ajuntament de Barcelona, fent l'estudi de la corba d'anticossos i aglutinines en els malalts de febre tifoidea ingressats en aquell Centre. Valoràrem comparativament l'aparició d'anticossos anti-H i anti-O en els diferents moments de la malaltia, i inquirírem si havien estat tractats o no fins al moment de l'ingrés a l'Hospital.

L'estudi es féu amb 231 malalts, en tots els quals, en algun moment de llur malaltia, poguérem aïllar el bacil d'Eberth, fos per hemocultiu o bé per coprocultiu. La resta de malalts diagnosticats de tifoidea, ja clínicament, hematològicament o serològicament, foren eliminats per poder-nos basar en casos bacteriològicament irrefutables. Lògicament, també eliminàrem tots els qui anteriorment a la malaltia, o bé durant el seu curs, havien rebut vacuna antitífica.

Immediatament a llur ingrés obteníem una mostra de sang, i després altres, a intervals regulars, per tal de poder fer una corba quantitativa de

l'evolució del títol d'aglutinines anti-H o anti-O; en total practicàrem 721 determinacions de seroaglutinació, oscil·lant en nombre de dues a tres en alguns malalts, fins a més de vint en d'altres; en la majoria fou de vuit a deu determinacions al llarg de llur estada a l'hospital.

Molts dels nostres malalts foren ingressats o bé correctament diagnosticats i ja en tractament des de més o menys dies d'evolució, o bé foren diagnosticats a l'hospital, tot iniciant en aquell moment el tractament amb cloramfenicol. Aquests últims són els que valorarem com a no tractats, i els separarem dels altres. Foren agrupats d'acord amb el temps d'evolució de la tifoidea. Així poguérem reunir 319 sèrums de malalts tractats, i 327 de no tractats; la suma no coincideix amb els 721 abans esmentats perquè no incloem dins l'estudi les recaigudes.

Conservats els sèrums en congelació, totes les determinacions d'un mateix malalt foren fetes simultàniament, i al llarg de tota l'experiència l'antigen era del mateix lot.

Mentrestant havíem anat recollint literatura, per cert ben contradictòria, i no cal dir amb quin afany esperàvem el moment de poder valorar els nostres resultats, més tenint en compte que la nostra casuística era molt superior a la de qualsevol altre.

Una vegada feta aquesta valoració, ens trobàrem que les corbes d'aparició d'aglutinines anti-H i anti-O del grup de malalts sense tractar eren perfectament superposables amb les obtingudes dels malalts tractats, i que tan sols a partir de la cinquena setmana, en els malalts tractats la corba iniciava un descens més ràpid que en els no tractats, fet explicable si acceptem que en els malalts tractats l'evolució de la tifoidea és més ràpida i favorable que en els no tractats.

«A priori», esperàvem uns resultats semblants, ja que experimentalment s'ha comprovat que la injecció simultània de l'antibiòtic escaient junt amb un antigen microbià, viu o mort, no interfereix en absolut amb l'aparició i el nivell d'anticossos. Aquest tipus d'experiència no pot ésser aplicat a l'home, ja que normalment tenim un període d'incubació característic de cada malaltia infecciosa durant el qual el tractament no existeix; diagnosticat el malalt, i començant aleshores el tractament, l'estímul antigènic ja és iniciat i no cal la presència constant de l'antigen perquè el sistema immunitari comenci, i fins i tot continuï la formació d'anticossos. Recordem que GRAS ha demostrat que la persistència de l'antigen porta a una desaparició total d'anticossos: la paràlisi immunològica.

Uns resultats semblants als de la tifoidea els veiem quasi constantment en l'estudi del títol d'antistreptolisme en malalts afectats de febre reumàtica. Aquí la demostració de la nul·la interferència entre antibiòtic i immunitat és encara més positiva. L'antigen, en aquest cas l'estreptococ hemolític del grup A, és extraordinàriament sensible a l'antibiòtic, la

