

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DISCURSO INAUGURAL DEL CURSO ACADEMICO 1968 - 1969



**”CONSIDERACIONES SOBRE
PROFILAXIS Y TERAPEUTICA DE LAS
ENFERMEDADES INFECCIOSAS”**

POR EL

PROF. ELISEO GASTON DE IRIARTE Y SANCHIZ

DECANO DE LA FACULTAD DE FARMACIA

BARCELONA

1968

*Magnífico y Excmo. Sr. Rector,
Excelentísimas Autoridades,
Queridos compañeros y alumnos universitarios,
Señoras y Señores.*

Por imperativo de la ley corresponde a un Catedrático de la Facultad de Farmacia ocupar esta tribuna en el día de hoy. Sean mis primeras palabras para expresar la satisfacción de que, por circunstancias especiales, haya recaído en mi persona la designación específica para pronunciar este discurso inaugural.

No puedo dejar de expresar mi emoción. Todos los Catedráticos, desde el acto-condición en que consiste nuestro nombramiento como tales, sabemos que un día u otro, salvo raras excepciones, nos ha de llegar el momento de pronunciarnos en este acto. En mi caso, han tenido que transcurrir veinte cursos académicos para que me correspondiera esta designación; durante ellos he podido escuchar desde los bancos que mis compañeros ocupan hoy, veinte magistrales lecciones que han infundido en mí la idea de la responsabilidad que a cualquier Catedrático se le impone al tener que dirigirse en este Paraninfo y

ante las máximas autoridades, a un claustro completo, representativo del saber y la ciencia. Y al alumnado que hoy me honra con su presencia en esta sala, representación de la juventud y en el que hemos de poner toda nuestra esperanza, puesto que lo que caracteriza a la juventud de ahora es su noble deseo de saber.

La totalidad de la condición humana, se debe medir por su moral. Y este progreso moral del hombre es incuestionable y se basa en una consideración evidente, y es que la naturaleza humana propende al bien. Los jóvenes de hoy, pues, por ser de hoy y no de ayer, son mejores que nosotros. Pero aún más que a esto, temo a los muros de esta sala; en ellos palpitan los geniales discursos de las épocas que me precedieron y tengo el convencimiento de que en estas paredes se alberga más ciencia que en mi cerebro; ellas, con su aprendizaje de viva voz, al escuchar la palabra de aquellos genios, podrían contaros cosas de más valor científico que las que yo voy a deciros.

Por tanto, como creo que, en ningún momento puedo aspirar, no ya a superar, sino tan siquiera a igualar a los que me han precedido, os pido disculpas por las lagunas que habréis de encontrar en mi reflexión científica.

El primer problema que se plantea a cualquiera que se vea obligado a una disertación es elegir adecuadamente el tema a desarrollar, y más dada la heterogeneidad y máxima altura científica e intelectual de un público tan cualificado como al que me estoy dirigiendo. He creído que era mi obligación exponer un tema que, siendo de la especialidad que cultivo,

pueda tener interés para cuantos me escuchan. Son legiones de investigadores las que, desde todos los rincones del mundo se desvelan por tratar de vencer al dolor y a la enfermedad que unos agentes microscópicos infligen a la humanidad. Junto a ello, porque se puede decir que desde que existe la vida y a lo largo de la historia, en un momento u otro cualquiera, todos los seres han tenido que padecer el proceso infeccioso. Y he aquí el título de esta lección: «CONSIDERACIONES SOBRE PROFILAXIS Y TERAPEUTICA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS».

Si en la elección no acerté, tened benevolencia con mi propósito, pues no ha sido otra mi aspiración que la de servir a esta docta Casa como ella se merece.

HISTORIA

La vida, sometida al imperativo natural de la supervivencia, debe desenvolverse en un habitat hostil, donde las posibilidades de subsistir están fatalmente condicionadas al más apto y la búsqueda de un medio favorable se convierte en necesidad básica, que como preciso buril perfila el lento desarrollo evolutivo. Pero el imperativo de la Muerte aplasta su pujanza egoísta, sometiéndola inexorablemente a su destino y obligándola a buscar en la pluralidad vital de la reproducción, la única satisfacción a su ansia de perpetuidad.

El organismo, encasillado en las rígidas leyes de la vida, se precipita en el marasmo del heterotrofismo, donde la lucha por la subsistencia encuentra su más dramática expresión en la agresividad y defensa, llegando a establecer unas estructuras que podríamos llamar de corte político, como son la simbiosis y el parasitismo.

La lucha, con el fin exclusivo de la supervivencia, define ya el concepto único de la infección y de su proceso punitivo. El hombre, frente a la enfermedad, reacciona con pasmo, asombro y miedo.

