

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - V

# ANTIBIÒTICS

BARCELONA

1968



COL·LOQUIS  
DE LA  
SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

V  
ANTIBIÒTICS

**This One**



**5P1E-9E0-KJTP**



SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - V

# ANTIBIÒTICS

BARCELONA

1968

**Dipòsit legal: B. 33.321 - 1968**

*Els dies 10 i 11 de juny de 1967 tingué lloc a Andorra la Vella el cinquè dels colloquis de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, i fou dedicat a l'estudi dels Antibiòtics. La sessió se celebrà amb el patronatge del Consell de les Valls i sota la presidència del Dr. PERE DOMINGO i SANJUAN.*





## E N D R E Ç A

del President de la Junta de Qüestions Socials del Consell General de les Valls d'Andorra, Iltre. senyor BONAVENTURA ARMENGOL

Sr. President de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, senyors:

És amb el més gran plaer que he acceptat, com a President de la Junta de Qüestions Socials del Consell General de les Valls, l'honrosa missió de presidir aquest acte, per al qual els membres de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA —de tant de renom dins els àmbits i cercles de parla catalana— han escollit les nostres Valls com a seu per a celebrar-hi un de llurs interessants i formatius colloquis.

Poc és el que nosaltres podem aportar, si no és una cordial i afectuosa benvinguda i l'expressió dels nostres sentiments de germanor, d'admiració i d'amistat.

Desitgem que aquest acte, així com la vostra permanència en territori andorrà, us resulti a tots agradable, i que la vostra visita a Andorra us deixi un bon record. Tant de bo que ens assegurí la satisfacció de poder tornar a acollir-vos en una nova ocasió, i de brindar-vos, sempre que les circumstàncies us ho permetin, la nostra senzilla però sincera hospitalitat.



PARLAMENT PRELIMINAR AL  
COL·LOQUI D'ANDORRA SOBRE ANTIBIÒTICS

pel doctor PERE DOMINGO i SANJUAN

President de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

En inaugurar aquesta Taula Rodona sobre Antibiòtics, és molt plaent per a qui té l'honor de parlar-vos, de regraciar als ponents el favor que ens fan oferint-nos els resultats de llurs investigacions. Als companys que heu vingut per escoltar-los, bo i fent sacrificis, l'agraïment de tota la Junta Directiva; a les senyores que ens acompanyen, els nostres més complimentats homenatges. Per a les autoritats andorranes, els companys, metges i biòlegs, els il·lustres pobladors d'aquestes Valls, i molt singularment el doctor VILANOVA, inspirador, promotor i potenciador d'aquesta reunió; per a tots els qui d'una forma o altra hi han contribuït, ben especialment el nostre il·lustre Secretari doctor PERE BABOT i la senyoreta JOSEFINA ARTIGAS, secretària del nostre estimat amic senyor JORDI MARAGALL, especialitzada en aquests afers d'organitzar aplecs mèdics, us demano els vostres aplaudiments. Em cal destacar la presència del senyor ARAMON I SERRA, il·lustre Secretari General de l'Institut d'Estudis Catalans, que ens honora amb la seva companyia. Per a tots, el nostre agraiement.

Després d'aquestes paraules d'elemental cortesia permeteu-me una síntesi, que mai no serà prou breu, sobre l'abast d'aquesta «Taula Rodona o Col·loqui sobre Antibiòtics». L'arribada al camp de la medicina d'aquests agents terapèutics planteja no pocs problemes, que la ciència amb els seus experiments i la medicina amb la finor de les seves observacions clíniques, destrien i defineixen dia a dia, tot variant els primers plans d'interès, precisant-ne els mecanismes, les sinèrgies i els antagonismes funcionals i químics, i la conveniència o inutilitat de les associacions medicamentoses que donen a l'acció principal elements secundaris que en polaritzen, n'accentuen o en perllonguen l'activitat. Són tantes les circumstàncies lligades a aquesta constant renovació, i tants els temes per a nous estudis i observacions, que els organitzadors ens hem vist obligats a alleugerir els

nostres desigs per a una més atapeïda ordenació de les matèries, tot deixant els ponents en llibertat per a donar a llurs temes, sense cap altra limitació que la del temps, l'enfocament que llur inspiració, llur experiència i llur saber els ha mostrat més adient. Qui us parla té la seguretat que, en aquesta forma, els assistents a la present taula rodona hi sortirem guanyant.

Les raons esmentades fan necessària una síntesi que doni a les aportacions que avui sentirem l'adient posició en el conjunt, ja que, com tantes altres vegades ha passat amb altres temes, l'antibioteràpia ha sorgit de l'antibiosi, i aquesta d'un fet circumstancial, quant a la seva observació primera, bé que exponent d'una llei general de la natura, mantinguda en constant equilibri de forces. L'aguda mirada d'un home de ciència, Fleming, l'esguarda, l'analitza, el valora i el descriu. Però també el limita... Que unes bactèries i uns fongs tinguin secrecions de potencialitat suficient per a limitar en llur medi la vida d'altres bactèries o fongs, no volia pas dir que poguessin ésser emprats per a ajudar l'home en la seva lluita contra les infeccions. Calia, abans d'arribar en aquest nivell, realitzar moltes recerques i respondre a una infinitat de qüestions. La primera, aquesta: Quan, amb què i com actua aquesta propietat? ¿Per què les substàncies promocionades pels éssers vius que les produeixen no tenen igual acció enfront de totes les bactèries, sapròfites i patògenes, ni es captenen totes igual, ni actuen sobre els mateixos indrets bacterians? Donar-los el nom d'antibiòtics no fou en realitat una gran cosa. Més important fou de relacionar-los amb certes propietats bacterianes simples, com la grampositivitat o gramnegativitat. Intentar de comprendre els mecanismes de l'ingrés dels antibiòtics a les bactèries, en veure'ls interferir-hi els mecanismes nodridors, ha fet avançar molt el coneixement general de la síntesi proteica. Alteradors de la nutrició bacteriana i del seu més natural exponent que és la reproducció, coneixement realitzat seguint pas a pas la cursa de l'antibiòtic, mostrà que uns tipus es fixaven a la pròpia estructura de la membrana bacteriana mentre d'altres arribaven a la càpsula interna o als ribosomes, creadors i especificadors de les proteïnes, a través de les estructures helicoidals d'àcids ribonucleics i desoxiribonucleics... Alhora que les estructures quimioformatives del cos bacterià es veien interferides per les substàncies corresponents a l'antibiòtic, estructures liposteroides donaven valor als exponents d'ordre físic, lligant així els elements de màxima agilitat reactiva amb els suports més estàtics... Tot un món d'extrema finor, intervingut per noves substàncies, no ja ingressades als organismes superiors tal com es troben naturalment, sinó portades al més alt grau de purificació gràcies als constants progressos que depenen alhora de l'experimentació química, industrial, farmacològica i clínica.

L'acció de l'antibiòtic sobre la bactèria pot ésser prou intensa per a desvitalitzar-la, això és, ésser bactericida; o bé per a alterar-ne simple-

ment el funcionalisme fent-la unes vegades més sensible a l'acció d'altres circumstàncies, com és el cas de la tetraciclina, la liozima, i de certes sinèrgies antibiòtiques; o bé estimular-hi graus diversos de resistència o de reacció antagònica amb l'antibiòtic, restant aleshores resistent. Així s'observa entre el bacil de Koch i l'estreptomicina, amb els estafilococs secretors de penicil·lina, i amb molts d'altres gèrmens enfront de molt diversos antibiòtics. Tots aquests fets pertanyen al coneixement mèdic més elemental, i no faig sinó recordar-los. I també la noció que, bé que un antibiòtic bactericida dificulti poc l'acció d'un antibiòtic solament bacteriostàtic, el cas invers no és pas del mateix ordre, i que administrar alhora penicil·lina i tetraciclina a un malalt infectat amb gèrmens de sensibilitat principalment penicil·lina per la temença d'una infecció mixta, pot ésser altament pertorbador, ja que aleshores resta anul·lada l'acció principal penicil·lina. La norma de no administrar en cap circumstància antibiòtics d'acció bacteriostàtica al subjecte que rebí algun antibiòtic bactericida, els mecanismes d'acció del qual actuen en el moment de la divisió bacteriana, com és el cas de les penicil·lines i les cefalosporines, és més que justificada.

L'existència d'antibiòtics bactericides altres que les penicil·lines i les cefalosporines, com són l'estreptomicina, la kanamicina, la polimixina, la colimicina, la ristocetina i la bacitracina, dotats d'activitats bactericides que tenen lloc en moments de la vida bacteriana deslligats de la reproducció, no són tan estrictes en aquest sentit, i permeten les associacions mixtes amb els bacteriostàtics més genuïns, com són les eritromicines (kitasamicina, oleandomicina, espiramicina i la mateixa eritromicina), les tetraciclines, el cloramfenicol, la novobiocina, la fucidina, les sulfamides, els nitrofurans i les oxiquinoleïnes. Així s'explica l'acció favorable de l'associació d'estreptomicina i tetraciclina en la brucel·losi, la de l'estreptomicina amb la hidrazida i el Pas en la tuberculosi, la de la polimixina i les sulfamides en les infeccions de piocànics... i tantes d'altres. En molts d'aquests casos, el significat de l'antibioteràpia mixta representa, més que no una sinèrgia, una forma d'evitar l'establiment de resistències bacterianes.

Tot i ésser la condició química dels antibiòtics la que en determina la forma d'acció, cal tenir en compte que l'acció bacteriostàtica i la bactericida són funció, en no pocs casos, de la concentració de l'antibiòtic als llocs de pol·lució bacteriana, circumstància que serà tractada en aquesta taula rodona, així com del grau de permeabilització corresponent als indrets de la infecció, de què també es parlarà, ja que diversos enzims i circumstàncies diverses, entre les quals compta en forma principal la pròpia reacció immunògena de l'organisme, hi intervenen d'una manera molt destacada.

Intervenir en el problema referent al fet si és preferent una antibioteràpia simple o complexa —vull dir, emprant, només, l'antibiòtic principal o en cada cas un complex que eviti les resistències i faciliti l'acció terapèutica—, és avui un debatut problema. Naturalment que amb el nom de complex no entenem únicament els diversos elements constitutius d'una especialitat farmacèutica, sinó, i principalment, el criteri que ha d'inspirar qualsevol antibioteràpia. La casualitat ha fet que la penicil·lina G continuï essent, enmig de tot l'arsenal d'antibiòtics amb què avui comptem, el més actiu dels antibiòtics que pot emprar-se enfront dels gèrmens sobre els quals és activa, i que per aquesta raó calgui no pertorbar la seva acció bactericida amb altres antibiòtics d'acció eminentment bacteriostàtica. Vull dir administrar penicil·lina G i alhora eritromicines, tetraciclins, cloramfenicol, novobiocina, sulfamides, nitrofurans i oxiquinoleïnes, i que si hom estima que cal auxiliar l'acció penicil·línica, es faci amb estreptomicina, cefalosporina, kanamicina o altres antibiòtics bactericides emprats en dosis que permetin aquesta acció, i durant el temps que calgui. Això s'aconsegueix amb les especialitats que contenen penicil·lina i estreptomicina, emprades ja des del començament de l'era antibioteràpica.

Això que acabo de dir forma ja part de la rutina mèdica del nostre temps, i sense el justificat temor desvetllat en molts metges i no pocs malalts per les al·lèrgies penicil·líniques, la iniciació del tractament de qualsevol infecció en la qual la penicil·lina fos principalment indicada es faria sistemàticament amb aquest antibiòtic, sense cercar-ne d'altres; més encara: avui estem en possessió d'antibiòtics penicil·línics d'ampli espectre, com l'ampicil·lina, activa sobre cocs i bacteries grampositives i gramnegatives, la qual, associada a l'estreptomicina, a la dicloxacil·lina o a la kanamicina a dosi mitjana, donaria lloc a complexos molt poc tòxics i d'una gran efectivitat terapèutica. La nostra taula rodona discutirà aquest importantíssim tema de les al·lèrgies penicil·líniques.

