

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

ARXIU DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES. XXII

JOSEP-RAMON GUIX I MELCIOR

DOCTOR EN MEDICINA

POTENCIALITZACIÓ  
DELS ANTIBIÒTICS  
PER MITJÀ DELS RAIGS X

*PREMI RAMON TURRÓ*

BARCELONA

1953



POTENCIALITZACIÓ  
DELS ANTIBIÒTICS  
PER MITJÀ DELS RAIGS X





INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

ARXIU DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES. XXII

JOSEP-RAMON GUIX I MELCIOR

DOCTOR EN MEDICINA

POTENCIALITZACIÓ  
DELS ANTIBIÒTICS  
PER MITJÀ DELS RAIGS X

*PREMI RAMON TURRÓ*

BARCELONA

1953

AQUEST ESTUDI HA ESTAT EDITAT AMB LA COL·LABORACIÓ DEL  
PATRONAT DE LA CULTURA CATALANA D'AMÈRICA

És propietat de l'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS.

A proposta d'una ponència formada pels senyors Eduard Fontserè i Leandre Cervera, Membres de la Secció de Ciències de l'INSTITUT, i Joaquim Trias i Pujol, Membre de l'Acadèmia de Medicina i Cirurgia de Barcelona, l'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS, en sessió plenària celebrada el dia 19 d'abril de 1952, acordà per unanimitat, concedir el Premi Ramon Turró al doctor Josep-Ramon Guix i Melcior pel seu treball *Potencialització dels antibiòtics per mitjà dels raigs X*.

En la sessió plenària del dia 10 de maig del mateix any l'INSTITUT prengué l'acord de publicar aquest treball.



*AL MEU MESTRE*  
*EL DOCTOR*  
**RAMON TORRES I CARRERAS**  
*COM A OFRENA PÒSTUMA*



Els processos inflamatoris constitueixen un dels capítols més interessants, més discutits i, per tant, més estudiats de la biologia. Es podria fer la història filosòfica de la medicina, s'ha dit, descrivint els diferents conceptes pels quals ha anat passant, a través del temps, el síndrome inflamatori.

Una sèrie, veritablement sensacional, de conquestes científiques, realitzades durant els darrers anys en bacteriologia, immunologia i química biològica ha permès d'arribar, d'acord amb el grau d'afinament dels mitjans de què hom disposa, a un concepte més íntim de la inflamació i a una interpretació dels seus mecanismes molt més acostada a la realitat.

Mentre el concepte d'inflamació s'anava, doncs, aclarint, apareixien per a combatre el mal dues potents terapèutiques noves, vingudes en part de l'atzar i en part de les nombroses investigacions que van anar perfilant-ne la tècnica d'aplicació i que possibilitaren els resultats pràctics: ens referim als raigs X i als antibiòtics.

Fa cinc anys, ens vingué la idea que les dues terapèutiques podrien completar-se mútuament i efectivament en la clínica humana i que, on de cadascuna per separat només podria esperar-se resultats mediocres o nuls, l'acció sinèrgica potent de la terapèutica física i de la biològica, obtindria per a nosaltres un efecte positiu.

Abans de començar l'estudi separat d'aquestes terapèutiques en les flogosis localitzades, farem una exposició lleugera del que succeeix en el focus inflamatori: així hom podrà comprendre més bé, després, com es complementen els raigs X i l'antibiòtic sobre aquest focus i els motius que expliquen la clara potencialització que hem observat.

*Barcelona, desembre de 1951.*





## PRIMERA PART

### I

Ja fa temps que fou ultrapassada l'etapa purament clínica, en la qual l'estudi de la inflamació es limitava a l'anàlisi més o menys acurada i a la interpretació més o menys arbitrària dels signes magistrals observats amb la simple inspecció del focus inflamatori, o sigui calor, dolor, tumor i rubor. Tot aquest concepte clàssic fou deixat enrera per Virchow, el qual establí una altra etapa que podríem anomenar histològica, en la qual tot el criteri biològic depenia de la morfologia i de la descripció de les modificacions estructurals que es trobaven en els elements histològics del focus inflamatori.

També aquest criteri o, millor dit, aquesta concepció massa polaritzada en el fet morfològic fou ultrapassada, i el període actual es caracteritza principalment per un criteri bioquímic, per a arribar al qual ha calgut vèncer moltes dificultats en les ciències pures i desenvolupar, amb una important tasca constructiva, l'estudi de les relacions molleculars, de les càrregues elèctriques de les micelles en les solucions col·loïdals dels àtoms, etc. Alhora, procedint amb un criteri molt més ampli, no ha restat estabilitzat el concepte d'inflamació en un punt determinat en relació al temps, sinó que, tractant-se d'un procés essencialment cíclic, han estat descrites, un xic artificialment si es vol, però sens dubte d'una manera molt didàctica, tres parts importants del cicle inflamatori per a, subdividit així, poder-lo estudiar sistemàticament.

De la primera d'aquestes parts en podríem dir fase alternativa: el procés inflamatori sorgeix quan un teixit rep un insult prou gros perquè s'alteri la seva vitalitat fins al punt de quedar tan desviada de la normal que estigui greument compromesa. L'agent pot ésser físic, químic o biològic, tant se val; el fet és que la inflamació tindrà sempre una resposta monòtona amb un caràcter inespecífic, i, a desgrat de la diversitat d'agents etiològics, la unitat del quadre que constitueix

el procés inflamatori manté una perfecta individualitat. En aquesta primera fase, l'agent ofensiu específic, que podríem anomenar indirecte o exogen, ha promogut en els teixits la formació del flogogen directe, el qual fóra l'intermediari que provoca la típica lesió inflamatòria. L'estudi d'aquest flogogen intermediari ens separaria del nostre camí; creiem que més val entrar en detall a la segona fase, la reactiva, que es produeix quan el flogogen es combina amb els elements afins dels teixits i comença a suscitar les manifestacions característiques.

En aquesta fase el paper de més responsabilitat correspon als capillars i als petits vasos. Les seves modificacions s'haurien considerat transtorns dels nervis vasomotors, però Janusschke, Breslauer i Grall ho van desvirtuar en provocar inflamacions a teixits privats de nervis: automàticament es va haver de reconèixer el gran paper de l'endoteli capillar, feta la comprovació que quasi directament al seu nivell es produïa l'assimilació de la substància flogògena.

Aquest endoteli, a desgrat de la seva simplicitat aparent, té una cura exquisida a seleccionar substàncies i la seva tasca és extraordinàriament complexa, tant en el camp experimental com en el de la fisiologia. Tan selectiva és aquesta acció, que s'ha demostrat que serveix de base per a la preparació dels elements que necessita després el teixit glandular en l'ús de les seves funcions; per exemple, com que la glàndula mamària segrega calci en alta proporció, l'endoteli dels vasos que la irriuen conté una proporció especialment gran d'aquell component sanguini, precisament en els espais hístics glandulars

Les modificacions característiques del flogogen sobre les parets dels vasos tenen lloc en dos sentits essencials: dilatació i exsudació.

El paper que representen aquests dos efectes i les causes que els produeixen, han estat sotmesos a àmplia discussió. L'opinió més antiga admetia que l'exsudació, independentment de la vasodilatació, seleccionaria els constituents de la sang en la manera de travessar les barreres naturals: aviat es va veure, però, que el pas de la sang als teixits no es produeix mitjançant el simple mecanisme del sedàs, sinó per una base secretora de l'endoteli, d'acord amb l'estímul que actua sobre la seva paret i que, per tant, el factor de dilatació i el d'exsudació no es poden estudiar aïlladament, sinó que cal relacionar-los amb tots els factors que hi intervenen i obren, com l'osmòtic, el quimiotàctic i el d'immunització.

Per mitjà de l'acció dels intensos processos fermentatius que es desenvolupen en el si del focus inflamatori, les grans mol·lecules dels teixits s'escindeixen en altres de més petites, les quals produeixen en l'ambient intersticial un augment de concentració mol·lecular en relació amb la sang circulant. Aquesta força osmòtica activa la transsudació dels líquids de la sang al focus inflamatori, fins que l'equilibri es restableixi. Els exàmens crioscòpics de focus inflamatoris indi-



quen concentracions osmòtiques superiors fins a cinquanta vegades a la normal.