El nacimiento de pueblos, el hundimiento de civilizaciones, los trastornos y cataclismos de la huma-

nidad, moldean silenciosamente el oscuro concepto de infección, hasta que una nueva idea, latente en la conciencia de las generaciones, toma cuerpo en la figura estelar del gran genio de la Medicina antigua, **Hipócrates** (460-375 . d. J.), quien intuye procesos y lee lo que las mentes rústicas sienten, aunque no puedan expresar ni comprender, por estar profundamente cobijado en su subconsciente colectivo. Así nacen una tras otra las brillantes teorías hipocráticas, que han de iluminar profusamente un vasto lapso entre dos épocas.

Con la muerte de **Galeno** (200-130 a. d. J.) se entenebrece rápida y progresivamente la luminaria clásica del pensamiento Médico-Farmacéutico. La Piedra Filosofal, la Panacea universal y el Elixir de la larga vida, constituyen las metas señaladas y laboriosamente perseguidas por arriesgados hombres, cuyo afán de conocimiento sobrepasa su misma vida. En los crisoles y retortas se calcinan y gotean los «espíritus», elixires, filtros y destilados, mientras el ideal oficialmente declarado y noblemente enaltecido por ilimitados privilegios espirituales, empujaba a los más esforzados al sacrosanto anhelo de Caballero Cruzado (1096-1270).

La Edad Media se estremece por el azote apocalíptico de las grandes epidemias. La onda devastadora de la muerte negra (1346-1353), se extiende rápidamente desde Extremo Oriente hasta Constantino-
pla, y desde ahí cubre en poco tiempo a toda Europa. El terror paralizó a la humanidad, al sentirse impotente frente al lacerante mal que inexorablemente iba matando entre cruces e incienso. Sólo piadosas criaturas de abnegado fervor religioso eran capaces

de cumplir con la caridad del enterramiento, pero llegó un momento en que no quedó nadie para llevar a cabo esta pia misión y los cuerpos putrefactos se amontonaban en calles y plazas, llenando el ambiente con su hedor de muerte, sólo entrecortado por los humos balsámicos de grandes pebeteros, donde ardían ramas de enebro y aceites aromáticos.

El deformado saber, puesto a dramática prueba, rebusca afanosamente la forma de evitar la propagación de los vapores de la podre que penetra por la piel e invade las entrañas; se aconseja como única medida higiénica el evitar los baños, ya que abren los poros y facilitan el contagio, o bien llevar grotescas máscaras impregnadas de vinagre.

El gran trastorno ocasionado por esta epidemia, provocó una revulsión en la conciencia medieval, de forma que el concepto científico se vio beneficiado de tan trágica experiencia.

Conviene resaltar aquí, que el saber científico clásico de Grecia y los pueblos de Oriente, fue recopilado y transmitido por los Arabes, dándose a conocer a Europa a través de las traducciones a varios idiomas, de estos conocimientos de los Arabes, que en la España cristiana se hacían en la famosa Escuela de Traductores de Toledo, que brilló como faro cultural en la Edad Media.

El problema del Método se destaca ya, como el más estrechamente ligado al origen de la concepción científica moderna; **Leonardo da Vinci** (1452-1519), afirma la unión necesaria entre experiencia y razón, **Galileo** (1564-1642) teoriza sobre la metodología ex-

perimental y **Bacon de Verulam** (1561-1626) observa la naturaleza y la interroga ordenadamente marcando el camino de la inducción experimental, que permite llegar, partiendo de los fenómenos, al conocimiento de sus leyes, mientras **Descartes** (1596-1641) ve en la elucubración matemática, una solución rigurosa a las exigencias de la ciencia moderna.

La búsqueda de quimeras desaparece progresivamente, arrastrada por las nuevas corrientes del pensamiento. Los conocimientos ciertos o erróneos de los fenómenos ocultos de la naturaleza y acumulados durante siglos, van sometiéndose al análisis del nuevo pensamiento. **Paracelso** (1493-1541), se pronuncia abiertamente hacia el fin práctico que había conducido a la Alquimia, considerando a la Patología como una parte del universo, filosofía de la naturaleza; trata por ello de comprender los procesos de la vida con el fin de poder dirigirlos por medio de la aplicación de remedios químico-medicinales precisos y afirma que cada enfermedad tiene su remedio único, no dudando en administrar fuertes venenos, que a dosis adecuadas actúen terapéuticamente, intentando con ello desterrar a los polifármacos. Sin embargo, pese a la gran crisis del pensamiento medieval y la pujante razón científica, la vida del librepensador continuaba constantemente amenazada por los tribunales de la Inquisición.