Però aquests temors a les al·lèrgies, les quals no són pas exclusives de la penicil·lina, sinó degudes també en major o menor grau als altres antibiòtics, porta a una «antibioteràpia substitutiva», bé que no s'anomeni així, en la qual tenen lloc preferent l'eritromicina i la kitasamicina per un costat, i les tetraciclins i els cloramfenicols, per l'altre, amb un gran nombre d'antibiòtics complementaris destinats a evitar resistències o ampliar espectres d'acció. Tot plegat porta a una necessitat progressivament més gran de cercar la direcció terapèutica que pot donar l'antibiograma. Aquest serà un dels nostres temes d'avui. Però no podem deixar de pensar en les limitacions de la medicina rural, privada en gran part d'aquestes facilitats, i encara en l'antibioteràpia ciutadana de llarga durada, obligada a investigacions repetides d'aquest tipus amb antibiogrames comparatius i continuats ajustaments terapèutics, com és cas en la tuberculosi. Poc po-

drem parlar avui d'aquest assumpte; per això adrecem els interessats al llibre de KREIS, de més de 700 pàgines, editat per Masson<sup>1</sup> i destinat exclusivament a l'estudi d'aquesta qüestió.

Acabada aquesta presentació dels temes tècnics d'avui, els diferents ponents iniciaran la «Taula Rodona d'Andorra sobre Antibiòtics».

<sup>1</sup> *Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médications antibacillaires*, KREIS. Masson et Cie. Paris.





# DESENVOLUPAMENT HISTÒRIC DEL CONCEPTE D'ANTIBIÒTIC

pel professor doctor RAMON PARÉS i FARRÀS

Catedràtic de Microbiologia de la Facultat de Ciències  
de la Universitat de Barcelona

Pot ésser bo de reconsiderar que el concepte d'antibiòtic brolla com una simple hipòtesi particular per a explicar alguns fenòmens d'antagonisme entre microorganismes. El coneixement d'aquests antagonismes és relativament vell. El mateix PASTEUR, l'any 1877, ja assenyalà que alguns microorganismes procedents de l'aire poden aturar el creixement del bacil del carboncle. S'ha fet també esment que TYNDALL, l'any 1881, havia observat que alguns cultius tèrbols de bactèries es tornaven clars si creixia algun fong sobre llur superfície, de manera que l'aclariment tenia lloc de forma progressiva cap a l'interior. És cert que té raó qui, després d'això, se sorprèn que fessin falta encara més de cinquanta anys per a capir la gran importància terapèutica dels antibiòtics.

VUILLEMIN fou probablement el primer a inquietar-se vivament pel fet que alguns microorganismes no poden créixer plegats, ja que un d'ells destrueix la vida de l'altre, i anomenà «*anthibiotic*» una hipotètica substància activa mitjançant la qual actua el microorganisme dominant. Deu anys més tard, WARD torna a referir-se a l'antagonisme microbià, i utilitza el mot *antibiòtic* en el mateix sentit que VUILLEMIN.

En realitat, cap d'aquests autors no dona una prova convincent de l'existència de l'antibiòtic com a substància produïda pel microorganisme dominant, capaç d'actuar sobre el microorganisme inhibít, lluny del seu lloc d'origen. Probablement són els experiments de FROST, publicats l'any 1904, el primer pas en ferm en aquest sentit; aquest autor provà que l'antagonisme que presentaven algunes bactèries del sòl no identificades amb el creixement de *Salmonella typhosa* i *Escherichia coli*, era degut a substàncies difusibles segregades a l'exterior. La inhibició del

creixement té lloc posant les bactèries sensibles en cultiu dins un sac de colodió, el qual es deixa submergit dins el cultiu de la bactèria amb propietats antagonitzadores.

Ha estat dit que PASTEUR havia suggerit la possibilitat de combatre uns microorganismes amb altres microorganismes. Aquest concepte donà lloc de seguida a dues possibles direccions terapèutiques: 1) utilització de microorganismes antagonitzadors, i 2) utilització de la substància anti-biòtica aïllada. Dins la primera cal posar els treballs de METCHNIKOV, el qual l'any 1889 assajà la utilització de lactobacils en el tractament de la disenteria. Dins la segona, els treballs fets per EMMERICH i LOW a la Universitat de Munic, l'any 1901, els quals treballs portaren al descobriment de la piocianasa, pigment fenacínic produït pel bacil piociànic (*Pseudomonas aeruginosa*), amb forta acció germicida damunt el bacil del carboncle i d'altres bactèries. L'esmentat autor arribà fins i tot a posar en evidència l'eficàcia preventiva i curativa de la piocianasa en animals d'experimentació.

En relació amb el fenomen del mateix antagonisme microbià, cal assenyalar que és d'un tipus molt més general que el de la producció d'antibiòtics. La hipòtesi de l'antibiòtic només és satisfactòria en alguns casos concrets d'antagonisme. D'ençà del treball abans alludit fins avui, els biòlegs han après a diferenciar dins el marc de l'antagonisme microbià allò que és competència d'allò que és antibiosi. És molt difícil que dues soques bacterianes qualssevol estiguin igualment adaptades a un determinat medi ambient. Però encara que hi estiguessin, com que llur desenvolupament el modifica, aviat s'arriba a una situació en la qual una soca o altra es multiplica més ràpidament. És obvi que de cara al que ara ens preocupa podem ben bé deixar córrer alguns exemples coneguts de poblacions microbianes en equilibri dinàmic, com és el cas del rumen, les quals s'escapen de la referida situació. El fet és que la competència determina un predomini d'una forma sobre l'altra, predomini progressiu i que gairebé mai no porta a l'extinció de la forma menys adaptada. En l'antibiosi, aquest predomini és aconseguit sobtadament i absolutament. L'antibiosi pot ésser produïda per diverses causes: 1) per canvis de pH, de pressió osmòtica, de capilaritat, de potencials d'òxido-reducció; 2) per exhauriment de l'oxigen, de l'anhidrid carbònic, d'una font particular de carboni, d'energia o de nitrogen, d'un factor de creixement; 3) com a conseqüència de l'acumulament de productes finals del catabolisme, els quals esdevenen tòxics; i, finalment, 4) com a resultat de la biosíntesi d'una substància específicament tòxica, és a dir, d'un antibiòtic. La diferència entre els dos darrers mecanismes radica en la natura química de la substància produïda, aparentment resultant d'una biosíntesi i no com a producte final d'algun procés catabòlic. També, pel fet d'ésser activa a con-

centracions molt petites. La hipòtesi de l'antibiòtic com a causa i explicació d'alguns fenòmens d'antibiosi, ha tingut l'adiant confirmació en l'aïllament del producte, en la seva identificació química i amb la verificació de l'activitat *in vitro*.

WAKSMAN, una de les més grans autoritats en aquest camp, defineix l'antibiòtic com una substància química específica produïda per un microorganisme determinat, capaç, en solució diluïda, d'inhibir el creixement o àdhuc de destruir bacteries o altres microorganismes. Altres autors han cregut després que era bo d'estendre el concepte a tots els productes d'acció semblant produïts per altres éssers vius. En els darrers anys ha estat aplicat aquest terme també per a designar substàncies produïdes de forma paral·lela i d'acció antivírica i antitumoral. Deixem ara si aquesta última acceptió és o no és gaire legítima.

La primera recerca sistemàtica sobre antibiòtics és probablement la duta a terme per GRAFIA i DATH, l'any 1924. Conduï al descobriment de l'actinomicetina, producte segregat al medi ambient per alguns actinomicets, grups de bacteries que anys després arribarien a ésser la font principal dels antibiòtics d'interès terapèutic.

Hom sol buscar les arrels de l'espectacular desenvolupament dels antibiòtics després de la Segona Gran Guerra Mundial, en l'interès suscitat a l'entorn d'aquest camp pels treballs de FLEMING i també per DUBOS. Hom sap que FLEMING descobrí, potser fortuïtament, un antibiòtic —la penicil·lina— produït per *Penicillium notatum*, l'any 1929. Molts també que DUBOS, deu anys després, aïllava d'una soca de *Bacillus brevis* la gramicidina i la tirocidina. Però de segur que són ja molts menys els qui recorden que l'estudi decisiu de les possibilitats terapèutiques dels antibiòtics és degut als treballs realitzats a Oxford, cap a l'any 1940, per un grup d'investigadors encapçalat per FLOREY i CHAIN. FLOREY i HEATLEY, l'any 1941, traspassaren al grup del Departament d'Agricultura de Peoria, a Illinois (USA), l'estudi del problema de la producció de penicil·lina a gran escala. Hi foren empreses en aquest sentit investigacions que comprenien prospeccions de noves soques productores, millores per a obtenció de mutands, i augment del rendiment del procés de producció. RAPER i THOM introdueixen així una soca de *Penicillium chrysogenum*, molt més eficaç que *P. notatum*. S'obtenen mutands per irradiacions que permeten d'arribar a una producció sobre pes de miceli 500 vegades superior a la de la soca original trobada per FLEMING. Un altre gran pas és donat per la introducció del cultiu submergit. Tots aquests avenços, fruits de l'esforç coordinat de microbiòlegs, genetistes, bioquímics i enginyers, donen, en molt poc temps, resultats espectaculars: 1) pot ésser utilitzada la penicil·lina a un preu de cost que està per sota del corresponent al seu embalatge. 2) són mobilitzats grans mitjans per a trobar nous antibiòtics.

i g) tenen lloc progressos fonamentals en el camp de l'enginyeria bioquímica, els quals trasbalsen totes les indústries microbiològiques.

Però tornem una mica enrera. Pels volts del 1930, SELMAN A. WAKSMAN, professor a la Universitat de Rudgers, a New Jersey, efectua un important estudi sobre actinomicets, bacteries molt abundants al sòl, molt poc estudiades fins aleshores. WAKSMAN notà que és corrent en aquest tipus de microorganismes la capacitat d'antagonitzar el creixement d'altres. Més tard, explora sistemàticament la producció de substàncies antibiòtiques en unes deu mil soques diferents d'actinomicets. L'any 1944 són donades a conèixer les noves substàncies trobades, entre les quals sobresurt de seguida l'estreptomicina, produïda per una soca de *Streptomyces griseus*. L'estreptomicina és el segon antibiòtic que serà produït a escala industrial, i juntament amb la penicil·lina, el cloramfenicol i les tetraciclins, un dels de major importància econòmica encara avui.

Entre 1940 i 1950 esclata el gran «boom» dels antibiòtics. En començar la dècada dels 50, la producció mundial d'antibiòtics arriba a les mil tones anuals, i el seu import és superior a la meitat de tota la resta dels medicaments. De 1950 a 1960 són descrits centenars de nous antibiòtics; cap, però, no arriba a tenir la importància dels que ja havien estat introduïts. Cal, amb tot, assenyalar la collita d'antibiòtics d'acció antifúngica com un fet destacat. Tenint en compte que el treball esmerçat és molt gran —fabulós si el comparem amb el corresponent a la dècada anterior—, alguns especialistes s'inclinen a pensar que el més útil en aquest terreny és ja dins el sac i que només resten escorrialles d'interès menor. Del 1960 ençà hem notat certament alguna minva en el nombre i l'extensió dels programes de recerca de nous antibiòtics. Aquests programes són duts a terme fonamentalment a compte de grans companyies, i els financers han començat a sospitar que fan una mala inversió. La «fisonomia» actual és més aviat la d'una lluita aferrissada per guanyar o mantenir els mercats. FLEMING no volgué patentar el seu descobriment de la penicil·lina: després de 38 anys, la tresoreria britànica considera melangiosament allò que hauria guanyat en concepte de patent, i a tot arreu fan el seu curs centenars de plets sobre patents d'antibiòtics.

La capacitat de produir antibiòtics no se'ns mostra igualment distribuïda entre tots els microorganismes. Crida l'atenció el fet que es doni en grups singularment adaptats a la vida terrestre: fongs, actinomicets i bacils esporuladors. Aquesta correlació fa pensar que la producció d'antibiòtics és també una propietat adaptativa, conclusió que, en canvi, no lliga gens amb el fet que els concrets organismes productors corresponen a soques particulars més que a tots els membres d'una espècie o d'una categoria taxonòmica superior. WAKSMAN, el qual té una autoritat indiscutible per a fer-ho, ha afirmat que l'antibiòtic és un artefacte d'unes condi-

cions particulars de cultiu que només trobem en el laboratori. No obstant això, la biosíntesi d'un antibiòtic pot ésser suprimida per mutació, i els estudis genètics semblen posar fora de dubte que és el resultat d'una via metabòlica particular, amb diverses etapes, dependent, per tant, d'una sèrie de gens. Això pot també expressar-se dient que l'ADN de la soca productora té una informació genètica ben definida en relació amb la síntesi de l'antibiòtic, la qual informació no es pot adquirir més que per una successió seqüencial de fenòmens de mutació i de selecció. Són coherents amb aquesta interpretació els fets que: 1) allí on ha estat possible d'obtenir per síntesi química anàlegs d'un antibiòtic, com en el cas del cloramfenicol o de la protoanemonina, s'ha comprovat que l'antibiòtic és l'estructura més activa; i, 2) el mateix antibiòtic pot ésser produït per microorganismes taxonòmicament molt allunyats.