En les primeres temptatives d'explicació fetes per la doctrina físico-química, aquest factor fou considerat de primer ordre, però aviat es va veure que l'augment de la concentració mollecular no depenia solament d'aquesta causa, sinó que era el resultat d'una cooperació del factor damunt dit amb el poder selectiu de l'endoteli, que en els casos d'ofensa lleugera es deixa travessar només limitadament per les petites proteïnes de dimensions i de pes mollecular més senzills, com la seroalbúmina, i es produeix per aquest motiu en les transsudacions una disminució en el quocient serina/globulina; quan l'ofensa és feta a l'endoteli per agents més enèrgics, aquest permet ja el pas de la globulina.

En aquesta succinta exposició dels fenòmens que tenen lloc en el focus inflamatori, el factor immunitari, com que significa una reacció que tendeix a la destrucció de l'agent nociu, esdevé també, segons Metchnikoff, un agent d'importància primordial; els anticossos circulants no passen normalment des de la sang als humors intersticials i quan existeix un simple edema d'èxtasi, tampoc no s'hi troben. Però en establir-se un procés flogístic els anticossos apareixen tot seguit; d'altra banda el seu paper contra l'agent flogogen no pot tenir gaire importància, car fóra molt casual que el subjecte es trobés en possessió dels anticossos que corresponen a l'agent etiològic. Perquè l'anticòs fos eficaç caldria que es trobés a la circulació sanguínia en el moment de produir-se la infecció.

Afortunadament, en el focus inflamatori s'estableix una forma particular d'immunitat inespecífica estudiada per Boquet i Stamatin, de l'Institut Pasteur. Aquests autors injecten subcutàniament la toxina de l'estafilococ i donen lloc a la formació d'una àrea de reacció; al dia següent, si en aquesta àrea reactiva s'introdueixen bacils virulents de carboncle, es comprova que no s'estableix la infecció general: al contrari, un cop aspirat el líquid injectat, els bacils carbunculosos resten en estat de destrucció avançada. Aquesta propietat lítica dels humors de l'àrea reactiva s'ha confirmat també *in vitro*.

Ja se sap que la defensa dels teixits és encomanada principalment als glòbuls blancs de la sang i que la seva diapedesi s'associa regularment a la transsudació líquida. Aquesta emigració s'explica fàcilment per mitjà de les propietats de les substàncies quimiotàctiques positives, com les bacteries i els productes de desintegració dels teixits. La fagocitosi s'exerceix, enfront de les bacteries, per mitjà dels polinuclears micròfags i enfront dels detritus de teixit actuen els monòcits macròfags. A aquesta obra de fagocitosi s'uneix la de les cèl·lules dels teixits, especialment els histiòcits.

La destrucció dels leucòcits allibera ferments que apareixen en abundor dins el focus inflamatori i que en afavorir l'escisió dels hidrats de carboni en dues

molecules d'àcid làctic donen lloc a una de les modificacions més regulars de la inflamació: l'acidificació, el pH de la qual pot arribar fins a 5,5 i 6,5; són aquests canvis els que produeixen un altre dels símptomes cardinals, el dolor, que sempre té relació amb la presència d'acidesa dins el focus inflamatori.

La tercera fase del cicle porta l'empremta de l'activitat predominant de l'element citològic: les cèl·lules, que mentre restaven dins el teixit normal no es multiplicaven, o bé ho feien molt lentament, i ara es lliuren a una proliferació exuberant. És curiós que aquesta proliferació s'observi fins i tot *in vivo* als cultius de teixits dels òrgans destinats al creixement limitat, els quals la duen a terme amb vivacitat, desvetllats pel canvi del mitjà nutritiu i en posar-se dins condicions anàlogues a les de la tercera fase del focus inflamatori. L'edat dels teixits, les hormones de les ferides i l'estat del centre blàstic són factors que regulen l'esmentada proliferació, però com que assenyalen una fase evidentment recuperativa, no afecten directament el propòsit del nostre treball.

## II

MECANISME D'ACCIÓ DE LES RADIACIONS SOBRE EL PROCÉS INFLAMATORI. — Com que els processos inflamatoris d'origen infecciosos tenen un agent causal, la possible acció bactericida de les radiacions damunt els gèrmens responsables va cridar tot seguit l'atenció dels estudiosos.

Nombrosos estudis desenvolupats des dels inicis de la radiobiologia han donat lloc a una llei fonamental:

«El poder bactericida és mínim per a les radiacions de molt petita longitud d'ona i es va accentuant en acostar-nos a les longituds més grans».

Es passa per un màxim apropat a la banda de l'espectre corresponent a les radiacions ultravioletes baixant des d'aquest nivell cap a la llum roja. Els gèrmens troben en els teixits la més adient protecció contra aquesta radiació ultravioleta pel seu minso poder de penetració i pel que fa a la radiació roentgen es confirma taxativament aquesta llei de la longitud d'ona i, malgrat que aquesta radiació té la facultat de penetrar en la intimitat dels teixits, està totalment mancada, a dosis terapèutiques, d'acció bactericida directa. Per aquesta raó, Ghilarducci, amb la finalitat de poder provocar una acció bactericida directa amb els raigs roentgen, proposa l'ús de la radiació secundària obtinguda mitjançant la fluorescència dels esmentats raigs sobre un metall. Teòricament, hom obtindria un màxim de radiació fluorescent amb una substància de pes atòmic elevat i una radiació roentgen tova. Aquests fenòmens han estat plenament comprovats *in vitro* i



també *in vivo*. Alguns autors han explicat l'acció bactericida directa que, a llur dir, han observat emprant els raigs X per l'acció secundària emesa, pel fet del topament dels raigs sobre els elements metàl·lics de la cèl·lula.

Reduïda a llur mínima proporció o totalment eliminada l'activitat bactericida directa dels raigs roentgen, el mecanisme d'acció de les radiacions sobre el procés inflamatori se'ns ofereix d'allò més complex, àdhuc en molta més proporció que en els processos en què té un efecte destructiu directe.

L'estudi experimental topa amb un entrebanc preliminar i és que, davant el gran abast que adquireixen en patologia humana els processos inflamatoris, les possibilitats de reproduir-los en l'animal de laboratori que habitualment fem servir són excessivament limitades. La més simple expressió inflamatòria de l'abscess més banal tanmateix resulta difícil d'ésser obtinguda experimentalment; tant és així que si intentem, pel simple mètode d'injectar subcutàniament pus estafilocòccic, en lloc de produir-se l'abscess que desitgem, sol ocórrer la mort de l'animaló per una septicèmia aguda; i, si aconseguim el desitjat abscess, la seva evolució és massa ràpida i parlen de la seva gravetat les sembres que apareixen en el fetge i que rarament ocorren en patologia humana.

Hagut esment d'aquesta fonamental dificultat, hom comprèn la manca de dades bibliogràfiques pel que fa a la qüestió, per no dir l'absoluta absència d'elles.

Malgrat tot, no es pot dubtar que la primera acció dels raigs sobre el focus inflamatori es manifesta en forma d'hiperèmia. Alguns radiòlegs han explicat aquesta hiperèmia com la resposta a una activitat vasodilatadora específica dels raigs X, per acció directa sobre els petits plexes perivasculars; per a alguns altres seria el resultat de l'acció dels susdits raigs sobre les cèl·lules endotelials de les parets dels capillars sanguinis, acció tant més ràpida i important com major és la dosi emprada; tant és així que la vasodilatació amb grossa hiperèmia, l'edema i les hemorràgies intraparenquimatoses constitueixen el mosaic del quadre necròpsic en la mort experimental per radiació en els animals subjectes a dosis massives. Amb tot, no volem negar que pugui haver-hi lesions en altres. En el cas particular de la inflamació crònica aquesta activitat primitiva hipere-miant de la radiació, per ella mateixa pot ésser considerada com l'element primitiu d'activació de processos defensius capaços de reviuere els mecanismes i moviments de defensa histològica.

La regressió del teixit inflammat per la destrucció dels elements més làbils (glòbuls blancs) en un primer temps, i dels altres elements de l'exsudat inflamatori es manifesta ràpidament en compliment de la llei biològica que la cèl·lula viva és capaç de patir l'acció destructiva de les radiacions, mentre els cadàvers cel·lulars no són destruïts o són més resistents als raigs roentgen.

No és dubtós que la destrucció massiva de glòbuls blancs polinuclears allibera ferments proteolítics, globulina gamma i anticossos capaços de col·laborar a la fusió necrobiòtica d'altres elements cel·lulars de l'exsudat inflamatori, així com d'explicar l'acció lítica sobre el germen, susceptible d'ésser dissolt per aquesta acció proteolítica.