La lepra, la peste bubónica, el tifus y la viruela se habían fijado en Europa con carácter endémico, mientras frecuentes brotes de otras muy diversas epidemias agujoneaban continuamente el terror popular. La sífilis, de oscuro origen, había hecho ya su aparición, diseminando por el continente las pústu-

las del vergonzante mal. **Fracastoro** (1483-1553), hombre más teórico que ejercitante práctico, desde el prudente apartado de su cómoda mansión, estudiaba ampliamente las epidemias, y con visión clarividente se adelantó a la concepción de la época al reflejar en su obra «De Contagione» (1546) las primeras explicaciones del proceso de difusión de algunas enfermedades, por medio de los contagios directos o indirectos provocados por los hombres, los objetos, las ropas o el mismo aire, La «cuarentena» se estimaba una medida eficaz por el Comité de Higiene de Venecia, implantándose luego en Marsella, Barcelona y en la mayoría de puertos del Mediterráneo, pero la falta rigurosa de su observancia y el desconocimiento fundamental de los procesos infectivos restaban eficacia a esta sabia medida sanitaria. **Sydenham** 1624-1689), gran detractor de la terapéutica múltiple, agudizada hasta lo asombroso en sus apreciaciones, casi intuyendo la presencia de microorganismos, ya que suponía que las enfermedades infecciosas eran causadas por partículas que se encuentran diseminadas en toda la atmósfera y que por algún azar penetran en el organismo, difundándose en él por medio de la sangre.

El conocimiento íntimo de la infección estaba lejos de conocerse, la visión de los sujetos naturales, estaba aún vedada a los ojos de los investigadores y teorizantes y la generación espontánea era un axioma inabordable. **Franz de la Boe** (1614-1672) será quien, inclinándose a la concepción química, vea la base de toda enfermedad y terapéutica en la concepción genérica de la Yatroquímica, por el equilibrio ácido-base de los flúidos orgánicos, cuyo predominio en un sentido u otro condiciona la enfermedad.

El regusto amargo que difunde lo incomprendible marca dura impronta en la conciencia del hombre, quien busca alivio al dolor que le produce la ignorancia, en frases disfrazadas de saber, con las que pretende ocultar su falta de conocimiento. **Lancisi** (1654-1720), atento observador de la Ecología epidémica, busca la relación entre el medio ambiente y los brotes endémicos o epidémicos y cree ver como agente etiológico al vapor malsano que brota de la putrefacción o de las emanaciones perniciosas de las áreas encenagadas de los terrenos pantanosos, rozando genialmente con su aguda inteligencia el centro vital de la verdad; pero la espesa niebla que rodea aún a la etiología patógena, impide que se llegue a la solución absoluta del secular problema. Su brillante fuerza expresiva de hombre meridional define como miasma a esta patogenia hija del ambiente, que transmitida por el aire provoca la enfermedad infecciosa. Miasma, palabra que llena una época con su impacto sonoro de repugnancia y miedo.

Tuvo que ser la curiosidad insaciable de un agudo conserje, **Leeuwenhoek** (1632-1723), quien manipulando, tallando y puliendo cristales y lentes, abrió de par en par la ventana de la microscopía al mundo de los microorganismos. Observa con el aumento de su rudimentario microscopio todo lo que tiene a su alcance, hasta que con la contemplación de una gota de agua, descubre con asombro y admiración cómo multitud de diminutos animalúculos bullen en ella. El mundo de los microbios había dejado, por fin, de ser invisible para el hombre. Las espiroquetas del sarro dentario, los elementos vivos de la flora intestinal, los espermatozoides humanos, los glóbulos rojos y multitud de seres microscópicos más, son con-

templados pacientemente por este hombre un tanto rústico, pero dotado de este fuego sagrado de los grandes investigadores que han marcado con su singular genio un fundamental jalón en la marcha del conocimiento universal.

Uno de los hechos más asombrosos de la lucha contra la infección, que denota una precisión y agudeza portentosas y que constituye sin duda uno de esos momentos estelares de la inteligencia del hombre, es el de la inoculación del morbo con fines de crear un estado de resistencia que convierta en inmunes a los sujetos sometidos a tal prueba. No se puede hablar de un descubrimiento de la época, ni de una observación inteligentísima de la civilización europea, sino de una reactualización de las prácticas contra la viruela, bellamente descritas muchos siglos antes, en los Vedas de la literatura hindú y que por aquellas encrucijadas que tiene la historia, azarosamente cobran actualidad; en este caso fue **Lady Mary Wortley** quien en 1717 describió por carta a una amiga de Inglaterra, como por una inofensiva práctica los habitantes de Constantinopla, donde su esposo era Embajador, evitaban la virulencia de aquel mal que diezmaba a Europa y aniquilaba a la población indígena y emigrante de otros continentes. Pero la voz de la razón es por desgracia la que más lentamente se transmite y sólo bastantes años después, un médico rural, **E. Jenner** (1749-1823), que poseía ese espíritu que caracteriza a los gigantes del pensamiento, empleó el mismo sistema, aunque bajo otra concepción.