BRIAN, l'any 1958, tirà endavant una recerca sistemàtica d'antibiòtics al sòl, i obtingué uns resultats totalment negatius. Més tard pogué comprovar que si afegia matèria orgànica al cultiu podia després detectar fàcilment la presència d'antibiòtics. Una altra experiència fonamental ha estat la de repoblar terres esterilitzades adés amb soques d'actinomicets productors d'antibiòtics, adés amb mutands no productors. La flora final en equilibri resulta ben diferent en un cas i en l'altre. Hom ha pogut provar que una petita concentració d'antibiòtics és sempre present en el sòl, bé que fixada per absorció, no rendable i, en conseqüència, tan eficaç com difícil de posar de manifest.

En els últims anys, WAIN a Anglaterra, BEXTER a USA i KRASSILNIKOV a l'URSS, ens han donat proves convincentes que la producció d'antibiòtics és una propietat adaptativa però no per a l'organisme productor, sinó per a l'associació o ecosistema a què pertany. En resum: una micorriza o un actinomicet de la rizosfera, productors d'antibiòtics, s'estabilitzen, perquè si fossin eliminats, les arrels serien envaïdes per paràsits; quan la terra rep una aportació de matèria orgànica, el microorganisme invasor produiria un desequilibri irreversible del sistema edàfic, si no fos per l'augment de la concentració d'antibiòtics que aleshores té lloc; aquests antibiòtics són ineficaços contra els membres de l'*hàbitat*.

És ben patent que en els últims quinze anys s'han desenvolupat diversos nous camps de recerca científica bàsica com a conseqüència del gran impacte de la introducció dels antibiòtics: 1) Estructura química dels antibiòtics. 2) Manera d'actuar cada un d'ells. 3) Mecanismes de resistència. 4) Síntesi química d'antibiòtics i d'isòlegs. 5) Efectes sobre la nutrició animal.

Estrafent una mica la repetida sentència de PASTEUR, podria posar terme a aquesta ponència tot dient que la història de l'antibiòtic és un bon exemple de com el progrés científic posa contínuament imatges verges i insospitades al davant dels nostres ulls.



## DE LA SULFAMIDA A L'ANTIBIÒTIC

pel doctor J. ORIOL i ANGUERA

Membre de la Societat Catalana de Biologia

No sé si el títol correspon al que diré. De fet, pretenc d'explicar els conceptes de bacteriostasi i d'antibiosi. Perquè, bé que són dues paraules conegudes des de fa més de mig segle, han esdevingut populars des de fa només uns trenta anys, ja que el mot bacteriostasi es difongué a partir de l'ús de les sulfamides, i la veu antibiosi, a partir del de l'estreptomicina.

No és pas que abans hom no tingués idees clares en relació amb l'estatisme de les bactèries tractades amb agents quimioteràpics, ni tampoc que hom no conegués molts fenòmens en els quals la vida obstaculitza la vida —conceptes que d'una manera literal ens expliquen què volen dir les paraules bacteriostasi i antibiosi—, però fins a les sulfamides i a l'estreptomicina no foren utilitzats els derivats *bacteriostàtic* i *antibiòtic*.

Sense tenir cap intenció de llevar importància a les aportacions de DOMAGK i de FLEMING, si repassem el que fou publicat abans d'aquests personatges, ja deduirem que el camí per a arribar a la plenitud que ara vivim en aquesta branca de la terapèutica era assenyalat d'una manera clara des de feia molts anys.

L'any 1871, J. LISTER escriví en el seu llibre *Commonplace Book*: «la presència d'un cultiu de *Penicillium* en un medi on hi ha bactèries, les fa tornar esllanguides, alhora que resten immòbils».

El 1877, PASTEUR observà que en injectar *Bacillus anthracis* juntament amb bactèries aeròbiques, no aconseguia la infecció. Aleshores va dir d'una manera profètica: «Aquest fet, des del punt de vista terapèutic, permet de concebre encoratjadores esperances».

Al final del segle passat, exactament el 1897, DUCHESNE publicà la seva tesi, intitolada «Contribució a l'estudi de la concurrència vital dels microorganismes. Antagonisme entre les floridures i els microbis». Amb aquesta tesi demostrà que els cultius de *Penicillium glaucum* disminuïen la virulència d'*Escherichia coli*.

Al final del segle passat estava molt en voga aquest concepte d'antibiosi en el servei del doctor ROUX, que és on féu la tesi el doctor DUCHESNE, però insisteixo que, si bé tenien clar el criteri d'antibiosi, no parlaven encara d'antibiòtics. El mot no s'introduí fins que WAKSMAN descobrí l'estreptomocina.

De moment, sembla senzill poder catalogar les drogues en antibiòtics i bacteriostàtics, però moltes vegades ens trobem que és difícil d'encertar si són una cosa o l'altra. Així, jo he vist que homes de tanta importància com DUBOS, descobridor de la tirotricina, i director d'una de les grans seccions de l'Institut Rockefeller de Nova York, utilitzen molt sovint el mot «antipatògens» per sortir del compromís. I encara és més gran la confusió, perquè molts dels bacteriostàtics i dels antibiòtics, ultra tenir efecte damunt els microorganismes patògens, presenten una acció sobre la flora intestinal no patògena: un altre inconvenient —de vegades és el principal— per a poder utilitzar aquests mots.

Per a tots nosaltres l'era de la sulfamida començà l'any 1935, quan DOMAGK publicà la seva primera comunicació, on donava compte dels resultats obtinguts amb el Prontosil. GERARD DOMAGK, director de l'Institut de Patologia Experimental de la I. G. Farben Industrie, d'Elberfeld, es limità a publicar un treball que titulà modestament «Una contribució a la quimioteràpia de les infeccions bacterianes». Aquest treball sortí el mes de febrer en la «Deutsche Medizinische Wochenschrift», i explicava que el Prontosil era una sulfamido-crisoïdina, la qual protegia les rates contra dosis mortals d'estreptococs, a la vegada que era relativament innòcua per a l'organisme.

Aquests són els coneixements que tothom sap en relació amb la descoberta i el començament d'una etapa tan substancial, sense aturador fins al moment actual, car podem dir que amb les sulfamides començà aquesta meravellosa era durant la qual els metges hem pogut lluitar d'una manera eficient contra moltes malalties infeccioses.

L'any 1908, un químic alemany dedicat a la indústria dels colorants, P. GELMO, trobà i patentà un producte, la sulfanilamida, que no tenia altre interès per a ell que el purament tècnic d'un colorant més, però amb grans avantatges sobre els altres colorants. Per què era un producte tan avantatjós? Doncs perquè establia una combinació tan sòlida amb les proteïnes de la llana i de la seda, que els teixits resistien els rentats sovintejats i l'acció de la llum solar. La sulfanilamida fou combinada amb altres cossos químics; d'aquesta manera foren obtinguts molts de derivats.

Aquesta propietat de poder-se combinar tan intensament amb les proteïnes de la llana i de la seda féu pensar als biòlegs que podien utilitzar la sulfanilamida com a droga d'acció farmacològica. JACOBS, amb HEILDERBERGER primer i WOLLSTEIN després, publicà algun treball que no



era altra cosa que uns assaigs fracassats. Des del 1917 ja no publicà res més. Ens cal comentar les possibles explicacions del seu fracàs. En primer terme cal recordar que les sulfanilamides tenen poca acció «in vitro», i en segon lloc, que associaren a la sulfanilamida un derivat de la quinina.

Si ens situem cinquanta anys enrera, entendrem millor les coses. Aleshores la quinina era emprada en el tractament de les malalties febrils: des de la pulmonia fins al paludisme, amb més o menys èxit, eren combatuts amb aquest fàrmac. És probable que HEILDELBERGER, JACOBS i WOLLSTEIN associessin la quinina a la sulfanilamida, perquè a la sulfanilamida no li van donar altre paper que el de fer la combinació amb les proteïnes de les bactèries esperant que allò que actuaria com a bactericida seria la quinina. Aquest error ha estat comès altres vegades en farmacologia, i només fa quinze o vint anys que passà una cosa per l'estil amb el Piramidon.

També era utilitzat el Piramidon contra malalties fa trenta anys, però quan hom volgué forçar la dosi a base d'administrar-lo, a més, per via rectal, foren utilitzats diferents solvents per a fer-lo més absorbible i ben tolerat. Una de les substàncies emprades fou una fenilbutazona, la qual realment donà uns resultats de meravella, tant, que algú sospità que no podia ésser la quantitat de Piramidon allò que produïa efectes tan magnífics, i aleshores hom assajà la fenilbutazona sense Piramidon i produí uns efectes molt semblants.

Continuem amb el Prontosil, el qual, com ja he dit, fou anunciat d'una manera tímida l'any 1935, tant, que el 1937 encara dues revistes tan serioses com «The Lancet» i «Journal American Medical Association», en posaven en dubte els resultats, i recomanaven d'esperar el resultat de noves experiències abans de creure en la seva eficàcia. En canvi, els francesos cregueren de seguida en l'efecte del Prontosil. LEVADITI i VAISMAN pogueren obtenir una certa quantitat de Prontosil perquè A. GIRARD trobà la manera de produir-lo, i es posaren a treballar tan aviat com l'obtingueren. Comprovaren que el que havia publicat DOMAGK amb KLARER i MIETZSCH l'any anterior, no solament era veritat, sinó que els seus resultats eren molt més francs dels que havia anunciat DOMAGK. Des d'aquell moment podem dir que, si la descoberta del poder antiinfecció de la sulfamida és obra alemanya, la divulgació i els treballs complementaris són sobretot francesos.

Cal que recordem el matrimoni TREFUEL, amb els col·laboradors NITI i BOVET. Aquests investigadors precisaren que de la molècula del Prontosil, la part sulfamídica i no la crisoïdínica era la que actuava. Això els permeté de poder-se llançar a la producció industrial de sulfamides sense entrebancs de patents, perquè, com ja hem dit, la sulfanilamida era una substància descoberta per GELMO l'any 1908 i, per tant, lliure de tota mena d'impediments, des del punt de vista comercial.

De quina manera hom creia que actuaven les sulfamides? Aviat hom arribà a la conclusió que no eren veritables quimioteràpies, tal com volia PAUL ERLICH; de fet, no mataven els microbis. De moment cregueren que les bactèries morien d'inanició en un medi d'abundància. Les sulfamides impedièn la nutrició de les bactèries, les quals esdevenien incapaces de créixer i de reproduir-se. Aleshores eren víctimes fàcils dels mecanismes defensius de l'organisme, fos a través dels leucòcits, fos per acció dels cossos immunitzants. Les sulfamides no eren bactericides, però sí bacteriostàtiques. Des d'aquest moment es popularitzà el mot.

Hom descriví una multitud de mecanismes per a explicar el fenomen, des del metabolit competitiu amb la imatge del julivert i la cicuta, fins al del pany i la clau. No voldria cansar ningú repetint tot el que donà de si la semblança de la molècula de la fracció de la vitamina B anomenada P.A.B.A., o sigui l'àcid para-amino-salicílic, amb la molècula de la sulfanilàmida, la qual semblança donà lloc a totes aquestes versions explicatives de l'acció sulfamídica.

I si ara passem de les sulfamides als antibiòtics, i sobretot si repassem el que ha estat publicat durant aquests darrers anys, ens trobarem amb la dificultat, en primer lloc, d'entendre el llenguatge que utilitzen els biòlegs que fan estudis a nivell cel·lular, i, més encara, el dels que els fan a nivell molecular. Però no tinc més remei que intentar de donar una versió, la meua, la que he pogut entendre després de moltes lectures. Potser no encertaré a fer una bona síntesi; val a dir, però, que moltes de les coses que ara són publicades, també caldrà repassar-les, perquè potser han estat mal interpretades fins pels mateixos investigadors que les han formulades.