És comprensible que la majoria de radiobiòlegs que s'han ocupat d'aquestes qüestions, en llurs recerques s'hagin sentit abocats a donar la prova experimental de l'existència del major nombre de ferments proteolítics en el focus irradiat, en comparació a un control; potser la labilitat especial que s'escau en aquests ferments, ha fet particularment difícils aquests treballs, que han proporcionat resultats molt diversos; però el fet que en tot cas ha estat comprovat és que, després de la irradiació del focus inflamatori, augmenta en el sèrum el poder fagocitari, l'índex opòdic i el poder bacteriolític.

Un altre fet que han demostrat les experiències és que sota l'acció modificadora dels raigs roentgen, la constitució de les proteïnes resultants de la destrucció de teixits del nostre organisme pot adquirir caràcter heteròleg, amb capacitat de determinar per elles mateixes una reacció de tipus immunitari inespecífic. D'ací la immunoteràpia inespecífica que segueix sempre l'aplicació de raigs roentgen sobre el focus inflamatori agut o crònic.

En els focus inflamatoris crònics organitzats preferentment i bàsica per un teixit connectiu molt més resistent a la radiació, ja sigui produït en la fase evolutiva de l'histiòcit al fibroblast, ja de la cèl·lula epiteliòide a la cèl·lula gegant o en aquells que estan en vies de fusió caseosa, els fenòmens provocats per la radiació no apareixen tan clars com els exposats abans; ací, pel fet d'haver d'ésser provocada una acció abiotròfica destructiva sobre la reacció predominant fibroblàstica i granulomatosa, caldrà —i això és un fet confirmat per la clínica radiològica diària— emprar dosis majors per a vincular els efectes antiinflamatoris esmentats a l'acció abiotròfica característica.

MECANISME D'ACCIÓ DE LA PENICIL·LINA. — Un altre element que hom sol utilitzar terapèuticament per a combatre els processos flogístics localitzats són els antibiòtics; amb ells, malgrat l'avenç gegantí que representen, no és pas sempre que hom assoleix l'èxit desitjat i és debades emprar-los quan el focus ha sofert la reacció fibroplàstica granulomatosa, contra la qual no poden actuar; encara és més, creiem que la favoreixen algun cop indirectament, en evitar la necrosi sense arribar a la solució completa del procés, la qual cosa fa que s'estableixi un *statu quo* que permet que es produeixi la consegüent reacció citològica fibrosa.

La impressió que hom tingué *a priori* que una dosi més forta d'antibiòtic



amb el consegüent augment de nivell a la sang, podria afavorir una millor activitat bacteriostàtica, fou derrocada ja l'any 1946 en ésser observat que l'eficàcia de l'antibiòtic després de vint-i-dues hores d'acció era molt major a una concentració de 0,03 U. O. per centímetre cúbic, que a la concentració de 0,04 U. O. per centímetre cúbic, puix el nombre de bactèries visibles per a la concentració més alta era més del doble que en la primera. Muller, Green i d'altres han fet esment, en llurs publicacions, de demostracions semblants sobre la ineficàcia de concentracions superiors, que confirmen independentment l'opinió que l'antibiòtic té un màxim efecte en l'anomenada «òptima concentració» i un efecte més petit en concentracions més altes. Aquest fenomen de l'existència d'una concentració òptima, per la qual hom obté el màxim efecte biològic, no és pas exclusiu dels antibiòtics, puix fou ja observat i enunciat com a llei general per Riched l'any 1906 en els seus treballs sobre la influència del cobalt en les fermentacions produïdes pels bacils generadors de l'àcid làctic. Tot just ara han estat estudiats fenòmens similars pel que fa als efectes del coure sobre microorganismes marins. Resta, doncs, ben aclarit que pel camí dels augments de dosi dels antibiòtics, hom no podria trobar clínicament la solució en les infeccions en què aquests elements terapèutics eren impotents per a llur total resolució.

*In vivo* hom pot evidenciar l'augment de l'activitat de les bactèries en concentracions subletals d'antibiòtic. Aquest fet ha restat ben esclarit després dels treballs de Rondall en els quals assenyala un augment de la mortalitat en ratolins infectats experimentalment amb *Eberthella typhosa*, tractats amb baixes concentracions de penicil·lina, en comparació amb altres lots de ratolins infectats, no sotmesos a cap tractament. L'augment del desenvolupament d'aquestes bactèries en concentracions subletals d'antibiòtic és de difícil interpretació; hom la creuria deguda, més que a l'acció de l'antibiòtic *per se* a l'acció de metabolits originats en cèl·lules afectades parcialment per l'antibiòtic.

És tanmateix ben difícil, en el moment actual, de fixar l'abast que pugui tenir en la clínica cadascun dels esmentats factors, però és evident que el grau d'inhibició sobre un microorganisme degut a l'antibiòtic, no augmenta pas proporcionalment a la dosi; puix que, com hem dit suara, hom s'encara amb el fet paradoxal del requeriment de més estona per a destruir un determinat nombre de microorganismes en sobrepasar la concentració òptima. És per això que repetim que els avenços per aquest camí semblen completament vedats.

Els treballs de Prat i Dufrenoy confirmats per observacions i treballs molt recents es decanten a considerar l'acció de la penicil·lina íntimament lligada a les reaccions biològiques d'òxido-reducció, o sia, que la penicil·lina afavoriria la deshidrogenació dels grups S-H que tendrien cap als S-S, més ràpidament

del que és capaç l'organisme de restaurar-los. Breu, aquesta acció es produiria per un bloqueig en els organismes penicil·lino-sensibles dels mononucleòtids, que faria desviar cap a la dreta el grup  $S-H \rightleftharpoons S-S$ . Totes les experiències de laboratori contribueixen a refermar aquest punt d'albir, i hom accepta que la capacitat per a sobreviure o, almenys, per a surar d'un microorganisme en presència de penicil·lina, és equiparable a la seva habilitat citoquímica per a restaurar els grups  $S-H$  de faísó suficientment ràpida per tal que el sistema respiratori pugui romandre en equilibri dins dels límits de la reversibilitat i que la penicil·lino-sensibilitat ha d'ésser interpretada en el sentit que la penicil·lina estimula la deshidrogenació dels grups funcionals sulfhidrils del microorganisme més ràpidament del que poden ésser restaurats.

Algunes anyades han transcorregut des que hom sap que la cisteïna i altres cossos capaços d'obrar sobre els grups sulfhidrils poden exhaurir o disminuir l'acció bacteriostàtica de la penicil·lina i d'altres antibiòtics. Alguns investigadors com Caballito, Bailey, Haskell, Chow Hickey, han interpretat la inactivació com una acció estereoquímica, la importància de la qual cada cop és posada més de relleu, mercès als treballs que recalquen l'íntima relació existent entre l'estructura estereoquímica dels d-aminoàcids i llur activitat antibacteriana.

### III

POTENCIALITZACIÓ DE LA PENICIL·LINA —Hi ha multitud de cossos químics capaços d'augmentar l'eficàcia de la penicil·lina, tals com els mercurials orgànics, les sals de cobalt, la vitamina  $K_5$ , de reconeguda acció directa per al grup  $S-H$ , que poden obrar com a alliberadors de l'hidrogen o com a activadors del  $O_2$ ; en altres paraules: tenen capacitat d'alterar el sistema òxido-reductor desviant-lo del nivell biològic que opera en el metabolisme celular normal. Hom pot afirmar que qualsevol agent capaç d'induir el grup  $S-H$  cap a la deshidrogenació o d'afavorir la formació de complexos químics que fixin o inhabilitin el grup  $S-H$ , biològicament, potencialitzaran l'acció de la penicil·lina, puix aquesta influeix, d'una manera indiscutible, sobre el metabolisme essencial del grup  $S-H$  dels microorganismes. D'això resulta que sota la influència dels esmentats agents auxiliars, hom trobarà l'òptim màxim d'acció terapèutica, en funció d'una menor concentració.

La clínica, sense lloc a dubtes, ha posat en evidència l'efecte sinèrgic de la penicil·lina i el mafarsen, la qual cosa constitueix un fet de gran interès, no sols pràcticament sinó teòrica, a causa d'ésser el tripanosoma sensible en el seu metabolisme del grup  $S-H$ . I es deu a aquest fet la sensibilitat que té enfront dels



antibiòtics. D'altra banda, la capacitat dels compostos de l'àcid arsènic per a interferir el grup S-H sense pertorbar el ferment de Warburg, és coneguda des dels estudis que es feren l'any 1934 sobre el particular.