El prodigioso mundo de los microorganismos, situado ya en pública escena, hizo enzarzarse en la

más encarnizada polémica a los grandes pontífices del pensamiento biológico. **Spallanzani** (1729-1799) aparece como uno de esos seres escogidos por el destino en los que el ímpetu de saber y la entrega total a su vocación, justifican la gran renuncia de su profesionalismo. Su penetrante inteligencia llega hasta los más íntimos repliegues del gran problema de la época y la seguridad que le confiere la razón le impulsa a demostrar experimentalmente, de forma clara y sencilla, la falsedad de los floreados argumentos de sus ampulosos oponentes, que con felices frases como único soporte convincente, pretendían ridiculizar los aplastantes argumentos que tenían que dejar solucionado el problema de la generación espontánea.

El progresivo avance de la biología después de la nueva concepción sobre el nacimiento de la Vida Microscópica, se detiene durante algún tiempo, como si la incógnita microbiológica quisiera guardar un respetuoso silencio ante la inminente llegada de uno de los más grandes genios de la humanidad. **Pasteur** (1822-1895) fue el hombre que con su preclara inteligencia y amplia visión de los procesos naturales, no se limitó a desentrañar los hechos concretos de numerosos problemas, sino que en el silencio de los laboratorios, desveló la concepción misma de una de las facetas de la vida. Una nueva ciencia había tomado cuerpo entre el variado mosaico del pensamiento; la Microbiología era ya, por tanto, una realidad científica.

Lister (1827-1912) analizó el problema de la infección bajo las nuevas ideas científicas, con sus métodos de Antisepsia preventiva y más tarde con la Asep-

sia. Sus experiencias, rotundamente coronadas por el éxito, abrieron un vasto horizonte a la cirugía y terapéutica.

El 27 de diciembre de 1892, la humanidad, en público reconocimiento, dedicó en el gran anfiteatro de la Sorbona, el más emotivo homenaje que recuerda esta secular Universidad a **Pasteur y Lister**, en prueba de agradecimiento por su abnegación y sacrificio en el colosal esfuerzo de liberar al hombre de la enfermedad.

Si **Pasteur** fue el brillante sabio que asombró a la humanidad al dar su justa dimensión a la Microbiología, **Koch** (1843-1910) la estremeció demostrando irrefutablemente que las enfermedades infecciosas eran la fatal consecuencia de la acción de los gérmenes patógenos. Su demoledora sistemática y la meticulosidad exhaustiva de sus experiencias, sólo posibles en el férreo tesón teutónico, hicieron inclinar la altiva cerviz de grandes genios, que por un inexplicable contrasentido, tantas veces repetido, carecían del valor suficiente para desprenderse de su orgulloso aire de infalibilidad.

La concepción exclusivista del ideal patrio, pesaba sobre la conciencia popular de la época. Las fronteras no representaban meras líneas caprichosas en la igualdad del hombre y un mutuo y olímpico desprecio era el más frecuente saludo entre la vecindad de las naciones, de forma que ni la grandeza universal del hombre inteligente era capaz de liberar a la ciencia de este lastre provinciano. Sólo la muerte de **Thuillier**, víctima de su propia investigación, logró hacer olvidar momentáneamente esa insensata com-

petencia reuniendo a los dos equipos de **Pasteur** y **Koch** frente a la fosa abierta del sabio muerto, que testimoniaba al mundo lo grotesco de sus rivalidades.

La brecha que abrieron en el pétreo muro de la infección **Pasteur**, **Lister** y **Koch**, provocó la más maravillosa avalancha de descubrimientos que recuerda la historia Médico-Farmacéutica; **Roux** (1857-1933), **Behring** (1854-1917), **Calmette** (1863-1933), **Yersin** (1863-1943), **Kitasato** (1852-1931), **Neuber** (1850-1932), **Chamberland** (1851-1908), **Gaffky** (1850-1918), **Loeffler** (1852-1915), **Widal** (1862-1929), **Smith** (1859-1934), **Bruce** (1855-1931), **Ross** (1867-1932), **Grassi** (1854-1925), **Reed** (1851-1902), y otros muchos más no menos importantes en sus aportaciones, descubrieron los agentes etiológicos de las más graves infecciones que pesaban sobre la humanidad, desarrollaron originales métodos de trabajo en la investigación microbiana y sentaron las bases terapéuticas y profilácticas que han permitido de forma rotunda ir reduciendo la trágica amenaza de la infección.