Hem progressat molt en l'estudi dels fracassos dels antibiòtics —cada vegada més intensos, principalment per acció de la resistència—, tant en el coneixement de les bases de genètica que calen per a explicar-los, com en el coneixement del metabolisme bacterià. Sabem de formes microbianes d'estructura incompleta, com les formes L, per exemple. Sabem de formes en descans metabòlic, mentre duren les quals no actuen els antibiòtics. En fi, podem descriure com a formes «persistores» aquestes que no són degudes a un fet genètic, però que també ofereixen resistència als antibiòtics.

Actualment podem classificar els antibiòtics segons llur punt d'actuació: sobre l'ADN, sobre l'ARN missatger, sobre el ribosoma, sobre el transport d'ARN, o sobre la membrana cel·lular. En certs casos, els antibiòtics actuen en més d'un lloc i, a més, poden inhibir o modificar l'acció dels diferents fermentos.

En conjunt, són atacats tres punts de la bactèria: la paret cel·lular, la síntesi de les proteïnes i els àcids nucleics. La penicil·lina, la cefalosporina i la bacitracina, per exemple, actuen damunt la paret cel·lular. Les

tetraciclins i el cloramfenicol, sobre la síntesi proteica. L'actinomicina i l'estreptomina, sobre l'ARN.

Es clar que tot això està en camí, però hom ja publica treballs sobre l'acció antimitòtica d'alguns antibiòtics, i això fa créixer l'esperança que algun dia podrem fer una comunicació ben convincent: «De l'antibiosi a l'antimitosi».

En canvi, d'altra banda, hi ha motius de pessimisme, perquè han estat publicades dades de centres competents en estudis necròpsics sistemàtics, per les quals hom ens diu que les malalties infeccioses tornen a tenir un augment i que la mortalitat en determinats llocs ja torna a acostar-se a les xifres d'abans dels bacteriostàtics i dels antibiòtics.

## DISCUSSIÓ

*Dr. FRANCESC PRANDI*

Felicita el doctor J. ORIOL I ANGUERA per la seva intervenció. Remarca que, efectivament, els derivats de la tiosemicarbazona cada vegada s'utilitzen menys en el tractament de la tuberculosi, però que recentment els ha estat trobada una altra aplicació: la profilaxi de la verola a les regions on encara aquesta malaltia és present en forma epidèmica. La tiosemicarbazona combinada amb la vacunació s'ha mostrat eficaç, però sola també, de manera que és capaç d'evitar la desclosa de la malaltia en els individus contagiats.

*Dr. ORIOL i ANGUERA*

Sosté que si l'estreptomina i la isoniacida fossin només drogues bactericides, és a dir, si actuessin com a antibiòtics, seria molt difícil d'explicar un descens espectacular de la febre al cap de pocs dies d'utilitzar aquestes drogues en un malalt agut de tuberculosi.

Fa notar que és ben conegut el fenomen consistent en la reacció intensa d'un organisme que ja està infectat quan li són injectats bacils de Koch morts.

Creu que els antibiòtics poden tenir uns efectes afegits als que es descriuen per llur acció damunt la flora patògena, i troba encertat que els pediatres donin sovint isoniacida com a anabolitzant.



# 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 brucel·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 mètge 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.



## VALORACIÓ DE L'ANTIBIOGRAMA

pel doctor JOSEP LLORENS i TEROL

Metge de la Clínica Pediàtrica de l'Hospital Municipal  
d'Infecciosos, de Barcelona

L'estudi de la sensibilitat de les bactèries als antibiòtics resulta d'una importància cabdal en determinades circumstàncies. Les dades obtingudes amb aquesta investigació permeten una antibioteràpia dirigida, i això és important no tan sols des del punt de vista científic, sinó també pràctic en certes malalties infeccioses.

De tota manera, hom no ha de pensar que l'administració indiscriminada dels antibiòtics que s'han mostrat actius «in vitro» sobre un germen o uns germens aïllats d'un producte patològic, mena sempre a l'èxit terapèutic. L'antibiograma estudia una part —potser la més important— de la lluita antiinfecciosa: l'acció de l'antibiòtic enfront del microorganisme causant de la infecció. Però cal tenir en compte moltes altres circumstàncies. A part emprar una tècnica correcta per a la determinació de l'antibiograma —detall fonamental que no sempre s'acompleix—, cal que els microorganismes estudiats siguin veritablement els únics responsables d'aquell procés. L'antibiòtic ha d'ésser administrat per la via i en les dosis adequades, tenint en compte la seva absorció, la seva difusibilitat i les vies d'eliminació; i encara caldrà corregir tots els factors sobreposats que dificulten o impossibiliten el guariment del procés.

En definitiva, quan fem un antibiograma enfrontem el germen i l'antibiòtic en unes condicions que podríem anomenar «químicament pures». Però l'organisme no és una càpsula de Petri. A part l'acció bactericida o bacteriostàtica de l'antibiòtic, hi intervenen altres factors també molt importants, els uns afavorint i els altres destorbant aquesta acció antibiòtica. Per tant, hom ha de saber valorar les dades de l'antibiograma, tot aplicant-les en cada cas concret segons les necessitats i les exigències d'aquella determinada circumstància.

Existeixen dues tècniques per a l'estudi de l'antibiograma: una en

medi líquid i una altra en medi sòlid. Amb el *mètode de les dilucions progressives en medi líquid* cal preparar una sèrie de tubs amb el medi de cultiu adequat, el qual ha de contenir quantitats decreixents de l'antibiòtic. Una vegada sembrats tots els tubs amb una suspensió del germen a estudiar, cal incubar durant algunes hores a l'estufa, i determinar tot seguit la *concentració mínima inhibidora* d'aquell antibiòtic per a aquell germen. Aquesta tècnica és molt sensible i des del punt de vista de rigor científic és la que resulta més aconsellable. Però la complexitat de treballar amb unes suspensions bacterianes molt homogènies per tal de poder estandarditzar el mètode i la innecessarietat d'obtenir uns resultats tan ben mesurats per a unes finalitats clíniques immediates, fan que aquesta tècnica no sigui aconsellable com a mètode de rutina.

Molt més utilitzat és el mètode de la *difusió en medi sòlid*. Cal aplicar a la superfície del medi sembrat amb el germen en estudi uns discos de paper (o unes pastilles) impregnats amb l'antibiòtic. Si aquesta tècnica es realitza bé, proporciona uns resultats molt útils en clínica. Això, unit a la seva simplicitat, fa que sigui el mètode d'elecció. Hi ha nombrosos variants, però sigui quina sigui la tècnica emprada, és imprescindible treballar amb cultius purs de gèrmens; mai no han d'ésser utilitzats cultius mixtos, cosa que es fa amb una certa freqüència, sota el pretext d'obtenir els resultats de l'antibiograma amb més rapidesa.

La tècnica consisteix en la preparació de plaques d'un medi de cultiu adequat, el qual, una vegada solidificat, cobrim amb una suspensió molt diluïda del germen a estudiar. Passat un moment, s'elimina la major quantitat possible de l'inòcul, i a continuació col·loquem damunt la superfície del medi els discos de paper impregnats amb els diferents antibiòtics. Portem les plaques així preparades a l'estufa, i les hi mantenim algunes hores, fins que el germen ha proliferat de manera ben aparent. L'antibiòtic contingut en el disc de paper difon en el medi de cultiu, i si el germen és sensible s'observa un halo més o menys ample a l'entorn del disc on no hi ha hagut proliferació bacteriana. Si, en canvi, el germen és resistent, la proliferació arriba arran mateix del disc.

Encara, dins la tècnica del disc hom troba dues variants. De vegades s'utilitza un sol disc amb una quantitat coneguda d'antibiòtic i es mesura el radi (o el diàmetre) de l'halo d'inhibició valorant el grau de sensibilitat del germen segons l'amplitud del vogi que s'ha format a l'entorn del disc. Aquesta tècnica demana un mètode molt rigorós en tots els aspectes: composició del medi, pH, grau d'humitat, temperatura i temps d'incubació, concentració de l'inòcul, etc. Cal saber que no hi ha relació directa entre l'amplària del vogi i el grau de sensibilitat d'un germen; potser l'exemple més demostratiu és el de la colistina, antibiòtic actiu sobre la majoria de bacils gramnegatius, però que pel fet de difondre molt

poc en el medi de cultiu com a conseqüència de les característiques de la seva molècula, determina sempre un vogi molt petit. No hem de valorar doncs, a priori, el grau d'acció d'un antibiòtic segons l'amplitud dels seus halos d'inhibició.

Per totes aquestes raons adduïdes suara resulta molt pràctic d'utilitzar diferents discos de cada antibiòtic —habitualment tres— amb concentracions creixents, i valorar, no pas l'amplària del vogi, sinó la seva presència o absència a l'entorn dels discos. Mitjançant aquesta tècnica podem establir fàcilment els quatre graus següents: germen *resistent*, *lleugerament sensible*, *sensible* i *molt sensible*, bé que per raons pràctiques podem simplificar la cosa i agrupar-los en *resistents* i *sensibles*. Hom considera resistents els gèrmens que proliferen sense formar vogi a l'entorn de cap dels tres discos o bé en formen només a l'entorn del disc amb la màxima concentració de l'antibiòtic. I cal donar-los com a sensibles quan formen vogi a l'entorn de totes tres concentracions o també quan en formen en la concentració màxima i la mitjana.

S'ha discutit si amb el mètode de difusió en medi sòlid és preferible la sembra del germen en la superfície o bé en la massa del medi. Els resultats d'ambdós mètodes són equiparables.

Malgrat el gran valor de l'antibiograma, el seu estudi no resta justificat en tots els casos. Hi ha espècies bacterianes que presenten una sensibilitat tan constant als antibiòtics, que fan innecessari l'estudi de l'antibiograma per a dirigir correctament la terapèutica; pertanyen a aquest grup el neumococ, gonococ, meningococ, salmonelles, bruceles, etc. Altres vegades s'ha descobert que no hi ha correlació entre la sensibilitat «in vitro» i els resultats terapèutics; així, les salmonelles són sensibles «in vitro» a les tetraciclins, les quals, altrament, resulten ineficaces en el tractament de les salmonel·losis, i l'*Hemophilus influenzae* és sensible «in vitro» a la penicil·lina, tot i que aquest antibiòtic no serveix per a tractar les infeccions produïdes per aquest germen.

En altres espècies bacterianes hom troba diferències considerables en la sensibilitat als antibiòtics d'unes soques a unes altres. Així passa amb els estafilococs, enterococs, colibacils, proteus, klebsielles. Enfront de qual·sevol infecció produïda per un d'aquests gèrmens és extraordinàriament important l'estudi de l'antibiograma; en el cas d'infeccions pels referits bacils gramnegatius és més important, fins i tot, que la completa identificació del germen. Hom pot deduir, doncs, que com a norma general caldrà practicar l'antibiograma en tots els casos d'infeccions estafilocòciques i d'infeccions urinàries, en les septicèmies per bacils gramnegatius (excloses les salmonel·losis), i en les ferides i cremades infectades. L'antibiograma resulta molt poc útil referit als gèrmens isolats d'espunts (amb la possible excepció dels processos pulmonars per estafilococs o klebsielles),

de la secreció d'uretritis inespecífiques, d'exsudats faríngics, etc. I això és així degut al fet que en tots aquests productes resulta força difícil de reconèixer el germen o gèrmens responsables d'entre la munió dels isolats. En tots aquests casos, l'antibiograma ens proporciona una falsa seguretat, amb el doble inconvenient de menar-nos a un tractament que pot no ésser l'etiològic, i a prescindir d'un estudi més detallat de cada cas, perdent així la possibilitat d'arribar a un diagnòstic etiològic correcte.

L'antibiograma dels gèrmens isolats de la femta pot ésser d'utilitat (bé que no imprescindible) en les gastroenteritis del lactant i en les enteritis estafilocòciques. Representa un cas especial l'estudi de la sensibilitat «in vitro» del bacil de Koch als tuberculostàtics. La freqüència creixent de soques resistents a un o més dels tuberculostàtics d'ús corrent obliga a l'estudi de la sensibilitat «in vitro» a la mínima sospita de resistència. Però per raons d'ordre pràctic aquestes tècniques no s'han imposat com fóra desitjable.