D'altres agents químics, també capaços de potencialitzar la penicil·lina, tals com l'àcid ascòrbic, l'azida sòdica i alguns tints, tenen una naturalesa tan variada que es fa difícil d'acceptar un mecanisme d'acció unificat per a tots ells; malgrat tot, sembla probable que podrien potenciar l'antibiòtic per distints mitjans. Així el *S Aureus*, capaç de produir penicil·linassa, és 15 vegades més susceptible a l'acció de la penicil·lina afegint-hi 0,02 per cent d'azida sòdica. En aquest cas amb tota seguretat hom deu aquesta potencialització al fet que la destrucció de penicil·lina en una preparació de penicil·linassa és molt menys ràpida que en els cultius, en els quals es troba l'azida sòdica, perquè aquest compost inhibeix la producció de ferment.

Ja hem parlat de la vitamina  $K_5$  com a dotada de capacitat de potencialització, la qual sembla que és deguda a la seva possibilitat d'interferir en el cicle de reducció del citocrom C pel citocrom B.

El cobalt és estimable per la seva relació amb diversos sistemes enzimàtics, pel que fa a les sals detergents i, amb més propietat encara, els detergents aniònics com el tergitol: 2 metil-7-etil-undecil-4 sulfat sòdic o clorur de cefiran, amb els quals Grace, Bryson y Brooklyn han obtingut resultats encoratjadors en el tractament d'osteomielitis. Facilitarien el desenvolupament del grup S-H i afavoririen l'exposició dels grups sulfhidrílrics a l'efecte de deshidrogenació de la penicil·lina.

El bacteriòfag, i d'altres cossos capaços de produir desintegració cel·lular, també augmenten l'efecte biològic de la penicil·lina,

En efecte, si en una suspensió d'estafilococ *Aureus* contenint 0,5 bilions de cèl·lules per mil·límetre cúbic hom afegeix una gota de bacteriòfag per mil·límetre s'inicia la lisi en 20 minuts, la qual queda complerta al cap de 40 minuts i en presència de 0,125 U. O. de penicil·lina per mil·límetre. En defecte de penicil·lina, són necessàries dues gotes de bacteriòfag per a obtenir aquest mateix resultat, o bé, amb una sola gota el temps de lisi és doblement llarg.



## SEGONA PART

### I

POTENCIALITZACIÓ PER MITJÀ DELS RAIGS X.—Creiem que els raigs X poden tenir també una acció potencialitzadora sobre els antibiòtics. Aquesta acció sinèrgica l'hem observada a la clínica humana i cal interpretar-la no sols com a fruit del reforç d'un dels mecanismes d'acció de l'antibiòtic, com era el cas del cobalt, de la vitamina K<sub>5</sub>, etc, sinó ultra això com a conseqüència de diverses accions complementàries, les quals tot i essent molt diferents entre si, convergeixen al mateix fi: l'anul·lació del flogogen primari que causa la inflamació i amb això la possibilitat d'una restitució per fases fibroblàstiques, la qual cosa no fóra possible amb les altres substàncies potencialitzadores. Els mecanismes a què ens referim, creiem que són els següents:

1) La hiperèmia, amb la consegüent acció primària sobre la infecció, perquè l'arribada al focus d'una quantitat més gran d'elements defensius pressuposa alhora, en «teràpèutica mixta», l'arribada també de més antibiòtics.

2) Ensenms amb l'acció bacteriostàtica produïda per la major aflluència d'antibiòtic actuaria l'acció bacteriolítica dels ferments proteolítics que han estat deixats en llibertat pels glòbuls blancs polinuclears destruïts amb la irradiació.

3) El mecanisme immunitari inespecífic posat en marxa per la irradiació complementa també l'esmentada acció bacteriostàtica.

4) En els processos inflamatoris crònics s'ha de valorar l'acció dels raigs X damunt el component evolutiu fibroblàstic i la de granulació per mitjà de la ràdio-sensibilitat relativa del teixit connectiu neoformat, la qual cosa permet la resolució del focus crònic llenyós i afavoreix, a més, que es posi en contacte l'antibiòtic amb els gèrmens aïllats de territoris poc irrigats a causa de l'esclerosi.

5) Els raigs X reforcen el Shift S-H  $\rightleftharpoons$  S-S en afavorir els processos oxidatius i en mantenir per tant en el territori irradiat una desviació a l'esquerra de l'es-



mentat equilibri, la qual cosa afavoriria extraordinàriament l'acció de la penicil·lina en el mateix sentit.

6) És possible que altres canvis que verifiquen els raigs X als territoris irradiats, com ara les modificacions del pH, els trastorns humorals, el metabolisme cel·lular, etc., puguin contribuir per mitjans encara obscurs a l'acció sinèrgica estudiada.

## II

Fa cinc anys, vam tenir ocasió de portar a la pràctica aquestes hipòtesis que ens havíem formulat *in mente*. Va arribar a nosaltres un nen de cinc anys amb una osteomielitis del maxillar inferior molt avançada, amb abundor de segrests i fractura completa de l'os esmentat (fig. 1). A la pell de la regió submentoniana

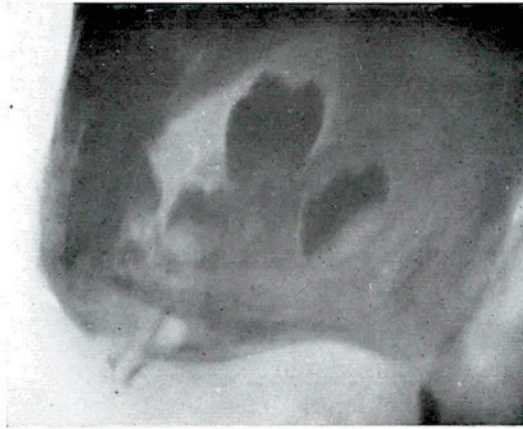


FIG. 1.—Osteomielitis del maxillar inferior molt avançada, amb abundor de segrests i fractura completa de l'os, en un nen de cinc anys, guarida al cap de pocs dies.

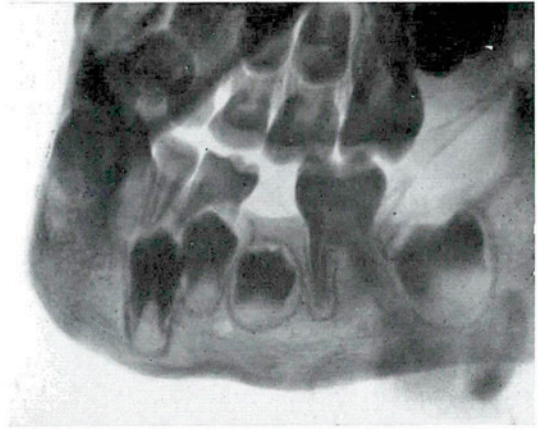


FIG. 2.—Radiografia del mateix infant feta dos anys més tard. És de notar que les peces dentàries, malgrat la gran destrucció soferta durant el procés, no han tingut alteracions posteriors.

era apreciable un trajecte fistulós que donava sortida a un pus fètid. El malalt portava ja grans dosis de penicil·lina sense cap resultat positiu. Per això decidírem, com a recurs heroic, la combinació d'ambdues terapèutiques, abans de posar l'infant a mans del cirurgià, el qual havia proposat per única solució quirúrgica, tractant-se d'un cas tan avançat, l'operació mutiladora de ressecar una gran part del maxillar. El nen va quedar restablert al cap de pocs dies i una radiografia feta dos anys més tard (fig. 2) mostra la completa *restitutio ad integrum* de tot el teixit ossi. Així va néixer el que hem anomenat «tractament mixt».



FIG. 3.— Osteomielitis crònica resistent al tractament amb antibiòtics, en un nen d'onze anys.

FIG. 4.— Guarició clínica i radiològica de l'osteomielitis als dos mesos de tractament mixt.

Fins avui hem tractat més de disset casos d'osteomielitis, a part de tota una sèrie d'altres processos infecciosos, com mastitis, sinusitis, panadissos, iridoclititis, abscessos de pulmó, abscessos periapendiculars i, en general, tots els pro-



cessos localitzats produïts per l'estreptococ, estafilococ i neumococ, i els resultats sempre han confirmat la hipòtesi formulada.

E'experiència acumulada aquests anys no solament ens ha permès de comprovar el valor d'aquesta terapèutica sinó que, alhora, hem pogut perfeccionar-ne la tècnica i actualment podem esbossar les seves bases per a la pràctica diària.

1) El tractament mixt consisteix en l'administració d'un antibiòtic per via intramuscular, ensems amb l'aplicació simultània d'una sèrie de sessions de radioteràpia local. Si el focus flogòsic radica en el teixit ossi, més val tenir-lo immobilitzat, si és possible, amb un embenat enguixat.

