

BASES DE LA DOSIFICACIÓ DELS ANTIBIÒTICS

pel doctor J. ALSINA i BOFILL

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans

Evolució històrica de la dosi útil

Fa vint-i-dos anys començarem a tractar els nostres malalts d'infeccions diverses amb penicil·lina. Els en donàvem 100 mil u. cada dia. Obteníem difícilment l'antibiòtic, el conservàvem avarament a la nevera i encara tractàvem de recuperar-lo de l'orina. Aquelles impagables 100 mil u. obraven meravelles.

El pas dels anys ha introduït en aquest camp concret de la penicil·lino-teràpia algunes variacions importants. Abans que cap altra, l'atenuació de la «meravella». Si abans els resultats superaven de molt les nostres esperances, avui les nostres esperances moltes vegades resten defraudades. L'explicació és la resistència bacteriana. D'una banda, les bactèries de natural poc sensibles a l'antibiòtic han ocupat el lloc de les més sensibles (resistència primària). D'altra banda, aquestes bactèries originàriament sensibles s'han fet resistents per mutació o per adaptació. L'adaptació és enzimàtica, és a dir, que el germen aprèn a destruir la penicil·lina; aquest és el cas dels estafilococs que segreguen penicil·linasa. La mutació, com és obvi, és genètica, ço és, que en la successiva reproducció del germen apareixen uns mutands les vies metabòliques dels quals no són interferides per l'antibiòtic. Aquests mutands resistents apareixen en molt escassa proporció (un per 1-100 milions), però en presència d'antibiòtics són els únics que es reproduïxen. Si l'aparició de resistència en un malalt determinat és relativament rara i, per tant, de poca transcendència, és molt freqüent, en canvi, en grups de persones que viuen en un ambient tancat on hi ha gran concentració d'antibiòtics, com és el cas d'un hospital. Repetidament ha estat observat en les persones que ingressen en un hospital, que la flora habitual nasal i intestinal es transforma en pocs dies en estafilococs multiresistents.

La primera conseqüència d'aquest fenomen ha estat que aquella ampolla de penicilina que contenia inicialment 100 mil u., avui en contingui un milió, la mega-unitat, la qual els farmacòlegs ens inciten a usar generosament. Una altra conseqüència és que la panòplia terapèutica contingui cada dia un més gran nombre d'antibiòtics amb la pretensió tan sovint, però no sempre, reeixida d'aconseguir un antibiòtic selectiu per a cada tipus de germen i de disposar encara de succedanis que resolguin els problemes d'intolerància i d'ulterior resistència.

Davant totes aquestes possibilitats, tot just entrellucades fa trenta anys a través de la primera sulfamida, ens sentim, emprant un símil nàutic, una mica enjòlit, és a dir, a mercè de les onades d'una informació que pot ésser i és gairebé sempre molt fonamentada, però que per la seva procedència pot semblar-nos no massa equànime.

Intentar una millor orientació ha estat el justificant d'aquesta «taula rodona» i, concretament, que jo vingui a plantejar davant vostre, tot demanant ben sincerament la vostra valuosa cooperació, el problema de l'adequada matisació quantitativa a l'hora de prescriure els antibiòtics.

Mal ús dels antibiòtics

Cal insistir que l'ús dels antibiòtics pot esdevenir mal ús quan la dosificació és inadequada per excés o per defecte. Amb la possible única excepció de la penicilina, que és notablement atòxica, la sobredosificació de la major part dels antibiòtics és sense cap dubte perillosa. I si aquest perill amenaça tothom, és molt més concret i terrible per a aquelles persones amb defectes anatòmics o funcionals que entrebanquen el camí normal d'eliminació.

Mal ús, no menys perillós, el de dosis massa petites. Al costat de llur ineficàcia duen el risc de promoure resistència bacteriana i d'ésser la llavor de reaccions al·lèrgiques. Si la infecció no guareix de bon antuvi, l'administració ulterior de dosis adequades de l'antibiòtic indicat pot resultar absolutament inútil. Permeteu-me de recordar com a origen habitual de les prescripcions insuficients aquests preparats en els quals l'antibiòtic és un de tants components de la fórmula i que tan sovint són administrats per indicació profana davant malalties d'aparença insignificant. Un altre origen (i d'aquest ja en som responsables els metges): les nostres prescripcions telefòniques. Damunt un diagnòstic aproximat, que pot ésser absolutament fals, recorrem a dosis massa prudentes. I un altre encara, la fallera moltes vegades injustificada d'usar antibiòtics nous que sovint prescrivim a dosis petites per falta de familiaritat amb el producte i a vegades també per respecte al preu massa alt.