La humanidad se ha visto siempre flagelada por graves enfermedades, siendo la sífilis, por sus especiales circunstancias de contagio y herencia, la que ha obsesionado al mundo. **Ehrlich** (1854-1915), con su «bala mágica», hirió gravemente al agente etiológico del obsesionante mal, que con tanto pudor ocultaban los desgraciados enfermos. El impacto de su concepción científica, marcó claramente la amplia senda de la Quimioterapia.

La potente fuerza de la raza hispana supo encontrar entre la adversidad, preclaras mentes que dieran

solución a difíciles problemas terapéuticos e incorporaran bajo la vigorosa personalidad de su saber, los nuevos adelantos científicos. Sin embargo, por aquellas misteriosas paradojas que tiene nuestra raza, se olvida a estas glorias de la ciencia nacional y se va a formar parte del orgulloso coro de alabanzas con que las demás naciones rinden homenaje a sus prohombres.

Ferrán (1852-1922), puso en manos de la ciencia el eficaz escudo con que la humanidad entera podría protegerse de la terrible amenaza del cólera, que con inevitable frecuencia realizaba periódicas apariciones en pueblos y ciudades. Su original método fue mordazmente impugnado y en cierto modo menospreciado por investigadores extranjeros y sólo cuando hubo la suficiente perspectiva histórica se reconoció en **Ferrán** al gran sabio, que aportó un fundamental fármaco.

Cardenal (1852-1927), hombre de ciencia de ilimitado saber e incansable viajero, en sus amplias peregrinaciones científicas, aportó al saber patrio, con el caudal inmenso de sus experiencias adquiridas en las mismas fuentes, los nuevos descubrimientos, métodos y aplicaciones científicas que permitieron reducir el tributo que por la infección se cobraba la muerte.

Ventín (1862-1927) en Cádiz, al igual que **Cardenal** en Barcelona, contrario al centralismo absorbente que ejercía la capital, renuncia a trasladarse a ella a pesar de los continuos y prometedores ofrecimientos. Desde su cátedra de la Facultad de Medicina, expone las nuevas doctrinas de la infección, y tal como relatan sus biógrafos en numerosos escritos de

la época y posteriores, aplica en sus técnicas quirúrgicas los nuevos métodos, a los que imprime su magistral impronta.

El azar parece presidir con rotunda evidencia la mayoría de los descubrimientos de la ciencia, pero ese aparente azar no es más que la prodigiosa resultante de mentes escogidas, finamente sensibilizadas por el continuo trabajo. Sólo ellas son capaces de captar los procesos naturales que amablemente la naturaleza nos muestra a todos en cada instante. **Flemming** (1849-1945), hombre de callada humildad e infatigable en el trabajo, es de las mentes escogidas, capaces de ver en un rutinario día del mes de septiembre de 1928, cómo en una de tantas placas contaminadas había el esperanzador halo, que más tarde, con la magistral colaboración de **Thom Florey** y **Chain** habría de brindar al mundo el fértil campo de los antibióticos, donde la humanidad doliente pudiera recoger los frutos que habrían de sanar infecciones hasta entonces irremisiblemente mortales.

El arduo trabajo y derroche de inteligencia de hombres de la talla de **Waksman**, **Domagk** (1895-1964), **Burkholder**, **Gottlieb** (1815), **McGuire**, **Tanner** (1850-1901), **Finlay** (1833-1915), **Duggar**, **Salk**, **Sabin** y otros muchos, llenan las brillantes páginas de la Historia contemporánea de las victorias terapéuticas que el saber del hombre ha conquistado frente a la infección.

El devenir histórico nos lleva por último a la eclosión portentosa de las grandes esferas que sustentan

la profilaxis y la terapéutica de la infección, dentro del marco de la más candente actualidad: saneamiento, vacunas, sueros, antibióticos y quimiofármacos son los pilares en que se apoya nuestra ciencia para alcanzar la reducción total de la constante amenaza de la infección.

SANEAMIENTO





El preciso conocimiento etiológico y ecológico de la casi totalidad de las enfermedades infecciosas y los potentes fármacos de que dispone la terapéutica farmacológica, nos permiten, en el momento actual, abordar el problema de la infección bajo dos amplios aspectos. El medio ambiente y el sujeto son las dos claras facetas que nos delimitan la problemática sanitaria por medio del Saneamiento y de la Terapéutica.

La personalidad tan propia de los conjuntos, que en el hombre ha dado en llamarse Sociedad, analizada bajo la dimensión moderna de la organización, ha delimitado en las estructuras de los países, una parte fundamental de la administración, que en los más adelantados llega a la categoría de Ministerio y en todos tiende a constituir el centro rector de la salud nacional, apoyándose sólida y fundamentalmente en las clases médica, farmacéutica y veterinaria.