2) La immobilització enguixada de l'os o el segment articular afecte, afegida a la penicil·lina i a la radioteràpia, que actuen com a elements bàsics, ens ha demostrat una superioritat en els resultats obtinguts; i quan es tracta d'osteomielitis localitzades a regions molt mòbils aquesta immobilització és totalment imprescindible.

3) Les dosis de penicil·lina han estat sempre mitjanes, entre 400.000 U. O. i 600.000 U. O. diàries, repetides mentre duri la radioteràpia.

La radioteràpia s'ha d'aplicar a dosis variables que han d'ésser determinades a cada cas particular pel radioterapeuta segons el tipus de germen, la forma clínica de la infecció, l'edat del pacient, la profunditat del focus infecció, etc. En general s'utilitzaren dosis «antiinflamatòries» a dies alterns, amb un total de 1.000 a 1.500 r sobre la superfície del camp, per sèrie.

Les lesions visibles a la imatge radiogràfica es modifiquen poc amb el tractament, especialment les de tipus hiperòstic. Les de tipus osteolític o destructives es precisen i es delimiten i en algun cas hem pogut comprovar veritables reconstruccions òssies durant el procés d'aplicació del tractament, les quals han prosseguit un cop acabat aquest (figs. 3 i 4).

Sovint, com hem dit, els símptomes residuals que persisteixen a la fi de la sèrie radioteràpia-penicil·lina, han desaparegut més endavant com si l'efecte del tractament continués.

A les osteomielitis la immobilització enguixada s'ha de mantenir fins a una o dues setmanes després de la desaparició de tots els símptomes, excepte en el cas de les espondilitis, en les quals mantenim la cotilla enguixada durant un període de tres mesos com a mínim,

En les espondilitis estafilocòcciques hem obtingut èxits espectaculars. Un cas que portava dos anys i mig d'evolució amb brots successius de febre i de dolor, amb l'aparició de fistules supurades i amb importants alteracions radiològiques vertebrals, havia estat tractat inútilment amb grans dosis de penicil·lina; i en aplicar-li el tractament mixt, desaparegueren els dolors i la febre i es tancaren les

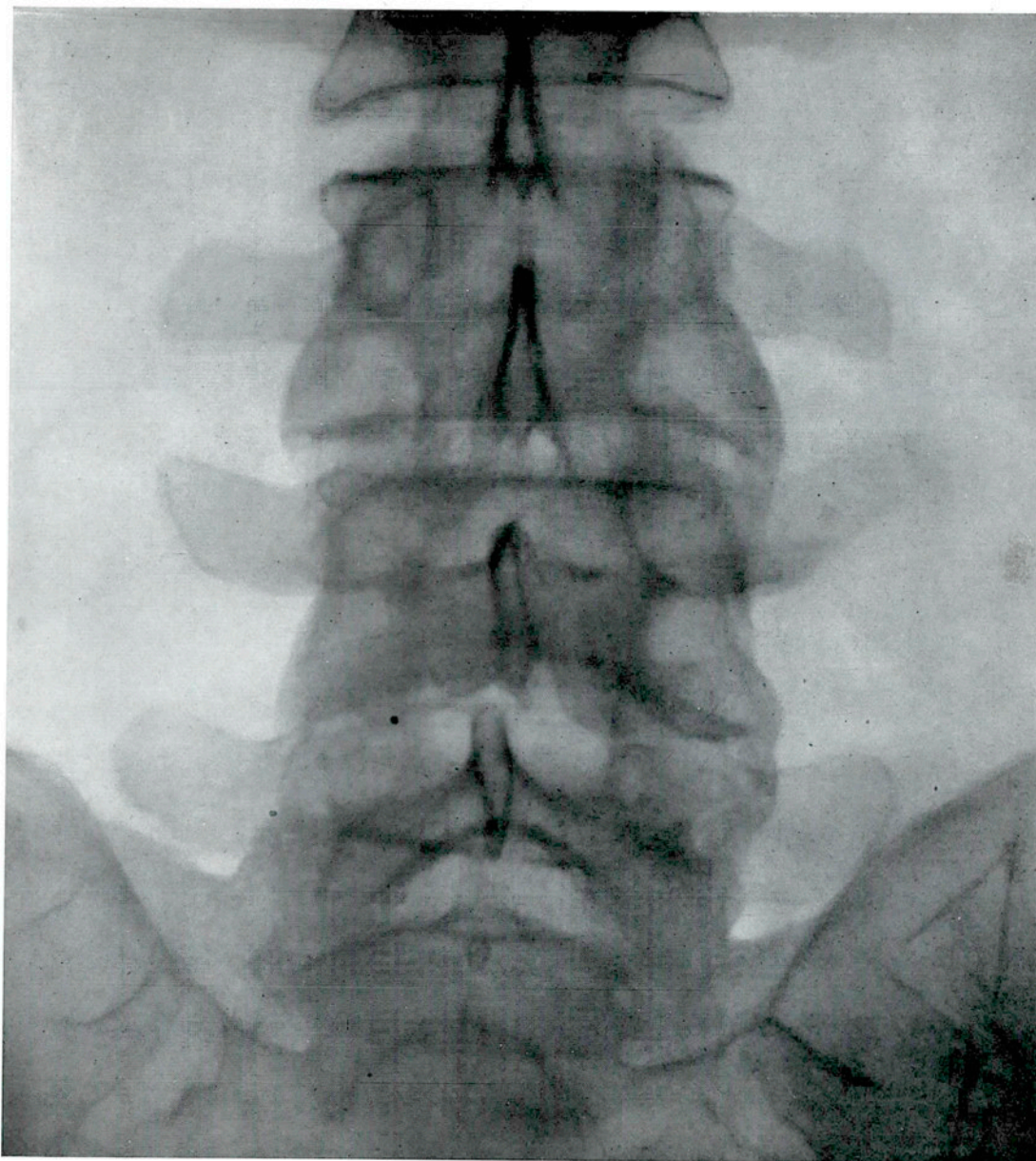


FIG. 5.—Espondilitis estafilocòccica molt crònica, guarida ràpidament amb l'associació radioteràpia-aureomicina.



fístules. Actualment, vuit mesos després, el malalt es dedica a les seves ocupacions habituals de pesca (fig. 5).

L'experiència ens ha ensenyat que el millor índex per a determinar la marxa del tractament és la velocitat de sedimentació globular, la qual generalment era molt elevada en tots els casos i millora paral·lelament als altres símptomes. Cal

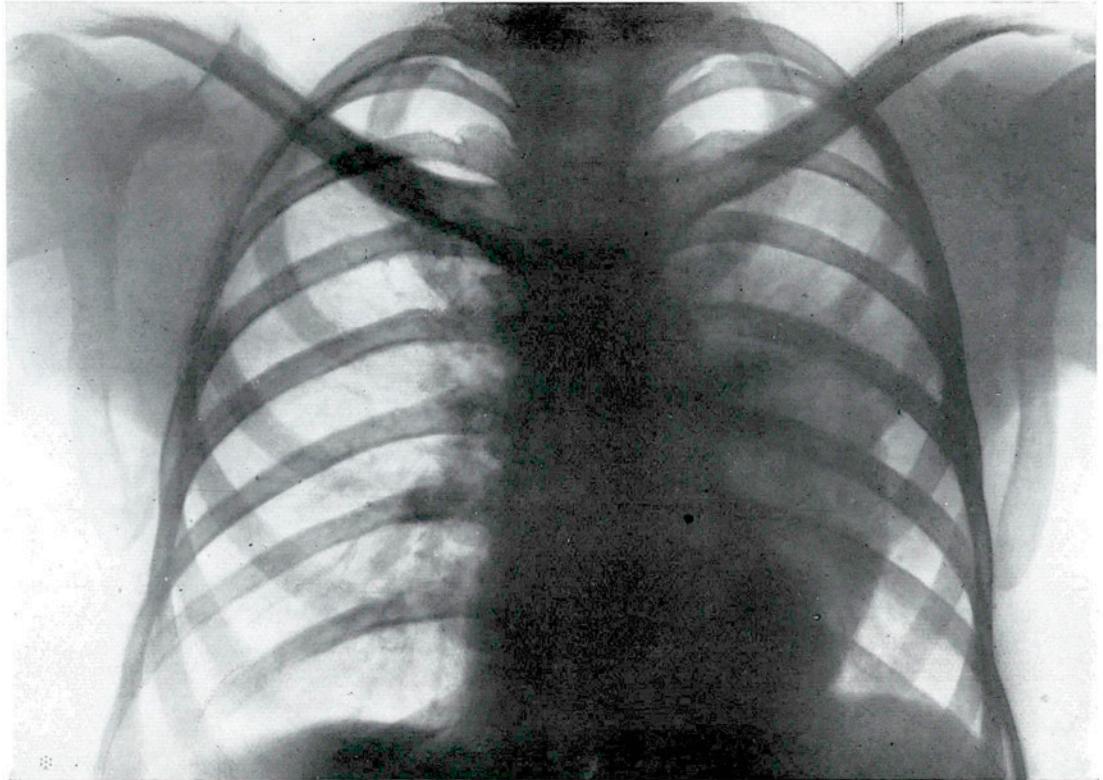


FIG. 6.—Abscés de pulmó comprovat amb punció (*S. Aureus*).