Es conegut a bastament el problema de la resistència creixent dels estafilococs als diversos antibiòtics que successivament es van introduint en la clínica. Aquest és un tema que de fa temps ens ha interessat prou a l'Hospital d'Infecciosos de Barcelona, i l'hem estudiat bastant minuciosament. Així, podem oferir un quadre resum amb les dades personals referides als principals antibiòtics, relatius a l'evolució en els darrers dotze anys de la sensibilitat dels estafilococs plasmocoagulasa positiva.

QUADRE I  
PERCENTATGE D'ESTAFILOCOCS RESISTENTS

<i>Antibiòtics</i>	<i>Anys:</i>	1955-56	1957	1958-59	1960-61	1962-63	1964-66
Cloramfenicol . . .		7,0	11,0	12,0	21,8	35,1	35,4
Eritromicina . . .		0	0	1,5	1,1	28,4	29,1
Estreptomicina . . .		47,0	32,0	49,0	61,8	67,9	70,1
Penicil·lina G . . .		31,0	36,6	70,0	74,5	90,1	96,1
Novobiocina . . .		—	—	0	2,4	3,8	5,5
Tetraciclina . . .		12,0	15,5	26,0	29,1	44,3	61,4

Creiem que les dades són prou eloqüents per a acabar aquí el nostre comentari. Solament volem afegir a aquesta visió evolutiva del problema l'estat actual de la situació i oferir en un altre quadre les dades corresponents a la sensibilitat als antibiòtics de les 127 soques d'estafilococ plasmocoagulasa positiva isolats per nosaltres de productes patològics, durant els darrers dos anys.

## QUADRE II

**PROPORCIÓ DE SOQUES D'ESTAFILOCOC PLASMOCOAGULASA  
POSITIVA SENSIBLES ALS ANTIBIÒTICS (anys 1964-1966)**

Acid fusídic . . . . .	100,0 %
Cefalosporines:	
Cefaloridina . . . . .	87,2 %
Cefalotina . . . . .	100,0 %
Cloramfenicol . . . . .	64,6 %
Eritromicina . . . . .	70,9 %
Estreptomicina . . . . .	29,9 %
Kanamicina . . . . .	84,2 %
Lincomicina . . . . .	97,3 %
Neomicina . . . . .	100,0 %
Novobiocina . . . . .	94,5 %
Penicil·lines penicil·linasa-sensibles:	
Penicil·lina G . . . . .	3,9 %
Ampicil·lina . . . . .	3,9 %
Penicil·lines penicil·linasa-resistents:	
Oxacil·lina . . . . .	92,9 %
Cloxacil·lina . . . . .	98,3 %
Dicloxacil·lina . . . . .	100,0 %
Tetraciclines . . . . .	38,6 %

L'estudi de la sensibilitat «in vitro» dels estafilococs a la penicil·lina presenta alguns aspectes tècnics que cal conèixer per tal de no interpretar malament els resultats. Com que la resistència dels estafilococs a la penicil·lina (almenys la resistència que clínicament compta) és deguda a la producció del ferment penicil·linasa, hem de procurar descobrir la possible presència de mutands formadors d'aquest ferment. I això resulta especialment difícil a causa de la marcada heterogeneïtat de la població bacteriana en aquest aspecte. En estudiar la sensibilitat dels estafilococs a la penicil·lina, és d'aconsellar la utilització de dues plaques per a cada soca, l'una amb l'inòcul corrent i l'altra amb inòcul concentrat; en la segona resulta més fàcil de descobrir la presència de mutands formadors de penicil·linasa. Amb els estafilococs sensibles a la penicil·lina, la zona d'inhibició acostuma a ésser més gran, i les primeres colònies pròximes al vogi del disc són molt petites; li confereixen un aspecte suau, per raó de la seva vora tènue i irisada. Amb els estafilococs formadors de penicil·linasa i que, per tant, des del punt de vista clínic han d'ésser considerats sempre com a resistents, gairebé sempre hom pot observar uns halos d'inhibició més petits, amb presència d'algunes colònies resistents al dedins i amb les vores discontinües pel fet d'ésser constituïdes per colònies tan grans com les allunyades del vogi, o més encara. Quan es presenten aquestes característiques, hom es veu obligat a considerar l'estafilococ com a resistent a la penicil·lina.

Com a resum podem dir que és evident que els millors resultats d'un tractament amb antibiòtics els obtindrem partint del coneixement exacte de l'etiologia del procés. Tal com ja hem dit, de vegades n'hi ha prou de conèixer l'etiologia del procés per a poder establir un tractament correcte; com a exemples podem posar el tractament de la febre tifoide amb cloramfenicol, de la sífilis amb penicil·lina, etc. D'altres vegades cal l'estudi de la sensibilitat del germen, per la raó que existeixen considerables diferències d'unes soques a d'altres de la mateixa espècie bacteriana. En aquest cas l'antibiograma ens proporciona unes dades de gran valor que hem de saber interpretar adequadament, i inserir-les en el complex engranatge de la lluita antiinfecciosa. En definitiva, cal tenir un concepte bacteriològic de la infecció, però comprendre-la segons un criteri clínic.

## DISCUSSIÓ

### *Dr. ALSINA i BOFILL*

Diu que per a conèixer la sensibilitat d'un germen a un antibiòtic es poden seguir dos sistemes: un, posar-los directament en contacte —l'antibiograma clàssic—, i l'altre posar el germen en contacte amb el sèrum del malalt que rep un determinat antibiòtic i precisar quina és la concentració mínima que té acció inhibidora davant el cultiu. Pregunta al doctor LLORENS si el segon mètode té avantatges sobre el primer.

### *Dr. LLORENS*

Diu que, tal com havia exposat, en l'antibiograma enfrontem el germen i l'antibiòtic en unes condicions que anomenem «químicament pures», amb l'objecte de conèixer justament l'acció antibacteriana específica de cada antibiòtic per a un determinat microorganisme. Si introduïm qualsevol altre element pertorbador, aquesta acció que nosaltres volem investigar restarà alterada i, en conseqüència, la investigació esdevindrà inútil o, cosa pitjor, desorientadora.

Si afegim sèrum al medi de cultiu caldrà comptar amb el poder bactericida d'aquest sèrum, ultra tenir en compte la quantitat d'antibiòtic que es conjuga amb les proteïnes plasmàtiques i molts altres elements que emmascaren la pura acció antibiòtica. Si realitzar i valorar un antibiograma no és una tasca senzilla, quan apareixen en el medi de cultiu

altres elements pertorbadors, el problema es complica fins a límits inconcebibles.

Sosté que un altre motiu que desaconsella la pràctica d'aquests «antibiogrames modificats» és que cal fer-los en medi líquid, la qual cosa, bé que científicament ofereix més garanties, en la pràctica no pot utilitzar-se com a mètode de rutina, a causa de la seva complexitat. Per tant, cal fer els antibiogrames seguint una tècnica com més senzilla millor, i al moment d'aplicar els resultats a la clínica, tenir molt en compte els altres elements de la lluita antiinfecciosa.





## ANTIBIOTERÀPIA REFERIDA ALS DIVERSOS SISTEMES

pel doctor F. PRANDI i FARRÀS

Consultor Pediàtric de l'Institut d'Asmatologia i d'Al·lèrgia  
de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona

L'acció d'un antibiòtic en cada sistema orgànic depèn fonamentalment de les condicions especials d'*absorció* i difusió de l'antibiòtic i, per tant, de la seva *concentració tissular*, i també de la seva via d'*eliminació*. En una paraula, de la «farmacocinètica» de cada sulfamida o antibiòtic.

Consideració a part mereix el resultat de l'antibiograma, el qual ha d'ésser valorat adequadament, com ha comentat en forma magistral el doctor J. LLORENS i TEROL, sigui quin sigui el sistema o òrgan afectat.

I finalment no podem oblidar que la antibioteràpia en els diversos sistemes depèn també de l'*efecte tòxic* o nociu que aquest antibiòtic pot produir en aquell o en altres òrgans, i que ha d'ésser valorat en cada cas particular segons l'estat funcional de cada organisme.

El coneixement, doncs, de l'antibioteràpia en els diversos sistemes requereix un coneixement profund de les condicions citades per a cada antibiòtic. Així, WALTER i HEILMEYER, en llur obra *Antibiotika-Fibel* (1958-1965), estudien successivament la concentració sèrica, la reabsorció i el metabolisme, la difusió tissular i les vies d'eliminació de cada sulfamida i de cada antibiòtic. De totes aquestes consideracions hom pot deduir la millor via d'administració i la més adequada dosi de cada antibiòtic per a cada sistema.

Amb aquestes dades prèvies, la quimioteràpia de cada infecció en un determinat sistema depèn del diagnòstic bacteriològic i de l'antibiograma corresponent, i si aquests no són possibles, caldrà procedir d'acord amb l'experiència prèvia i els resultats estadístics obtinguts en els casos similars.

Finalment, el coneixement dels possibles efectes tòxics dels antibiòtics i de l'estat funcional dels òrgans de cada malalt condiciona també la nostra antibiòticoteràpia. El sistema gastrointestinal, el fetge, la sang, els

òrgans hematopètics i el ronyó, han d'ésser tinguts en compte, com els altres òrgans, en aquest enjudiciament. Per al metge pràctic, el *Manual de antibiòtics*, de WALTER i HEILMEYER, pot ésser una guia imprescindible.

Hom considera que un 60-90 % de les infeccions bronquials són determinades per bacteries, i més rarament ho són per virus, rickettsies o fongs (STAESSEN i MERTENS, 1962). Les troballes bacteriològiques i l'antibiograma són molt útils en els casos en què podem cultivar exsudats de vies respiratòries baixes (obtinguts en els nens per sondatge gàstric en dejú, o bé per broncoscòpia), i sobretot si coincideixen els resultats d'exàmens repetits. Les contaminacions que es produeixen en les vies altes i en la boca, especialment per barreja amb les secrecions nasofaríngies, dificulten la valoració de les troballes bacteriològiques. Fins i tot podem obtenir resultats diferents en investigar porcions diferents del mateix producte patològic (MAY, 1952 i 1953). Molts bacteriòlegs demostren clarament llur escepticisme en la interpretació dels cultius perquè no creixen tots els gèrmens patògens existents, i en canvi creixen gèrmens no patògens.

En els exàmens d'exsudats bronquials podem observar, per ordre de freqüència, els següents gèrmens aeròbics: *Staphylococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, més rarament *Alcaligenes faecalis* i *Pasteurella multocida*, i excepcionalment, neissèries. La troballa de *Candida albicans* i d'actinomicets s'ha de contrastar amb el quadre clínic per a assignar-li un valor o no. En aquest sentit és evident que una valoració més segura dels resultats bacteriològics seria factible en utilitzar materials patològics obtinguts per broncoscòpia (SCHOEMAKER, YOW i BIRD, 1955; HELMER, KUNZ i FLAMM, 1959; LOURIA, 1962). També trobem a vegades alguns anaerobis (cocs grampositius, cocs gramnegatius, bacteries gramnegatives, clostridis o bé espiroquetes) (WALTER i HEILMEYER, 1965).

Es molt freqüent de trobar dos gèrmens alhora (en la meitat dels casos), o bé tres o més (en una tercera part dels casos), i són més aviat rares les infeccions «monobacterianes». És molt difícil de valorar aquestes infeccions mixtes, i LOURIA (1962) preconitza repetides anàlisis bacteriològiques «quantitatives» per a esbrinar el paper relatiu de cada bactèria en el desenrotllament del quadre clínic.

Vistes, doncs, les dificultats del diagnòstic bacteriològic en les infeccions agudes i cròniques de l'aparell respiratori del nen, és evident que el metge pràctic haurà d'utilitzar la pròpia experiència i els resultats estadístics de les investigacions terapèutiques per a enfocar de bon començament el tractament dels casos que se li plantejaran sense esperar els

resultats bacteriològics que, fins i tot una vegada a les nostres mans, potser no sabrem valorar adequadament.