La inquietud moderna por alcanzar el más alto exponente higiénico, ha llevado a plantear los problemas sanitarios a escala intergubernamental, culminando con la propuesta hecha en la Conferencia de las Naciones Unidas de 1945, para que se crease un organismo especializado que controlase bajo su

autoridad y solvencia los citados problemas sanitarios. El 7 de abril de 1948 entró en vigor la constitución del Organismo Mundial de la Salud (O. M. S.), en el que se estudian, coordinan y analizan todos los problemas que presenta la Sanidad mundial, inherentes a los países asociados, y cuyo máximo ideal es que se encuentren representados, cuanto antes, todos los nobles esfuerzos que la humanidad realiza en la erradicación de la enfermedad.

SANEAMIENTO

La acción sobre los factores inherentes al habitat, que puedan afectar de forma directa o indirecta al estado de salubridad, nos plantea los puntos a considerar en este aspecto, entre los que podemos enunciar como fundamentales: el control microbiológico de abastecimiento de agua potable, la eliminación de residuos, la depuración y control de alimentos y bebidas, la lucha contra vectores y reservorios, la contaminación atmosférica biológica y la esterilización y antisepsia.

La contaminación del medio ambiente, debido a las sustancias residuales, portadoras de gérmenes y demás focos sépticos, representa una constante preocupación para los organismos sanitarios, que ven en ello una continua amenaza en la pureza sanitaria de los múltiples elementos y factores que la sociedad destina a su uso y consumo. La complejidad higiénica de las grandes urbes y núcleos de población que el hombre ha construido para satisfacer sus necesidades, ha obligado a crear centros destinados al estudio, vigilancia y controles sanitarios. La bibliogra-

fía nacional y extranjera sobre saneamiento, en el caso particular del agua de bebida y eliminación de aguas residuales, es de las más abundantes y variadas con que se enfrenta el especialista; en este sentido en nuestra Cátedra desde el año 1949 nos hemos venido ocupando del aislamiento e identificación del bacteriófago de las aguas residuales de Madrid y Barcelona, así como el Prof. adjunto **Pedemonte** y colaboradores desarrollaron un trabajo sobre el control microbiológico de bebidas envasadas y fuentes públicas de abastecimiento. La O. M. S., centralizando el problema, pretende unificar criterios, y ha dictado, en magistrales publicaciones, las normas, técnicas y métodos que cree necesario deben cumplirse para la salvaguardia de la salud mundial.

La O. M. S., la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (F. A. O.) y la Comisión de Industrias Agrícolas y Alimentarias (C. I. I. A.) en continua preocupación y esfuerzo coordinador, han recomendado continuamente a los gobiernos de todos los países, el estudio, preparación y confección de códigos alimentarios nacionales. En España, conscientes los organismos centrales de la importancia de crear un código que permita fijar de forma clara y precisa las normas que deben reunir los alimentos. En relación con estos problemas publicamos en 1962 el estudio microbiológico de las aguas del puerto de Barcelona y su importancia en relación con el cultivo de mejillones, que bajo nuestra dirección realizaron los Prof. adjuntos **Pedemonte** y **Ventín**. A fin exclusivo de garantizar nuestro nivel sanitario, se creó por Orden de 29 de marzo de 1960, una Subcomisión de expertos, adjunto a la Comisión Interministerial Técnico-Sanitaria, con el fin exclusi-

vo de confeccionar un proyecto de Código Alimentario, donde se solucionase el problema de dar reglamento a la calidad alimentaria, no sólo desde el aspecto de la contaminación viva, como peligrosidad patógena, sino tratado desde las múltiples facetas del vasto campo de la pureza higiénico-bromatológica. Los trabajos de dicha Comisión dieron como resultado la estructuración textual del Código Alimentario Español, aprobado por la Presidencia del Gobierno, por decreto 2484/1967 de 12 de septiembre. Actualmente, sólo resta el acuerdo por parte del Consejo de Ministros decretando la entrada en vigor de las distintas partes de que se compone el mismo.

La determinación exacta de los ciclos evolutivos de los diversos agentes etiológicos, nos ha permitido plantear y desarrollar una lucha efectiva sobre los vectores y reservorios, y otros vehículos de transmisión, tal como quedó determinado en el caso concreto del papel moneda según estudio que realizamos sobre control analítico microbiológico, en colaboración con el Prof. ayudante L. Lloveras, en el Instituto «Jaime Ferrán».

Los actuales raticidas y las campañas extensas de desratización que con tanto celo cuidan de llevar a cabo los organismos oficiales, mantienen continua lucha sobre la gran proliferación de esos roedores.