FIG. 7 (a la dreta, a dalt).—L'abscés de la fig. 6, als vuit dies d'iniciat el tractament.

FIG. 8 (a la dreta, a baix).—Als vint dies d'aplicar el tractament mixt, la guarició es completa.

advertir que no s'ha d'esperar que torni completament la normalitat per a aturar el tractament, puix la normalització és sempre més lenta que la desaparició dels símptomes clínics, però, en obtenir-la quan ja fa un cert temps que s'ha acabat el tractament, s'assoleix un signe important de guariment total.

En el capítol dels accidents observats durant el tractament podem dir que pel fet de tractar-se de petites dosis «antiinflamàtores» de radioteràpia no hem observat cap molèstia durant el curs de les aplicacions.



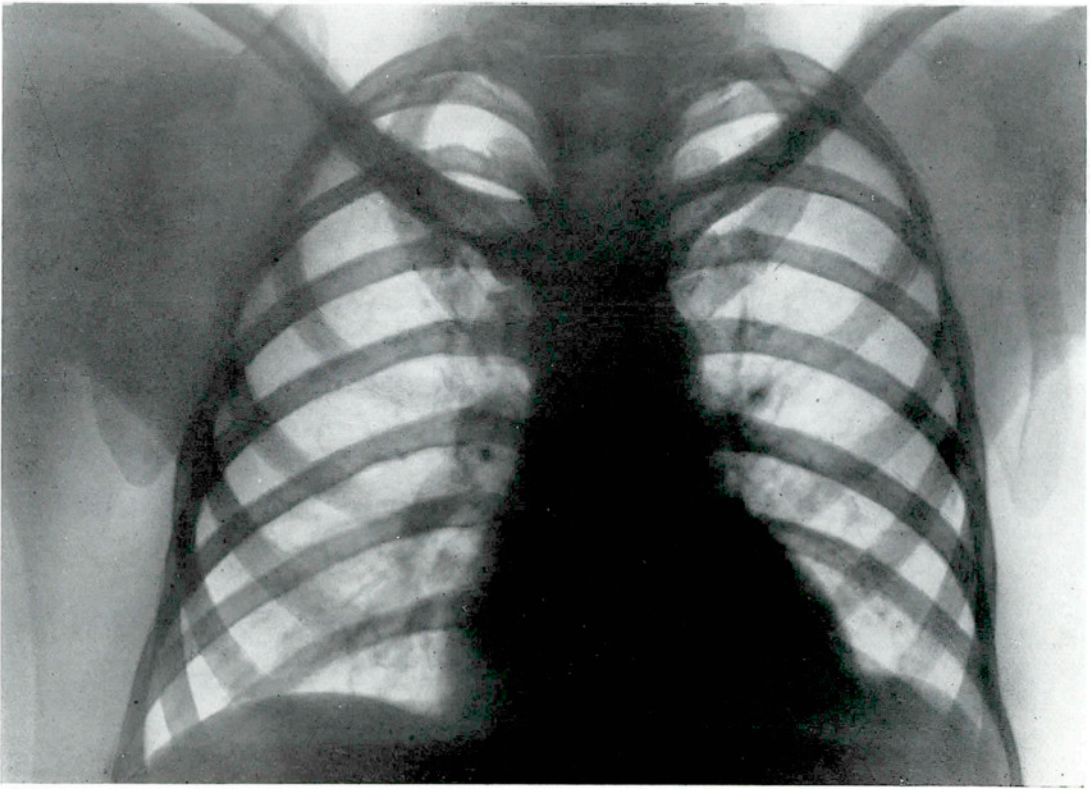
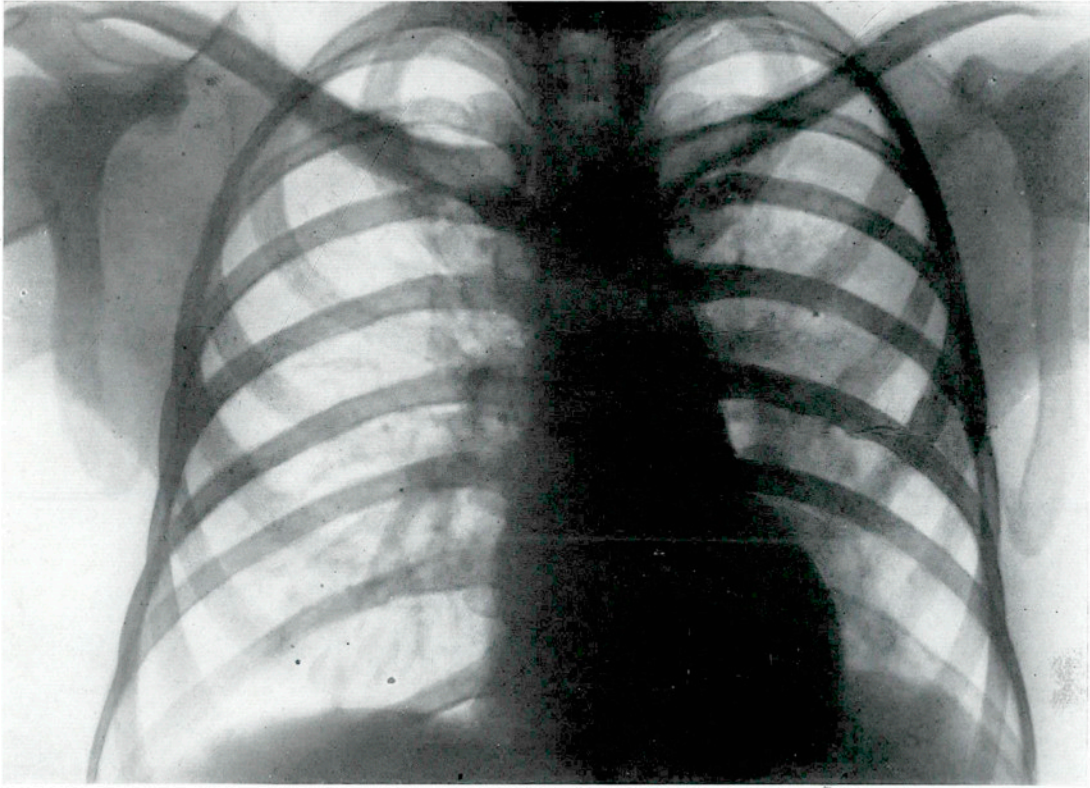




FIG. 9. — Abscés organitzat subcrònic periapendicular, en un malalt de 72 anys.