Perillosa també l'administració massa breu de l'antibiòtic. Un exem-

ple freqüent: la faringitis estreptocòccica que tantes vegades mena a l'endocarditis o a la glomerulonefritis. Una major persistència en el tractament, superant d'uns quants dies el període febril, pot evitar aquestes gravíssimes deuteropaties.

Norma general de dosificació

Cal, doncs, sospesar la dosificació de l'antibiòtic considerant escrupolosament alguns elements de judici que la farmacologia i la clínica ens proporcionen.

El primer de tots, i ben elemental, és la gravetat de la infecció a tractar. En presència d'un quadre clínic visiblement greu hem de prescriure des del primer moment la dosi màxima de l'antibiòtic que suposem que serà més eficaç. I dic «suposem» perquè davant una gravetat evident no seria prudent d'esperar el resultat d'un antibiograma. Quan aquest resultat serà conegut, podrem esmenar o confirmar la prescripció inicial.

Consideració de la sensibilitat bacteriana

Un altre element importantíssim és la sensibilitat del germen responsable. Quan per noció general o per l'antibiograma sabem quin és l'antibiòtic adequat, la dosificació ha d'ésser la mitjana normal si no existeix cap anomalia de distribució o d'eliminació. Però, si l'antibiòtic adequat no pot ésser administrat per motius d'intolerància i cal recórrer a un antibiòtic que podríem qualificar d'inespecífic, és lògic d'emprar-lo a dosis extraordinàriament altes. Hi ha diversos fets que demostren que una bacterià insensible a dosis normals pot ésser sensible a dosis fortes. Uns exemples: sepsis estafilocòcciques que han respost a 3-4 g. diaris d'estreptomina; endocarditis estafilocòcciques, estreptocòccies i pneumocòccies greus que només han cedit davant dosis gegants (de 4 a 12 g. diaris) de cefaloridina; la meningitis estreptocòccica, que abans donava un 10 per 100 de mortalitat, i la meningocòccica gairebé tan greu, i que gairebé sempre són dominades per la penicil·lina en dosis d'un a tres milions cada dues hores. I la decisiva eficàcia de la penicil·lina en tifoides rebels al cloramfenicol o en l'extinció dels portadors sans de salmonelles, a condició de donar-ne, tant en un cas com en un altre, de 5 a 6 milions d'unitats cada vint-i-quatre hores.

D'aquesta eficàcia de les megadosis d'antibiòtics inespecífics en recordaré una observació personal molt convincent. Era un malalt d'abscess pulmonar tractat debades durant més de dos anys segons l'antibiograma. Decidida la lobectomia, el malalt contreu una hepatitis vírica. Com a protecció davant la corticoteràpia rep una megadosi de penicil·lina cada

sis hores durant dos mesos. Desapareix l'expectoració, i quan el malalt es lleva, guarida l'hepatitis, la planigrafia demostra que les cavitats pulmonars han desaparegut. Una altra observació que em permeto de retreure demostra que àdhuc a dosis normals un antibiòtic inespecífic pot ésser resolutiu si és administrat molt de temps. Em refereixo a una malalta amb una pielonefritis tractada durant anys sobre la pauta de repetits antibiògrames. Ni la piúria no cedia ni es podien evitar les recidives febrils. La malalta adquirí una pleuresia probablement tuberculosa i rebé un llarg tractament d'estreptomícina (com repetides vegades havia rebut en cures més curtes) i d'isoniazida. La pielonefritis guarí i mai més no ha recidivat.

La difusió tissular

Un altre element que sempre cal tenir en compte per a graduar la dosificació és la facilitat o dificultat d'accés de la droga al teixit infectat.

L'estudi del volum de distribució dels diversos antibiòtics indica una falta de correlació entre la quantitat ingressada i el nivell hemàtic (PRATT), i entre el nivell hemàtic i l'eficàcia (WEINSTEIN). La unió de l'antibiòtic a les proteïnes plasmàtiques, molt diferent d'un animal a un altre, explica en part aquest fenomen i redueix considerablement l'interès de la determinació del nivell hemàtic, necessària només quan hom sospita que la ineficàcia de la medicació és deguda a una absorció deficient, i quan una deficiència d'excreció pot augmentar la quantitat circulat fins a nivells perillosos. Però el factor indiscutiblement fonamental és la difusibilitat de l'antibiòtic. A igualtat de sensibilitat bacteriana i a igualtat d'antibiòtic circulat, l'eficàcia depèn directament de l'accés de la droga al teixit afectat. Aquest és un punt que el clínic ha de conèixer bé. L'endocardi, les meninges i el teixit nerviós, els ossos, la pleura, les articulacions i les vies biliars, són, gairebé per aquest ordre, teixits poc accessibles als antibiòtics en general. Però hi ha interessants diferències de l'un a l'altre que val la pena de recordar.