penicil·lina G; al cap de 24 hores d'instaurat el tractament els gèrmens ja han desaparegut de l'organisme, i, no obstant això, l'evolució de la corba d'antistreptolisines és la mateixa en els malalts tractats amb penicil·lina G des del començament de la malaltia, i en els que s'ha trigat més o menys temps en llur diagnòstic, i, per tant, presenten una persistència més perllongada d'antigen. També, continuant basant-nos en la nostra experiència personal, en el cas de la bruce·l·losi, les corbes d'anticossos fetes estudiant l'aglutinació, la fixació de complement i els anticossos incomplets amb la tècnica de COOMBS, no presenten cap diferència entre malalts tractats i no tractats. Nosaltres creiem i estem fermament convençuts que un tractament antibiòtic no afecta gens la resposta immunitària; ara: la immunitat és un món bastant complex, i és lògic de pensar que en algun lloc d'aquest món quelcom s'altera en interferir-se dins la relació germen-mecanisme d'immunitat una variant —l'antibiòtic—, capaç d'alterar l'antigen d'una manera tan ràpida i contundent com és el mecanisme d'acció dels antibiòtics sobre els microbis. Per ara, els únics efectes sobre la immunitat es manifesten clarament sobre la fagocitosi, que veritablement presenta diferències quantitatives i qualitatives; sortosament, cap d'aquestes alteracions no sobrepassa el nivell «in vitro», i els nostres fagòcits continuen devorant microbis amb fruïció, sigui amb antibiòtic o sense antibiòtic.

DISCUSSIÓ

Dr. CALAFELL

La comunicació del doctor ARCALÍS sobre la possible interferència de l'antibioteràpia en la formació d'anticossos li ha fet present el problema que es plantejà a l'inici del tractament de l'escarlatina amb penicil·lina. Calia veure si era millor de començar el tractament tot seguit de l'inici de la malaltia o bé uns quants dies després, a fi d'aconseguir una millor producció d'anticossos i consegüentment la desaparició de les recidives. (Sense dubte, el tractament s'ha fet des del primer moment; el mètode pràctic, a la capçalera del malalt no està per elucubracions i comença el tractament bon punt diagnostica la malaltia i a vegades sense diagnosticar-la.)

Diu que diverses vegades ha plantejat l'interès d'aquest estudi a alguns bacteriòlegs del grup del doctor ARCALÍS. Personalment té la impressió que el tractament penicil·línic ha augmentat el nombre de recidives de l'escarlatina, però això no és més que una impressió clínica amb les dificultats que presenta el diagnòstic, clínic i de laboratori, d'aquesta malal-

tia, cada dia més gran si tenim en compte la benignitat creixent de l'escarlata, patomorfoosi ja iniciada abans de la penicillinoteràpia, la qual benignitat ha influït principalment en la disminució, gairebé desaparició, de les complicacions.

Dr. DOMINGO

Suggereix que els termes gairebé absoluts amb què el doctor ARCALÍS ens mostra que l'antibioteràpia no influeix en la resposta immunitària mereixen un aclariment. El doctor ARCALÍS fa constar que, amb el doctor GRAS, ha arribat en aquesta conclusió observant les reaccions immunitàries que corresponen a la febre tifoide, bé que no únicament en ella. En la pràctica de l'*immunograma*, tècnica per a l'immunopronòstic de la febre tifoide, que el doctor DOMINGO publicà fa uns quants anys, es demostrava que l'aglutinació davant l'antigen flagellar era paral·lela, fins a un cert punt, a l'aportació d'antigen flagellar determinat per la mateixa infecció i, també fins a un cert punt, independent dels factors que la bloquejaven. L'antigen flagellar, doncs, no és tòxic, i l'organisme en tolera grans quantitats sense inhibir la reacció dels anticossos corresponents. Les dues fraccions de l'antigen somàtic —Vi i O— es comporten de manera molt diferent. La desproporció augmentada d'antigen Vi anul·la la correcta reacció enfront de l'antigen O, reacció de la qual principalment depèn l'establiment d'una immunitat útil al guariment de la infecció. Per tant, el fet de continuar trobant una resposta immunitària antifiagellar elevada en el curs de l'administració d'antibiòtics, i sobretot de certs antibiòtics, no vol pas dir que un cert tipus de reacció no pugui ésser inhibida. Li sembla cert que l'acció antibiòtica és prou intensa perquè la desproporció O-Vi no s'observi, ja que la saturació reactiva no arriba a produir-se, com és el cas en el bloqueig immunitari degut a l'antigen Vi, la qual té com a conseqüència la presència a la sang de quantitats pràcticament incomptables de bacils d'Eberth, en comptes de les quantitats discretes de gèrmens que són la norma. Diu que emprar els antígens dissociats permet, de segur, de comprendre millor els mecanismes d'intervenció de l'antibiòtic en la mecànica de la reacció immunògena.