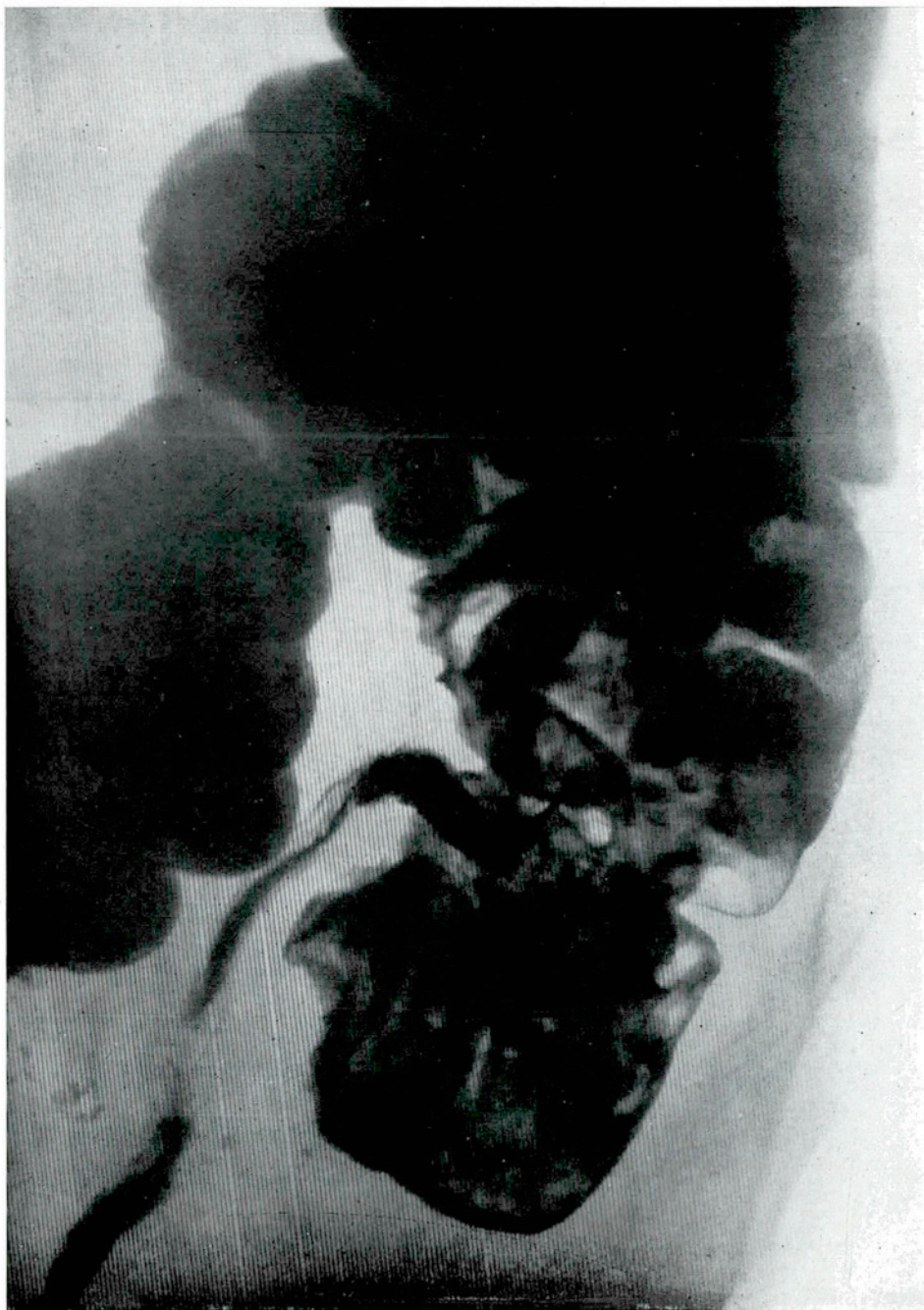


FIG. 10. — L'abscess de la fig. 9, als vuit dies de tractament.



FIG. II.—L'abscess de les figures 9 i 10 ha quedat guarit amb normalitat clínica i radiològica als vint dies d'aplicar el tractament mixt.

Els antibiòtics són descrits com a agents terapèutics que manquen de toxicitat, excepte en el cas d'una idiosincràsia. A causa de la seva acció biològica sembla, però, que la penicillina pot inhibir temporalment el metabolisme de determinats



teixits. S'ha observat que en els animals tractats amb dosis fortes de penicil·lina els espermatozous degeneraven i es convertien en espermatozous nans. També s'han observat modificacions quantitatives en la secreció làctica de les vaques i en



FIG. 12. — Espondilitis melitocòccica guarida amb l'associació cloromicetina-radioteràpia.

l'impuls sexual. Però són tan grans els avantatges de l'ús d'aquests medicaments que els inconvenients esmentats —suposant que tinguin lloc en l'espècie humana, el qual fenomen no sabem si ha estat comprovat— amb prou feines val la pena que siguin esmentats si no és com a curiositat acadèmica.

En les figures 6 al 12 donem alguns casos d'aplicació pràctica d'aquesta terapèutica.



## TERCERA PART

Teòricament, podem completar les nostres investigacions esbrinant si longituds d'ona diferents de les utilitzades usualment en radioteràpia profunda, tindrien també la mateixa activitat potencialitzadora sobre els antibiòtics. Per a efectuar aquests assaigs creguérem particularment apropiada la radiació gamma del radi que equival a una radiació X generada per un tub treballant a un potencial constant de 2 milions de volts.

A més de la diferència de qualitat, era per a nosaltres particularment atractiva la mencionada radiació, ja que podíem utilitzar per a la seva valoració la mateixa unitat r emprada en la mesura de les dosis de raigs X i els nostres treballs anteriors sobre medicació biològica comparativa d'ambdues radiacions ens donaven una experiència en la solució de les dificultats tècniques experimentals, ja que en un treball anterior<sup>1</sup> havíem establert que la unitat de dosi física (mesurada amb la màxima precisió) de la radiació gamma del radi i la dels raigs roentgen, no implicava un mateix efecte biològic sobre un test determinat; i aquestes diferències d'efectes biològics segons la qualitat de la radiació, les havíem comprovades, tant en els estudis efectuats sobre pell humana com en els efectuats sobre ous de *Drosophila*, tal com veurem més endavant. En el primer cas ja era de preveure el fenomen per la diferència de l'energia absorbida en l'epidermis viu i el papillar dèrmic, no sols per la diferent llargada d'ona, sinó també per les diferents distàncies focals amb què es treballa en curieteràpia i roengenteràpia; és a dir que, ajuntant-se la diferent penetració en relació a la llargada d'ona amb la pèrdua d'energia radiant en relació al quadrat de la distància del focus radiant, es produiran diferències considerables d'absorció en cada capa cutània malgrat que s'apliqui igual dosi en la superfície epidèrmica.

1. *Estudio comparativo entre una misma dosis de irradiación gamma del radium y de rayos X desde el punto de vista de su acción biológica.* Treball premiat per la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona l'any 1951.

En la pràctica, tot radioterapeuta coneix a bastament que, treballant amb radi en condicions habituals, calen 1000 r gamma per a assolir l'eritema. Si la mateixa reacció cutània es busca pels raigs X la dosi varia sensiblement segons la tensió,

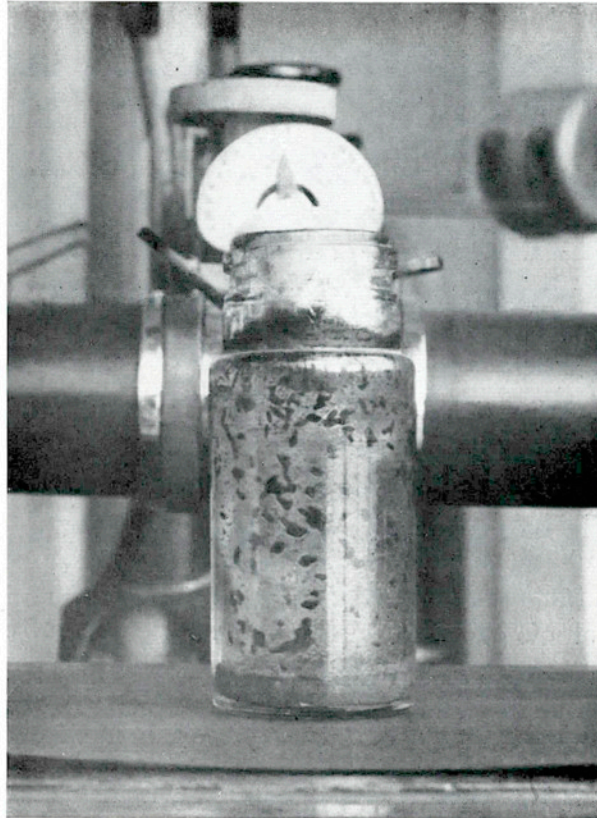


FIG. 13.—Flascó que hem emprat per al cultiu dels ous de *Drosophila Melanogaster*.

la intensitat i la distància focal; podríem donar-ne una idea dient que, en condicions habituals, varia de 550 a 750 r.

Biològicament, per a objectivar al màxim aquest problema hem emprat com a test els ous de la *Drosophila Melanogaster*, material ideal per la gran experiència acumulada per radiobiòlegs i genetistes en estudis basats en ella, malgrat que hem pogut demostrar, com després veurem, que és falsa la proposició acceptada fins ara que la resposta de la *Drosophila* a les radiacions era deguda a la quantitat de radiació absorbida, independentment de la seva qualitat.