L'endocardi, les vàlvules cardíaques, sempre són molt poc accessibles a tots els antibiòtics. Les meninges, en canvi, ho són molt poc si són normals, però quan s'inflamen permeten l'arribada de penicil·lina, sulfamida i isoniazida en quantitats que poden ésser suficients si la dosi administrada és alta. L'estreptomícina, en canvi, hi arriba escassament, tot i forçant la dosi; per això cal recórrer a la injecció intratecal. Ni les tetracicl·lines ni els macròlids¹ no hi arriben mai en quantitat suficient, i la injecció intratecal és absolutament desaconsellable pels fenòmens d'irritació local que produeix. En canvi, tetracicl·lines i macròlids atenyen una altíssima

1. El terme genèric de «macròlids» comprèn l'eritromícina, l'oleandomícina i l'espiromícina.

concentració en la bilis: dosis normals seran, doncs, suficients en les infeccions biliars.

Dos antibiòtics aconseguen una gran concentració en l'orina, mentre que en la sang és molt escassa; les sulfamides i la nitrofurantoina. Això els fa útils contra les infeccions urinàries; però si la infecció afecta el parènquima renal, la insignificança de llur nivell hemàtic els fa inoperants.

Absorció i eliminació

Essent el cloramfenicol absorbit perfectament pel budell, mentre la tolerància gàstrica sigui bona, la via oral serà sempre la preferible, amb la certesa que la totalitat de la dosi administrada passarà a la sang. La tetraciclina i la penicil·lina, en canvi, són absorbides només en part. Parcial és també l'absorció de l'eritromicina, l'estolat de la qual és molt més difusible. La cefaloridina, la cefalotina, les polimixines i l'estreptomicina no són pràcticament gens absorbides. Aquests antibiòtics d'absorció intestinal escassa no podran ésser, doncs, usats per via oral en infeccions greus; forçar-ne l'absorció augmentant la dosi pot resultar inútil i exposat a efectes indesitjables.

Exceptuant l'eritromicina, la triacetiloleandomicina, la novobiocina i la griseofulvina, i en gran part el cloramfenicol, la totalitat dels antibiòtics són eliminats pel ronyó; quan els donem a malalts amb insuficiència renal, cal tenir en compte que el nivell hemàtic de la droga pot arribar a ésser molt alt i persistent, condicions per a produir severes reaccions tòxiques. Mentre la funció renal es manté en un 25 % o més, no hi ha perill, però si cau per sota d'aquest nivell, la neomicina, la kanamicina, l'estreptomicina, la vancomicina, l'àcid nalidíxic, la nitrofurantoina, les sulfamides i l'amfotericina, han d'ésser absolutament descartades del programa terapèutic. Entre les tetraciclines, la cloro- és la més innòcua si l'eliminació renal és insuficient; l'oxi-, la tetra- i la dimetilclorotetraciclina, precisament per aquest ordre, persisteixen molt més temps a la sang i són, per tant, més perilloses. La dosi d'aquests antibiòtics ha d'ésser, doncs, reduïda si són indispensables. En cas d'infecció greu especialment sensible a algun d'aquests antibiòtics poc recomanables, hom pot iniciar el tractament amb una dosi diària normal, però haurà de continuar amb dosis de la meitat o la tercera part, donades cada 2 o 3 dies.

Els antibiòtics que poden ésser donats impunement en la insuficiència renal són els que es metabolitzen en el fetge: cloramfenicol, eritromicina, novobiocina i clorotetraciclina. La penicil·lina també pot ésser donada, però a dosis més reduïdes. (KUNIN i col.) El més adequat és sense cap dubte el cloramfenicol, perquè només el 5-10 % és eliminat en forma biològica-

ment activa per filtració glomerular; la resta s'inactiva per hidròlisi i conjugació amb l'àcid glucurònic.

La insuficiència hepàtica obliga a prendre precaucions en la dosificació del cloramfenicol, dels macròlids i de les tetraciclines, antibiòtics metabolitzats i eliminats quasi exclusivament pel fetge i la bilis. I si les tetraciclines són considerades indispensables, serà millor d'usar l'oxi- que la cloro-

Interval entre les fraccions de la dosi diària

La informació sobre aquest aspecte de l'antibioteràpia és abundant i a l'abast de tothom. Seria superflu de parlar-ne. Només vull comentar dos punts.

El primer és que quan administrem penicil·lina, no cal donar-la tan sovint que mantingui un nivell bactericida constant en la sang. Mentre sigui detectable en la sang i els teixits durant sis hores diàries, n'hi ha prou: i això es pot aconseguir injectant 150 mil u. cada vuit hores o 200 mil u. cada dotze. L'ús de megadosis no permet d'allargar gaire els intervals.