Los insecticidas o pesticidas, como denominación más amplia, y ahuyentadores o repelentes, han permitido con su extensa gama de formas: gases, líquidos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, fumígenos, aerosoles, pinturas, etc., dar solución correcta al antiguo problema de la eliminación de artrópodos peligrosos.

El tráfico aéreo, que en pocas horas pone en contacto lugares de distinta flora y fauna, y de diverso nivel sanitario, creó hace ya cierto tiempo, un grave problema; por ello el Organismo Mundial de la Salud, aconsejó las normas a seguir para evitar el fortuito, pero real, transporte de vectores transmisores. La importancia de tal factor con su posible repercusión, se nos pone de manifiesto claramente con sólo observar el número de artrópodos en general, y mosquitos en particular, encontrados en 100 aviones por año, inspeccionados durante una década.

**NUMERO DE ARTROPODOS
POR 100 AVIONES INSPECCIONADOS**

| AÑO | VIVOS | MUERTOS | TOTAL | VIVOS | MUERTOS | TOTAL |
|-----|-------------|--------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| 1 | 19,9 | 33,3 | 53,2 | 2,4 | 12,9 | 15,3 |
| 2 | 23,2 | 106,4 | 129,6 | 1,7 | 10,1 | 11,8 |
| 3 | 14,1 | 70,9 | 84,9 | 0,8 | 6,5 | 7,3 |
| 4 | 7,8 | 42,1 | 50,0 | 5,5 | 42,4 | 47,9 |
| 5 | 31,6 | 73,9 | 105,5 | 3,9 | 208,2 | 212,1 |
| 6 | 29,0 | 56,0 | 85,0 | 0,8 | 13,3 | 14,1 |
| 7 | 45,7 | 188,7 | 234,5 | 1,6 | 11,3 | 12,9 |
| 8 | 39,0 | 161,2 | 200,3 | 1,3 | 10,2 | 11,5 |
| 9 | 8,5 | 101,3 | 109,8 | 0,5 | 7,1 | 7,6 |
| 10 | 6,7 | 77,5 | 84,1 | 0,4 | 3,0 | 3,4 |
| | <u>20,9</u> | <u>110,6</u> | <u>131,5</u> | <u>1,0</u> | <u>14,9</u> | <u>15,9</u> |

Con los modernos pesticidas o ahuyentadores, desde el dicloro-difenil-triclorometilmetano (D.D.T.) y la extensa gama constituida por el hexaclorociclohexano, pelitre, derivados orgánicos del fósforo (como el p-nitrofenil-dietil-tiofosfato, o el o-dimetil-ditiofosfato de dietil-mercaptosuccinato) a los cuales no se han presentado formas resistentes y, sin omitir los dibutilftalatos y la dietiltolamida como «repelentes». La intensa investigación que en este aspecto de la ciencia se lleva a cabo, permite confiar en que la aparición de la sustancia capaz de eliminar y ahuyentar

los vectores no se hará esperar. Nuestra Legislación Sanitaria, en primera línea de su básica actividad, extendió ya, hace varios años, sus previsiones de desinfección a todos los lugares que puedan existir posibles vectores, como bien lo atestiguan el decreto de 9 de abril de 1959 y complementarios al efecto.

La importancia y gravedad que presenta la polución biológica de la atmósfera y la falta de una reglamentación específica que regule bajo el aspecto orgánico de la administración este capítulo importante del saneamiento, nos obliga a tratar con particular interés el problema, aunque la limitación obligada impuesta por la dimensión lógica de nuestro tiempo de lectura, no nos permita abordar el tema con la extensión que a nuestro juicio se debiera tratar.

La polución constante del aire no presupone la existencia de una flora bacteriana atmosférica característica, ya que los resultados experimentales demuestran de forma irrefutable la íntima y absoluta dependencia, tanto cualitativa como cuantitativa, con la población bacteriana de los focos sépticos existentes a mayor o menor distancia del aire analizado. Dichos focos sépticos, cuya naturaleza y características pueden ser muy variados, tienen un denominador común, consistente en que por algún sistema, natural o artificial, pasan parcial o totalmente al medio atmosférico en estado de suspensión, y por vientos o corrientes de convección son transportados a distancia.

Un foco de dispersión bacteriana de la máxima importancia sanitaria es el hombre mismo, que al hablar, toser, estornudar, etc., proyecta al aire las llamadas «gotitas de Flügge», aunque más tarde,

Wells llegara a la conclusión de que lo verdaderamente peligroso no eran las gotitas de Flügge —de 100 a 400 micras de diámetro—, sino los llamados «núcleos de Wells» —de diámetro menor a las 10 micras—, por estar constituidos por gérmenes aislados o aglomerados, rodeados por una cubierta líquida que facilita a modo de aerosoles, su permanencia en el aire durante horas.