Aquestes experiències han estat portades a cap emprant acurades comprovacions (amplament suficients per a salvar el marge d'error subjectiu d'interpretació) i tenen l'avantatge que l'efecte produït pels raigs X o gamma és tan clar que pot

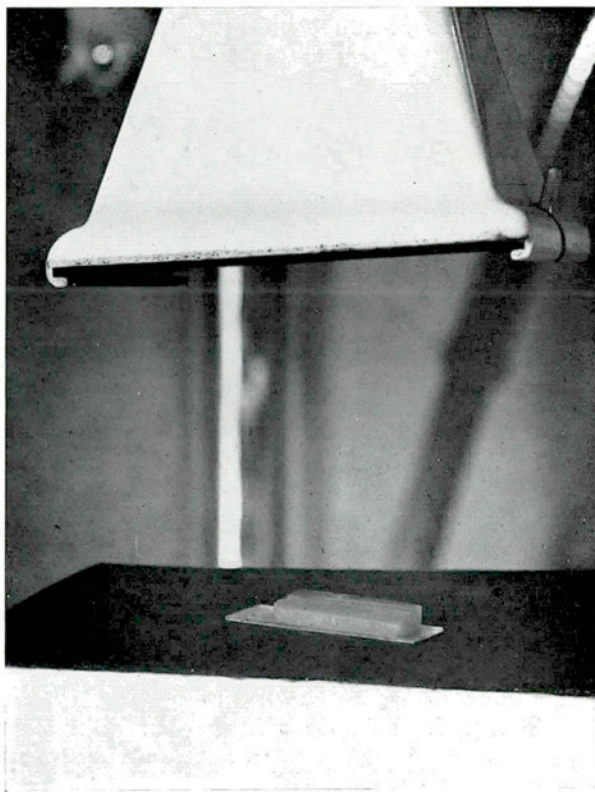


FIG. 14. — Pastilla de plàtan agar agar que conté els ous de *Drosophila* preparats per a ésser irradiats a 200.000 vòlts.

ésser distingit sense ambigüetat, ja que es busca més una comparació de diferents radiacions que d'efectes absoluts d'una radiació determinada; puix al sometre tots els cultius d'ous procedents de diferents irradiacions a condicions idèntiques d'humitat, temperatura, etc., les diferències de vitalitat sols poden ésser degudes a efectes de les dites radiacions.

Començarem per procurar-nos grans quantitats d'ous de *Drosophila* mitjantçant cultius de la mosca, alimentada amb una barreja de farina de morenc bullida amb agar agar i Nipalgina en petita quantitat. El darrer producte és de gran activitat per a evitar durant un temps prudencial l'eclosió exuberant de bolets

que d'altra manera haurien impedit mecànicament, en estendre's, l'accés de la *Drosophila* al medi alimentós.

Els flascons emprats són com el que reproduïm a la figura 13. La recolecció d'ous és laboriosa, per la qual raó ens veïrem obligats a idear una tècnica original, basada en el notable fototropisme de les mosques i la seva apetència per les substàncies en fermentació.

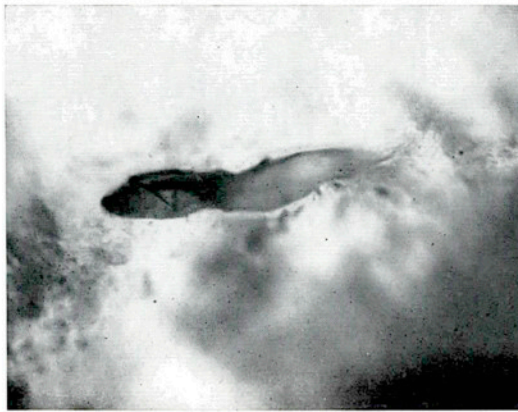


FIG. 15.—Larva de *Drosophila* sortint de l'ou.  
Microfotografia ampliada 50 diàmetres.

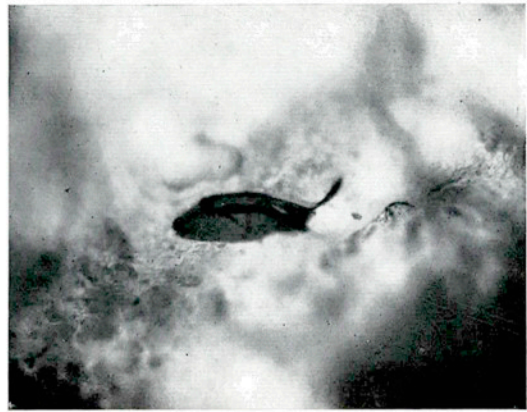


FIG. 16.—Esclova buida d'ou de *Drosophila*.  
Microfotografia ampliada 50 diàmetres.

En l'interior d'un flascoló disposat tal com indica la figura 13, es col·loca un petit portaobjectes amb una barreja de plàtan agar agar i unes gotes de llevat. El dit flascoló es comunica amb el de cultiu, que es deixa fosc, per contrast amb el flascoló xic que s'illumina fortament mitjançant un focus elèctric. Amb el doble esquer, llum i plàtan fermentat, s'atreu la mosca a fer la posta en el portaobjectes (i, possiblement, per efecte d'un fototropisme hipofisari s'incrementa al mateix temps la posta d'ous). Sigui com sigui, amb aquest procedir podem obtenir una posta suficient en un breu espai de temps (figs. 15 i 16).

Els ous en l'ambient habitual dels cultius entren ràpidament en cariòcinesi, la qual cosa fa variar la seva ràdio-sensibilitat. Aquest factor ens ha dut a treballar amb ous que tinguin com a màxim una hora de posta.

Aquest lapse de temps dóna ja diferència de sensibilitat, però com que la posta queda repartida amb suficient regularitat sobre el plàtan fermentat i cada porció d'aquest compresa en el portaobjectes es divideix en 3 porcions uniformes que tenen aproximadament la mateixa quantitat d'ous, es pot considerar que la sensibilitat de la porció destinada a control és igual a la de



les altres, una de les quals es tracta amb raigs X i l'altra amb raigs gamma.

És a dir, per artifici cerquem d'actuar en condicions en les quals el terme mitjà de sensibilitat de cada porció és igual al de les altres dues.

Els resultats s'han obtingut, de més a més, mitjançant termes mitjans aritmètics de mortalitat provocada per la irradiació en un nombre bastant considerable d'experiències repetides, procedint en cada una d'elles en la forma següent.

Acabada la irradiació es procedeix a contar els ous i tot seguit és situat el flascó de cultiu a un grau d'humitat com més pròxim possible a la saturació. Això s'obté mullant amb aigua cada 4-5 hores, el tap de cotó que obstrueix el flascó, amb el qual evitem (a l'estiu sobretot) l'entrada d'insectes des de l'exterior. La temperatura es manté constant a 27°. A les 48 hores es procedeix al compte dels no desenvolupats, degut a haver estat lesionats per la irradiació X o gamma; es treu el tant per cent corresponent, del qual cal deduir el percentatge dels no desenvolupats per causes extrínseques a la irradiació i que ens donen els cultius de control no irradiats.

Establerta d'aquesta forma la mitjana aritmètica de les 20 experiències portades a terme, vam poder concretar que l'administració d'una dosi física igual de raig X i gamma del radi, sobre un nombre determinat d'ous de *Drosophila*, la mortalitat d'aquests, deguda exclusivament a la irradiació, difereix d'una radiació a l'altra, i que, per altra banda, la contraprova de matar un 50 per cent dels ous dels cultius exigeix 190 r roentgen i 240 r gamma de radi.

Aqueixa experiència, que ens demostrava amb tota claredat que quant als efectes biològics, a més de la quantitat física de radiació, cal tenir en compte la seva qualitat, ens ha estat de gran ajuda, en cercar la potenciació dels antibiòtics, mitjançant la radiació gamma, puix ja donàvem per descomptat que s'havien de trobar diferències d'acció biològica malgrat utilitzar dosis físiques iguals. Sortosament ací no es buscava d'assolir un efecte biològic concret com l'«eritema» o l'«exonicació», sinó que ens movíem en un terreny molt més ampli que amb tota seguretat es pot situar dintre d'un  $\pm 15$  per cent.

La primera ocasió de portar a la pràctica les nostres elucubracions teòriques ens l'oferí un jove amb un flemó llenyós de la regió masetèrica dreta, d'origen dentari, que s'havia demostrat resistent a les altes dosis d'antibiòtics emprades.

Repartírem el radi en forma avinent; vam aplicar ultra això la penicillina parenteral, 110 r gamma diàries, amb les qual assolírem una guarició total en 16 sessions.

Creiem que per totes les raons exposades no és massa arriscat d'assegurar un fort sinèrgisme entre les radiacions ionitzants X i gamma d'un costat i els antibiòtics en general de l'altre, i, més particularment, penicillina i aureomicina.





ACABAT D'IMPRIMIR A LA IMPREMTA  
ALTÉS, S. L., DE BARCELONA,  
EL DIA 30 DE MAIG DE L'ANY 1953.