Fa uns quants anys (PRANDI, 1959) vaig preconitzar el tractament precoç de les bronquitis agudes recidivants del nen; calia administrar en el període prodròmic de la malaltia unes gotes nasals vasoconstrictores, un antihistamínic, un expectorant, un broncodilatador i un antibiòtic. La millora és evident amb aquesta terapèutica com deduírem de la comparació estadística de l'evolució clínica de 82 malalts en un curs d'octubre a març sense aquest tractament precoç, i en el curs següent, també d'octubre a març, fent aquest tipus de tractament precoç.

	<i>Nombre de casos</i>	<i>Dies de llit</i>	<i>Dies de tractament</i>	<i>Freqüència de reacció asmàtica</i>
1956-57	82	2.936	4.232	164
1957-58	82	984	1.968	24

Aquest tractament precoç (en el moment inicial) de les bronquitis agudes recidivants, l'hem fet amb una tetraciclina, per la màxima probabilitat de sensibilitat de la flora patògena respiratòria a aquest tipus d'antibiòtic, i suposant que era un antibiòtic de menor toxicitat que el cloramfenicol en casos en què necessàriament s'havia de repetir moltes vegades un tractament antibiòtic. Últimament, i amb la mateixa finalitat, hem utilitzat la sevilmina, per la possibilitat de poder-la administrar en intervals de vuit hores, amb la consegüent facilitat d'administració i la quasi no interrupció del descans nocturn, tant d'agrair en aquests tractaments que es repeteixen molt sovint.

Igualment resulta útil el tractament antibiòtic de les broncopaties agudes ja instaurades seguint el mateix criteri general, i també en el cas de les bronconeumopaties cròniques. Entre elles citaré la bronconeumopatia crònica de la fibrosi quística del pàncreas, malaltia que he estudiat repetidament en els seus aspectes digestius i respiratoris (PRANDI, 1958 i 1965; PRANDI i CAPDEVILA, 1964; PRANDI, 1966). En aquesta afecció trobem, mitjançant l'estudi de l'espú o els cultius de gola, principalment el *Staphylococcus aureus*, resistent a la penicil·lina. Utilitzem tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, sevilmina, eritromicina, oxacilina o lincomicina, a dosi de 20 a 50 mg per Kg i per dia, segons la gravetat i la resposta clínica del malalt. Poden predominar bacteries gramnegatives com *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* i *Klebsiella pneumoniae*. El cloramfenicol pot ésser molt eficaç clínicament, bé que «in vitro» les bacteries semblin resistents. Molt sovint cal fer una antioteràpia contínua i combinada de diversos antibiòtics, generalment clo-

ramfenicol i oxacilina o bé eritromicina. Si donem molt seguit el clóramfenicol hem de tenir en compte la seva toxicitat hematològica, òptica i neurològica. L'aerosolteràpia antibiòtica és un coadjuvant utilíssim de l'antibioteràpia general. Usem la neomicina en solució de 50 mg per cm<sup>3</sup>, i l'adrenalina al mil·lèsim, dues o tres vegades el dia, com a complement generalment de la denominada «tenda d'humitat» (*Mist Tent*), que fem amb solució aquosa de propilenglicol, al 10 %.

Serveixin aquestes consideracions referides a l'aparell respiratori com a exemple de la problemàtica complexa de l'antibioteràpia referida als diversos sistemes, i en la qual l'experiència clínica domina l'enfocament pràctic de l'orientació terapèutica, per sobre dels suggeriments que ofereix el laboratori.

## DISCUSSIÓ

### Dr. SEIX

Fa saber al doctor LLORENS que ha tingut ocasió de realitzar diversos estudis sobre el capteniment de malalts resistents als antibiòtics habitualment susceptibles d'atacar la micobactèria tuberculosa. Sovint, aquests malalts són sensibles al PAS o a d'altres tractaments tinguts com a secundaris.

Comunica al doctor PRANDI com considera d'importants els treballs fets sobre la primoresistència. Al nostre país no hi ha estudis profunds en aquest respecte, però el doctor SEIX creu que a casa nostra hi ha un 10 % de persones primoresistents (la majoria adults). Als països occidentals aquest índex oscil·la entorn del 5 %. Opina, per tant, que tant des del punt de vista clínic com de l'epidemiològic, convé de fer un antibiograma abans de començar un tractament específic.

### Dr. ORIOL i ANGUERA

Aprova el tractament exposat pel doctor PRANDI, considerat des de l'aspecte agut de les síndromes catarrals bronquials. En relació amb les interfases, demana al doctor PRANDI que aconselli una terapèutica. Repeiteix que està d'acord amb el doctor PRANDI en relació amb la manera d'enfocar l'antibioteràpia en les fases catarrals, però fa constar que aquests brots seran més o menys freqüents, més o menys intensos, segons una pauta terapèutica a seguir durant les interfases entre dos refredats. Normalment estudiem cada cas per adaptar-hi la medicació adequada, però ja

podem avançar que per a les interfases hi influeix molt que el nen hagi fet o no el viratge de la reacció tuberculínica de Mantoux. En els casos positius no ens descuidem mai de fer-los, en les interfases, una medicació específica antibacil.

## BIBLIOGRAFIA

- HELMER, F.; KUNZ, CH. i FLAMM, H.: «Thoraxchirurgie», 7, 390, 1959.  
LOURIA, D. B.: «J. Amer med. Assn», 182, 1082, 1962.  
MAY, J. R.: «Lancet», II, 1206, 1952; 534, 1953 i 899, 1953.  
PRANDI, F.: «Medicina Clínica», 32, 182, 1959.  
— «Progresos de Pediatría y Puericultura», 1, 489, 1958.  
— «Bol. de la Soc. Cat. de Ped.», 26, 601, 1965.  
— «Bol. de la Soc. Cat. de Ped.», 26, 343, 1965.  
— *Diarreas crónicas en la infancia*. Número monográfico del «Bol. de la Soc. Cat. de Ped.», 27, núm. 123, septiembre-octubre, 1966.  
PRANDI, F. i CAPDEVILA, J.: «Progresos de Pediatría y Puericultura», 7, 11, 1964.  
SHOEMAKER, E. H.; YOW, E. M. i BYRD, W. C.: «Arch. Intern. Med.», 96, 683, 1955.  
STAESSEN, A. J. i MERTENS, J.: «Belg. T. Geneesk.», 18, 81, 1962.  
WALTER, A. M. i HEILMEYER, L.: *Manual de Antibióticos y Quimioterapia en la Terapéutica Moderna*. Barcelona, Editorial Praxis, 1958.  
— *Antibiotika-Fibel*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1965.



## 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 penicil·lina 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 panòpia 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 penicil·lina, 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 antibiògrams. 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'estreptomicina (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 circulant 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 circulant, 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'estreptomicina, en canvi, hi arriba escassament, tot i forçant la dosi; per això cal recórrer a la injecció intratecal. Ni les tetraciclines ni els macròlids<sup>1</sup> no hi arriben mai en quantitat suficient, i la injecció intratecal és absolutament desaconsellable pels fenòmens d'irritació local que produeix. En canvi, tetraciclines i macròlids atenyen una altíssima

1. El terme genèric de «macròlids» comprèn l'eritromicina, l'oleandomicina i l'espiromicina.

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 útilsissims 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 tetraciclins, 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.

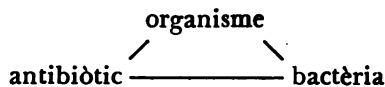
El segon és l'interrogant que cal mantenir damunt tots aquests artificis que, segons ens diuen, allarguen el temps de manteniment del nivell hemàtic idoni a partir de les fraccions habituals de les diferents tetraciclines.

#### *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.

## AL·LÈRGIA ALS ANTIBIÒTICS

pel doctor R. SURINYACH

President de l'«European Institute for Allergy Research»

En traslladar-se el front de lluita contra la infecció des dels sèrums als antibiòtics, ha passat com si aquests haguessin heretat també la servitud de produir reaccions al·lèrgiques importants.

L'al·lèrgia als antibiòtics s'observa ara d'una manera alarmant, especialment la provocada pels emprats des de més antic. Som a l'etapa cronològica de manifestació de les sensibilitats concretes temps enrera, alhora que en creem d'altres que es manifestaran més endavant.

Malgrat tot, l'ús actual dels antibiòtics és més variat, la qual cosa permet d'esperar que les al·lèrgies que hom podrà observar anys a venir seran d'etiologia també més difícil de precisar.

Usant totes les informacions al meu abast —no exclusivament l'estadística clàssica de Welsch—, jo diria que les penicil·lines són responsables d'una meitat de les sensibilitzacions observades; l'estreptomicina, d'una quarta part, i els altres antibiòtics, de la quarta part restant.

Aquestes proporcions semblen concordar amb l'exposició a què les generacions actuals han estat sotmeses. La morbiditat esmentada ha incitat i facilitat ensems l'estudi de les dues primeres sensibilitzacions mencionades, de manera que podríem també haver-nos format una impressió falsejada de llurs característiques sensibilitzants. Igualment de la gravetat de la primera, que suposem ara deguda a una gran activitat de l'àcid 6-aminopenicil·lànic.

Després d'haver examinat el factor exposició, hem de recordar el factor disposició. Els dos factors es condicionen mútuament d'aquesta manera: com més disposició, cal menys exposició, i a l'inrevés. A més, el factor disposició ha de pesar lògicament en molts casos de plurisensibilitats.

Diguem de passada que existeixen falses plurisensibilitzacions. La més evidentment falsa és la de molts malalts que després d'haver sobreviscut

a un xoc greu, atribueixen a al·lèrgia la més petita molèstia que pot provocar un medicament.

En el darrer simposium que sobre al·lèrgia organitzà l'Acadèmia de Ciències Mèdiques, i a propòsit de la conferència de DE WECK sobre al·lèrgia a la penicil·lina, vaig comunicar que el nombre de malalts que jo he vist en els quals coincidien desencadenaments per penicil·lina, estreptomina i vitamina B<sub>12</sub>, són un nombre molt superior al que hom pot esperar dels factors exposició i disposició abans esmentats. Al meu entendre, existeix la possibilitat que ocasionalment (vull dir només en algun moment i en algun lloc, no pas en totes les normes productores) es pugui produir una contaminació entre aquests productes que tècnicament es poden elaborar en els mateixos dispositius.

Les sensibilitats clíniques observades amb quantitats tan petites com una unitat de penicil·lina donen una mesura quasi bacteriològica al concepte de contaminació.

La manera de sensibilitzar-se a un medicament és per haptenoconjugació. Sembla que les condicions òptimes es troben en les dosis petites i continuades (pomades, col·liris, gotes nasals), les quals són aplicades sobre el teixit malalt i també, en l'extrem oposat, les dosis massives per injecció, actuant aquestes en uns moments que una infecció present aporta inferioritat orgànica general i proteïnes modificades fàcilment conjugables en qualsevol part del cos.

Hi ha una altra manera possible de sensibilitzar-se, la qual ja comença a preocupar en alguns països, com és ara Dinamarca, on predomina la indústria agropecuària. Em refereixo a l'administració al bestiar dels antibiòtics o de llurs subproductes de fabricació amb fins nutritius. Llavors, l'antibiòtic, o una part, pot ésser trobat en la carn, i principalment —i menys alterat— en la llet.

### *Diversos tipus d'al·lèrgia als antibiòtics*

Prescindim primer de tot de les accions tòxiques organotropes davant les quals uns individus poden mostrar-se més susceptibles que d'altres: el cas de la dihidrostreptomina sobre el nervi acústic.

D'entre els tipus d'autèntica al·lèrgia, els antibiòtics produeixen principalment l'I de la nomenclatura de COOMBS i GELL, o sigui l'anafilàctic (incloent: anafilaxi, asma, urticària i edema), i el IV o de l'al·lèrgia diferida (principalment dermatitis). Però també s'observa el II o citotòxic (púrpures i agranulocitosis no estrictament tòxiques), i el tipus Arthus (quadres molt superposables al de la malaltia del sèrum).

Si examinem en conjunt els malalts al·lèrgics a la penicil·lina, veurem que aquells que mostren una al·lèrgia retardada tendeixen a persistir en



aquesta posició sense passar a produir una al·lèrgia anafilàctica. En canvi, estudiant el subgrup dels anafilàctics, trobarem que alguns foren precedits de síndromes cutànies, les quals, per la història clínica feta «a posteriori», són molt difícils de classificar entre la urticària (anafilàctica, al capdavant), i la dermatitis (al·lèrgia diferida). No podem, doncs, confiar en una immutabilitat de grup, i menys sabent de les alternances que són característiques dels malalts d'al·lèrgia.