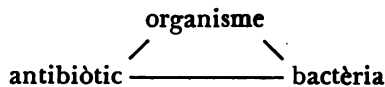
El segon és l'interrogant que cal mantenir damunt tots aquests artificis que, segons ens diuen, allarguen el temps de manteniment del nivell hemàtic idoni a partir de les fraccions habituals de les diferents tetraciclines.

Associació d'antibiòtics

Dins el camp de l'antibioteràpia res no ha estat tan discutit com la conveniència o la inconveniència de donar simultàniament dos o més antibiòtics. I continua essent-ho. Els arguments en pro i en contra són múltiples, i divergeixen amplament els que usen els bacteriòlegs dels que esgrimeixen els biòlegs; perquè, si en el laboratori hi ha el binomi

antibiòtic — bactèria,

en el malalt hi ha una relació triangular:



que confereix a l'experiència un llenguatge molt diferent.

Permeteu-me, doncs, que substitueixi una prolixa exposició d'experiments i observacions per unes conclusions que són, segurament, massa esquemàtiques, però no gratuïtes.

Primera: L'associació d'antibiòtics no permet de disminuir la dosi de cadascun. De cara a la pràctica, la potenciació no pot ésser admesa. Per tant, les barreges d'antibiòtics a dosis subnormals han d'ésser considerades inútils i inconvenients.

Segona: La repetida exposició a la mateixa barreja d'antibiòtics promou soques resistents a tots els que la integren.

Tercera: Hi ha tres indicacions indiscutibles d'antibioteràpia combinada. Heus-les ací:

a) Penicil·lina i estreptomocina en molts casos d'endocarditis bacteriana subaguda.

b) Estreptomocina, isoniazida i PAS en la tuberculosi.

c) Penicil·lina i sulfamida en la meningocòccia.

I encara que no és indiscutible, tampoc no es pot blasmar el costum de donar mancomunadament penicil·lina i estreptomocina en aquelles infeccions que són gairebé sempre polimicrobianes; les catarrals, per exemple.

DISCUSSIÓ

Dr. ORIOL i ANGUERA

Pregunta al doctor ALSINA què creu més encertat: treballar amb una àmplia farmacopea potser no massa ben coneguda, o limitar-se a l'ús d'uns quants productes ben coneguts.

Dr. MARI i GUINART

Pregunta al doctor ALSINA com explica la persistència de febre en malalts tractats adequadament amb antibiòtics, fet que ha pogut observar repetidament en malalts quirúrgics.

Dr. ALSINA

Diu al doctor ORIOL i ANGUERA que emprar medicaments sense conèixer a fons els efectes primaris, secundaris i indesitjables que tenen i poden tenir, és doblement perillós. D'una banda correm el risc de donar-los quan no són exactament indicats i quan poden ésser contraindicats; d'altra ban-

da correm el risc de valorar inadecuadament, per excés o per defecte, els eventuals fenòmens d'intolerància. No poques vegades un medicament és deixat de banda per fenòmens banals que l'aprensió del malalt i la informació incompleta del metge li atribueixen. L'aplom del metge enfortirà la confiança del malalt i reduirà la importància dels fenòmens secundaris menors. I l'aplom, només podem tenir-lo quan manegem medicaments la farmacodinàmia dels quals ens és ben coneguda.

Fa avinent al doctor MARÍ i GUINART que les afluïdes febrícules no tenen sempre la mateixa causa. Remuntant-nos a un problema general, al del malalt amb signes d'infecció que resisteixen l'antibioteràpia, hem de cercar l'explicació abans que res en algun defecte de tractament. Potser l'antibiòtic no és el més adequat o la dosi és massa feble, o l'accés a l'òrgan malalt és insuficient. Això darrer pot ocórrer molt fàcilment en el malalt quirúrgic, en el qual la infecció gairebé sempre és en forma de focus piogen o de flebitis; i tant l'un com l'altra són molt poc accessibles a l'antibiòtic.

Constata que hi ha encara una altra possibilitat, la qual afortunadament es presenta poc sovint: malalts ben tractats i amb bona resposta inicial a l'antibiòtic presenten, després d'uns quants dies, una accentuació, a vegades ràpidament severa, dels símptomes infecciosos. En algun cas es tracta d'una infecció secundària per gèrmens resistents, generalment estafilococs. En d'altres haurà aparegut, si més no, una agranulocitosi, gairebé sempre en malalts tractats amb cloramfenicol. Un hemograma periòdic aclarirà l'origen de la febre i permetrà de descobrir a temps aquesta temible complicació.