### *Diagnòstic*

El problema diagnòstic que se'ns planteja no és pas el d'un diagnòstic estadístic en un grup de malalts, dels quals bastaria d'encertar-ne una majoria, sinó el d'un diagnòstic amb seguretat absoluta sobre un malalt concret consultant. Llavors els mètodes científicament més interessants del moment actual perden quasi tot llur interès pràctic.

Quan el malalt ha tingut un accident per un sol antibiòtic el problema és simplement deduir de la història clínica si el que tingué fou realment una reacció al·lèrgica o quelcom al·lèrgomimètic. Si fou una reacció al·lèrgica indubtable, ja tenim la prova més fidedigna de totes les conegudes en al·lèrgia: la prova de provocació.

En canvi, quan l'accident al·lèrgic ha estat després d'haver rebut una associació medicamentosa, la cosa és més complexa. Però si s'ha produït diverses vegades amb preparats diferents, pot resultar fàcil de trobar un comú denominador.

En altres ocasions, i sense comú denominador, hom pot procedir per eliminació, ja sigui per proves cutànies amb concentracions progressives, partint de solucions molt tènues i eventualment petites dosis de provocació via bucal. Llavors el més perillós pot àdhuc deixar-se circumscribit sense cap mena de prova. Per aquest mètode, FRENACAL i CHARPIN han trobat que una quarta part dels presumptes al·lèrgics a la penicil·lina no ho eren pas.

Les proves intradèrmiques són particularment perilloses amb la penicil·lina, si hom no recorre a una tècnica de grans dilucions i concentracions progressives i tenint prou experiència de tot això i de la seva lectura. D'altra banda, fins i tot amb proves negatives seria arriscat de tractar un malalt amb una història clínica molt sospitosa. Alguna major seguretat es troba assajant un antigen, el 6-benzil-penicil·loil-polilisina, que reacciona amb els anticossos més importants antipenicil·lina i completant després la prova amb l'assaig d'altres antigens dits «menors» per als anticossos de la penicil·lina G. No obstant això, també s'han reportat reaccions anafilàctiques en el curs d'aquestes proves.

Deixaré de referir-me a algunes proves sobre alliberament d'histamina

plaquetes, leucòcits, etc., així com les d'hemaglutinacions, l'interès de les quals, ara com ara, quasi estrictament científic, no correspon d'examinar aquí.

En canvi, no vull deixar de parlar de la degranulació de basòfils introduïda per SHELLY i JUHLIN. Interès científic a part, basta dir que és una prova enutjosa, de lectura molt subjectiva, on els resultats són de probabilitat i, en resum, lluny encara de la rutina clínica.

No obstant haver produït una pobra impressió dels resultats obtinguts de totes les proves mencionades, el conjunt coincident de diverses pot ésser bastant demostratiu. I sense tot això és raríssim que no pugui solucionar-se un cas concret a partir d'una història clínica ben obtinguda i llegida per persona habituada a interpretar síndromes similars i en tot cas després d'un replantejament pràctic del problema. Per replantejament del problema vull dir aquí no entossudir-se en tractaments que poden ésser evitats recurrent a un altre antibiòtic igualment o quasi igualment utilitzable.

No hem d'oblidar que si l'individu té una marcada tendència a l'al·lèrgia, encara que puguem negar la sensibilització actual per a un determinat antibiòtic, pot produir-se la sensibilització durant el tractament, si aquest és llarg.

### *Profilaxi*

1. En un ordre general, evitar els tractaments superflus. Això preveu tant la sensibilització com els desencadenaments.
2. En malalts dotats de gran disposició per a l'al·lèrgia, començar per petites dosis de tempteig, de preferència bucal.
3. Quan l'interrogant és major, individualitzar al màxim les informacions que he donat en el capítol anterior.
4. No fiar-se en absolut dels antibiòtics compensats amb antihistamítics o altres drogues antial·lèrgiques.
5. Tenir assequible el material necessari per a combatre el xoc al·lèrgic en els primers moments.

### *Tractament*

El tractament del xoc al·lèrgic és: adrenalina, esteroides i antihistamítics per injecció, més el tractament que és general del xoc, sigui de la natura que sigui. Per al xoc penicilínic pot ésser injectada també penicil·lina.

No és possible una hiposensibilització clínica als antibiòtics a causa de llur comportament haptènic. Quan algun antibiòtic és rigorosament in-

substituïble com la penicil·lina en l'endocarditis d'Osler, ens podem autoritzar a córrer alguns riscos.

WOLFRAM i NATAF<sup>1</sup> han dut a terme, no pas una hiposensibilització a la penicil·lina, sinó una simple habituació per la durada del tractament, i prou. Comencen per una unitat de penicil·lina i augmenten d'hora en hora de deu en deu unitats fins a cent. Llavors augmenten més de pressa. Han arribat en tres o quatre dies a dosis de 50 milions d'unitats. No cal dir que això es pot fer només internant el malalt en una clínica especialitzada i ben organitzada, car cal una protecció constant i ben graduada de deltacortisona i antihistamínics. El nombre de casos publicats és molt reduït, i jo no puc aportar cap experiència personal, ja que ni tan sols se m'ha presentat el problema.

1. *Presse Médicale*, 74, núm. 6, pp. 239-44, 1966.



# REPERCUSSIONS DE L'ERA ANTIBIÒTICA EN L'ASPECTE SOCIAL DE LA MEDICINA

pel doctor J. OBIOLS i VIÉ

Professor Adjunt de Psiquiatria a la Facultat de Medicina de Barcelona

La relació metge-malalt, per primera vegada a la història de la medicina, constitueix avui objecte d'estudi. BLUM, SADISH i WATERSON, en llur obra *The management of the Doctor-Patient relationship*, descriuen aquesta relació com a condicionada per factors històrico-culturals, econòmico-socials, constitucionals i individuals. Tot al llarg del períple que ha recorregut la medicina fins a arribar a la que coneixem i practiquem en l'actualitat, ha travessat múltiples fases, en les quals l'actitud del metge i la del malalt han estat molt diferents. No pot fer-se sociologia i antropologia de la medicina sense tractar d'estudiar tots els aspectes d'aquesta relació.

Amb LAIN podem distingir, en l'evolució de la medicina, un període màgic, un de religió, un de culturalista, un de científic i un de tècnic. No podem aturar-nos a descriure cadascun d'ells; de fet, tampoc no ens ho hem proposat. Només direm, però, que, com a conseqüència de l'impacte històric d'aquests estadis, han persistit com a actitud bàsica, d'una banda la màgico-pragmàtica, que té en compte els resultats i creu en l'eficàcia de certes actituds i actuacions, i d'altra, la crítico-analítica, que amb un cert escepticisme com a punt de partida examina els fets i arriba a la conclusió que en realitat poques vegades l'actuació mèdica ha tingut una eficàcia en si mateixa.

El vehicle terapèutic usat ha estat, al llarg de la història de la medicina, gairebé sempre totalment inoperant. Quan servia només com a placebo, ja era quelcom important, car moltes vegades era francament nociu. Una ullada als recursos usats en altres èpoques, fa òbvia aquesta afirmació. Els autèntics mecanismes guaridors han estat desconeguts durant segles pels qui els practicaven. La majoria d'accions farmacològiques i terapèutiques atribuïdes als inacabables medicaments emprats per les velles farmacopees eren totalment falses, i solament l'actitud investigadora i objec-

tiva iniciada amb la medicina experimental, a mitjan segle passat, destruï falsos ídols i descobrí lentament la cruel veritat: el nombre de medicaments autènticament eficaços era insignificant. Tota la farmacopea plegada tenia una utilitat ben migrada, per no dir nul·la. Aquesta concepció imperà durant dècades en la medicina, i creà generacions de metges escèptics, que en alguns casos giraven els ulls cap a un nou hipocratism, confiant en la «vis curativa» de la natura, o, com feia la majoria, confiaven excessivament en la cirurgia, que en aquell moment troba la seva gran florida per l'aparició de l'anestèsia i l'asèpsia. De tota manera no és solament això el que donà ales a la cirurgia; cal comptar també amb la positura conceptual de menyspreu per la medicina, és a dir, per la patologia mèdica. La patologia mèdica s'ha de refugiar, gràcies a això, en un caramull de coneixements sobre l'etiologia, la patogènia, l'anatomia patològica, i la clínica, sense, però, cap sortida terapèutica. En canvi, la cirurgia és concebuda com la gran solucionadora de problemes. D'aquí l'eficàcia terapèutica absoluta atribuïda a la cirurgia, en detriment de la medicina.

Aquesta profunda crisi del metge conscient era filla de la gran transformació que s'inicià a mitjan segle XIX amb el pensament científic-natural. És costum de centrar en la figura de CLAUDE BERNARD aquesta gran inflexió. Amb la *Introducció a la Medicina Experimental*, BERNARD posà les bases de l'objectivisme i ensenyà a acceptar només allò que prèviament s'havia pogut comprovar i havia estat objecte d'experimentació. Aquesta actitud, que serà tan fructífera i que farà possible la magnífica floració de la medicina al cap de poques dècades, fou una positura negativa, sens dubte, al principi.

Abans de crear la nova ciència, la qual es feia lentament i laboriosa, hom destruï els coneixements que posseïa, o que creia posseir, si no resistien a una crítica exigent. Aleshores, evidentment, hi va haver un període en el qual no hi havia res. La nova ciència s'entreveia, però no hi era, i els vells coneixements s'havien ensorrat. La medicina experimental, avançant més en els coneixements etiològics patogènics i clínics que en els terapèutics, creà una desproporció enorme entre el saber del metge i el seu poder. Aquest període creà l'anomenat «nihilisme terapèutic», el qual conegué els seus màxims representants en la Viena dels SKODA i els ROKITANSKY.

El prototipus del metge de la segona meitat del segle passat és l'home estudiós, apassionat pels problemes físico-naturals, investigador de la Biologia o potser de la Botànica, amb esperances d'arribar a conèixer-ho tot, amb poques possibilitats, però, davant el malalt. El metge conscient i inquiet tenia la consciència que el 99 % dels recursos terapèutics que posseïa eren ineficaços, que estaven mancats d'autèntic poder terapèutic

per a modificar el curs de la malaltia. Les generacions de metges escèptics se succeïren àdhuc en una època que ja començaven a ésser importants els resultats.

La hipertrofiada valoració de la cirurgia fou producte d'aquest estat d'opinió. Faltava molt encara perquè LERICHE digués que «la cirurgia és el fracàs de la medicina, i està destinada a desaparèixer en el moment que aquesta sigui capaç de resoldre els problemes». Frase profètica, que cada dia tenim ocasió de verificar en algun sector o altre.

El metge de les primeres dècades del segle xx es troba en les mateixes condicions conceptuals que els seus avis. El nihilisme terapèutic es prolonga. L'actitud del malalt és influïda per aquesta positura.

LAIN diu que l'home davant la seva malaltia reacciona considerant-la com un càstig, com un atzar, com un repte o com una prova. El repte, després de CLAUDE BERNARD, és destinat al fracàs. La malaltia sempre perdrà davant el metge, però aquest haurà d'esperar la floració de la tècnica. Mentrestant, el metge ajuda moralment tot influïnt sobre els aspectes psicològics. Poca cosa més. Aquesta situació és exagerada i caricaturada en la literatura de tots els països. El fet que el metge hagi estat objecte de les més cruels sàtires no és casual, i és perfectament comprensible.

L'aparició dels antibiòtics marca una profunda transformació en l'actitud del metge. Per primera vegada posseïm armes d'eficàcia indubtable, capaces d'interrompre el curs de la malaltia. Les àmplies possibilitats i la polivalència de l'espectre terapèutic dels antibiòtics transformà sens dubte l'actuació del metge i, de retruc, l'actitud del malalt.

I no és pas que els antibiòtics hagin estat els primers medicaments eficaços. Els arsenicals, les vitamines, les hormones, a més dels èxits de la medicina preventiva amb els sèrums, les vacunes, i tants d'altres, els havien precedits. Però l'impacte que causen els antibiòtics no pot ésser comparat amb cap dels causats per les anteriors troballes. Llur difusió massiva, el creixement inaudit en pocs anys de llur nombre i llurs aplicacions constitueixen una autèntica revolució en l'esperit mèdic del temps.

I en l'esfera de la pràctica quotidiana, les repercussions són enormes. El metge s'acostuma cada vegada més a fer indicacions terapèutiques abans que el diagnòstic. A la capçalera del malalt i davant una síndrome més o menys confusa, el metge no espera a aclarir les coses per a actuar. L'ampli espectre terapèutic de l'antibiòtic l'ajuda. És cada vegada més freqüent l'associació medicamentosa de diversos antibiòtics per a cobrir totes les possibilitats de malaltia. I el que sol passar és que l'actuació mèdica és eficient. Molt sovint es resol el procés i el malalt es recupera sense arribar a establir un diagnòstic precís. Això repercuteix en la mentalitat del metge.

A una època amb molta eficiència semiològica, amb profunds coneixements clínics i amb poca eficàcia terapèutica, en succeeix una altra amb grans possibilitats terapèutiques i, paradoxalment, cada vegada amb menys aprofundiment en l'estudi clínic. La manca de repercussió immediata en el tractament —car al capdavant sempre serà igual— disminueix la necessitat de forçar l'exploració i l'estudi acurat del malalt.

Hi ha altres factors que contribueixen a modificar els aspectes de la praxis mèdica.

La terapèutica s'ha fet centrada gairebé exclusivament en els específics. La fórmula magistral ha passat a la història. Els recursos terapèutics del pràctic li vénen donats en publicacions comercials periòdiques, més o menys luxoses —més, que menys—, i amb la invasió quotidiana epistolar, que és la desesperació dels carters. Aquesta homogenització influeix en l'acte de receptar. Si un malalt recorre a diversos metges per una mateixa malaltia, el contingut de les diferents receptes és d'una uniformitat total. Tant se val que es tracti del prestigiós catedràtic com de l'humil metge de barriada: el tractament és el mateix, ja que els recursos també són els mateixos. La medicina i, alhora, la terapèutica es democratitzen i tendeixen a una comunitat de coneixements, de possibilitats i de resultats. A una igualació en un terme mitjà únic.

Crec que no és arriscat de pronosticar que l'aparició de grans figures de la medicina clínica, que en el període de la medicina liberal ha estat constant, tendeix a acabar-se. El metge prestigiós, voltat de fama, anirà desapareixent. Potser som de les darreres generacions que haurem vist aquest fenomen. I és que en realitat no té raó d'ésser. Si la medicina es fa cada vegada més tècnica, l'aparició de tècnics carregats dels coneixements precisos n'és la natural conseqüència, i això contribueix a despersonalitzar l'actuació mèdica.

Hi ha més factors: la implantació de l'especialització com una realitat indefugible i indispensable en la pràctica de la medicina, l'aparició de la medicina d'equip com a conseqüència d'aquesta divisió de treball, la importància de les exploracions complementàries, producte de tècniques exclusivament, i finalment, la socialització de la medicina.

Si recordem la figura de l'especialista de fa algunes dècades, estarem d'acord que hom li atribuïa unes qualitats ben diferents de les que posseeix avui. En primer lloc, era l'excepció. La majoria dels estudiants dirigien llurs passos a la pràctica de medicina general. L'especialització era una raresa, i generalment venia després de ben acabada la carrera. Una enquesta entre els estudiants d'ara ens ensenyaria que els que compten dedicar-se a medicina general són l'excepció, i l'especialització comença ja en els primers cursos. El nombre creixent d'especialitats i subspecialitats que apareixen d'una forma indefugible contribueix a diferenciar el



quefer del metge, que ja no té de comú amb altres especialistes res més que el nom de metge.

El paper de l'especialista també ha canviat en el panorama professional. Ja no és la figura prestigiosa a qui hom sotmetia el cas difícil, i de qui hom cercava ajuda, consell i il·luminació. És el metge que ha escollit un dels nombrosos camins possibles, i tracta ell mateix el malalt. La pantiatria ha desaparegut per donar pas a l'oligoiatria. Cada vegada calen més metges per a tractar un sol malalt. El saber mèdic, a mesura que es multiplica, s'atomitza, es fa anònim.

La medicina d'equip, l'única forma possible de fer bona medicina avui, tendeix a fer desaparèixer la importància personal del metge. Com més nombrós i eficient és un equip, més impersonal resulta l'actuació de cadascun dels seus components. El metge de capçalera veu desaparèixer, cada vegada més, les seves atribucions, i veu reduït el seu camp d'actuació a les malalties infeccioses, i encara de la forma estereotipada que dèiem abans.

La socialització de la medicina contribueix en gran manera a fer créixer aquest estat de coses. Les lluites del metge contra l'organisme dispensador de l'assistència planificada, sigui l'Estat o entitats privades —lluita que hem viscut i en la qual hi ha hagut victòries per part del metge—, és destinada, a la llarga, a ésser guanyada per les forces socialitzants. I és que cada vegada més, l'actuació del metge és intercanviable entre si. Tant en l'aspecte tècnic com en el burocràtic, qualsevol professional tendeix a uniformar-se. L'ús dels antibiòtics n'és un exemple, el paradigma, diria jo, d'aquesta revolució que estem vivint en la concepció del metge com a professional.

S'aixequen veus, les de les personalitats més selectes de la medicina mundial, contra aquest estat de coses. Les grans figures que encara ens resten fan un esforç per tal d'humanitzar la medicina i per tal de mantenir el respecte a la personalitat del metge i a les importants relacions metge-malalt. Si mirem endavant, però, no podem ésser gaire optimistes en aquest terreny. La importància terapèutica de la relació metge-malalt persisteix, i la consideració de la importància psicodinàmica d'aquesta relació és un fet a bastament demostrat. Passa, però, que el malalt, en l'actualitat, està desplaçant el seu centre d'interès. El paper màgic que atribuïa al metge, i el valor que li conferia en la seva consideració com a posseïdor d'un saber crucial per a la seva salut, l'ha traslladat a la medicina en general. El poder curatiu, l'ha desplaçat de l'home a la tècnica. Ja no és el metge qui ho sap tot per a guarir, sinó que és la medicina qui posa en joc un conjunt d'actuacions tècniques que permeten a qualsevol de fer-ne ús i reeixir. La relació metge-malalt es transforma en relació medicina-malalt. Els vectors psicodinàmics són els mateixos, però el metge s'ha despersonalitzat, ha desaparegut. L'ajuda que en la medicina

liberal el malalt esperava del metge, la demanarà a la tècnica totpoderosa que progressivament fa perdre l'existència del llaç metge-malalt tal com el concebíem.

Crec que no és deformat massa la realitat fixar en l'aparició de l'antibioteràpia el començament d'aquest procés de profunda modificació d'un mode d'entendre la medicina, i del canvi del paper del metge en la societat. Del pas de la medicina liberal a una altra medicina planificada, massificada, de la qual ens parla HATZFEL, i contra la qual és endebades de lluitar, car l'evolució de la societat la imposa. No es tracta pas de salvar la medicina liberal, sinó d'estudiar les aportacions que la medicina antropològica pot fer a la nova medicina, per tal de salvar-ne les essències bàsiques i perennes que sempre han constituït el més noble aspecte de la nostra professió.

## C L O E N D A

pel doctor CÈSAR PI-SUNYER

Ex-Secretari general de la Societat de Biologia de Barcelona

Estimats amics i companys:

Només unes paraules, vist com és de tard, per a dir-vos com m'emociona pregonament d'haver assistit —al cap de vint-i-vuit anys d'absència— en aquesta reunió de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, i al vostre interessant col·loqui sobre antibiòtics, i especialment en aquestes terres acollidores d'Andorra, germanes de les nostres. I encara més, perquè vaig tenir l'honor d'ésser el darrer secretari en l'anterior etapa de la nostra SOCIETAT fins a la darrereria del 1938, que calgué suspendre les tasques pels motius que tots coneixeu.

D'altra banda, i a títol personal, vull agrair com cal a tots vosaltres i en especial al vostre President anterior i a l'actual, doctors JOSEP ALSINA i BOFILL i PERE DOMINGO, al Secretari i ànima de la SOCIETAT, doctor PERE BABOT, i al Secretari general de l'Institut d'Estudis Catalans —ací present— doctor RAMON ARAMON i SERRA, el vostre emocionat acte de l'any passat en memòria del pare i, darrerament, la publicació del vostre llibre en homenatge. I, ja també en nom dels altres companys de Mèxic —doctors JOSEP PUCHE, ALBERT FOLCH i ANTONI ORIOI.— i en el propi, per la gran distinció que ens féreu en encarregar-nos la redacció de sengles treballs del dit llibre; i l'encara més alta de nomenar-nos després Membres Corresponsents de la vostra SOCIETAT.

M'hauria agradat molt de parlar-vos un xic de les tasques de tots nosaltres i dels altres companys dels països americans; però espero que el fet d'ésser ara el vostre President el doctor DOMINGO, el qual ha viscut les fases successives de l'exili i del reintegrament a Catalunya, estrenyerà encara més la col·laboració entre vosaltres i nosaltres. Potser ara més interessant, perquè —a causa segurament de les circumstàncies ambientals i professionals respectives— us heu decantat ací un xic vers la clínica i els tre-

balls annexos de laboratori, i allà vers la biologia i la bioquímica generals, preferentment. D'això podria esdevenir-ne un balancejament ben profitós per a tots.

Deixeu-me acabar felicitant-vos de nou per les vostres tasques i expressant-vos els millors auguris per a la marxa, cada cop més esplèndida, de la nostra vella i renascuda SOCIETAT DE BIOLOGIA. I que tots plegats, per sobre de possibles diferències de matisos ideològics, colloquem sempre l'entusiasme que ens agermani al servei de les ciències biològiques i de la nostra essencial catalanitat.

## PARTICIPANTS

ALSINA I BOFILL, J. . . . .	36, 45, 51
ARCALÍS I ARCE, LL. . . . .	27
ARMENGOL . . . . .	7
DOMINGO I SANJUAN, P. . . . .	9, 30
CALAFELL I GIBERT, P. . . . .	29
LLORENS I TEROL, J. . . . .	31, 36
MARÍ I GUINART, A. . . . .	51
OBIOLS I VIÉ, J. . . . .	59
ORIOI I ANGUERA, J. . . . .	21, 25, 42, 51
PARÉS I FARRÀS, R. . . . .	15
PI-SUNYER, C. . . . .	65
PRANDI I FARRÀS, F. . . . .	25, 39
SEIX I MIRALTA, T. . . . .	42
SURINYACH I OLLER, R. . . . .	53



## T A U L A

<i>Endreça del President de la Junta de Qüestions Socials del Consell General de les Valls d'Andorra, Iltre. senyor BONAVENTURA ARMENGOL . . . . .</i>	7
<i>Parlament preliminar al Colloqui d'Andorra sobre antibiòtics, pel doctor P. DOMINGO I SANJUAN . . . . .</i>	9
<i>Desenvolupament històric del concepte d'antibiòtic, pel doctor, R. PARÉS I FARRÀS . . . . .</i>	15
<i>De la sulfamida a l'antibiòtic, pel doctor J. ORIOL I ANGUERA . . . . .</i>	21
<i>Interferència entre l'acció immunitària i la dels antibiòtics, pel doctor Ll. ARCALÍS I ARCE . . . . .</i>	27
<i>Valoració de l'antibiograma, pel doctor J. LLORENS I TEROL . . . . .</i>	31
<i>Antibioteràpia referida als diversos sistemes, pel doctor F. PRANDI I FARRÀS . . . . .</i>	39
<i>Bases de la dosificació dels antibiòtics, pel doctor J. ALSINA I BOFILL . . . . .</i>	45
<i>Allèrgia als antibiòtics, pel doctor R. SURINYACH I OLLER . . . . .</i>	53
<i>Repercussions de l'era antibiòtica en l'aspecte social de la medicina, pel doctor J. OBIOLS I VIÉ . . . . .</i>	59
<i>Cloenda, pel doctor CÈSAR PI-SUNYER . . . . .</i>	65
<i>Participants . . . . .</i>	67





ACABAT D'IMPRIMIR ALS  
TALLERS GRÀFICS AGUSTÍ NÚÑEZ  
DE BARCELONA  
EL DIA 5 DE DESEMBRE  
DE 1968