Cualquiera de las procedencias, ya sean gotitas de Flügge o núcleos de Wells, grandes o pequeños, secos o semidesechados, lo cierto es que, tarde o temprano, llegan a sedimentarse y constituir parte integrante del polvo.

Ahora bien, cabe preguntarse: ¿qué infección es más frecuente, la procedente de la polución biológica, originada directamente por las gotitas, o la causada por el polvo? Nosotros creemos que una u otra infección depende de las condiciones climatológicas, ambientales y sociales de cada país o comunidad.

Aunque la discusión pueda parecer de puro interés académico, desde el punto de vista de la Medicina preventiva, son de vital importancia todas las medidas encaminadas a evitar la contaminación desde un aspecto u otro.

Desde luego, cabe considerar que sólo las especies aerobias, resistentes a la desecación y a la luz solar, pueden persistir largo tiempo en el aire.

Conociendo las principales fuentes originarias de la polución biológica, podemos considerar los ambientes, tanto en el aire externo o libre, como en el confinado, en que es más necesario el control y depuración.

En el primer caso, será de particular interés el levantamiento de mapas sobre los aumentos o disminuciones de la polución en función de los factores meteorológicos locales y con arreglo a las particularidades de la distribución urbana. En los medios rurales tiene un interés relativo, ya que las acciones depuradoras naturales se manifiestan con particular intensidad, pero en determinados casos concretos, su estudio es de efectivo interés.

El segundo aspecto, o sea referente al aire confinado, presenta una variedad de posibilidades que merecen agruparlas atendiendo sólo a su función social, ya que los orígenes de la polución y los riesgos que de ella derivan, son de acción eminentemente social. Así se tiene:

- Clínica — consultorios
- salas
- quirófanos

- Industrial — plantas de fermentación
- salas de personal laborante y talleres
- industrias alimentarias
- industrias farmacéuticas
- cámaras estériles
- salas de envasado de medicamentos
- conservas, chacinería y bebidas naturales

- Urbano — transportes públicos
- salas de espectáculos, lugares de reunión
- doméstico.

Eliminar el polvo del aire, casi equivale a purificarlo de la polución biológica; por ello, todo sistema encaminado a la eliminación de levantamientos de polvo o a suprimirlo de su estado de suspensión atmosférica, representa de hecho un sistema de depuración. Ahora bien, no podemos aplicar los mismos sistemas en el aire libre y en el confinado, por razones obvias, y por ello haremos una diferenciación según se trate de uno u otro.

En el aire libre, la depuración se realiza por medios naturales, como son la lluvia, la nieve, el sol, etc. y por medidas preventivas tales como la eliminación de polvo por medio de riego, instalación de espacios verdes y supresión de vías o lugares sin pavimentar. Uno de los últimos problemas que se han estudiado y que tiene gran aplicación en la depuración ambiental, es la aplicación en suelos de unas ceras asociadas a detergentes, las cuales, debido a su acción antiséptica producen una disminución de la flora bacteriana que se deposita en el suelo, y por ello el nuevo polvo que las corrientes de convección arrastran, estará prácticamente libre de microorganismos.

Entre los sistemas de depuración del aire confinado, no podemos olvidar los métodos por radiaciones U. V.

La depuración por filtración es de fácil empleo y puede incluso instalarse en los distribuidores de aire acondicionado, problema del que nos venimos ocupando desde hace ya varios años, lo que permite una purificación continua y sin ningún peligro del ambiente. También son de fácil aplicación las pulverizaciones de sustancias germicidas, aunque según la naturaleza del líquido antiséptico presentan proble-

mas de muy diversa naturaleza, tales como la imposibilidad de realizarlos en salas donde existe público en trabajo permanente o en movimiento de entrada y salida del local, por resultar perjudiciales a las personas que allí trabajan o por su olor desagradable.

Por último, basándonos en la experiencia diaria a que nos vemos sometidos, aconsejamos como caso particular y de significativa importancia, el riguroso control en las salas de hospitales y quirófanos, por el riesgo grave que puede derivarse en caso de aparecer contaminaciones de gérmenes resistentes a los antibióticos. Los microorganismos que hemos aislado de las infecciones hospitalarias son gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Candida albicans*, que son antibiótico y sulfonamido-resistentes, y que se aíslan fácilmente de las manos y fosas nasales del personal facultativo, del aire, de los suelos de quirófanos y salas, de las mantas, colchones, sábanas y almohadas, todo ello fue detallado en los trabajos realizados por nuestro colaborador en la Cátedra J. Vera.

Comparando la sensibilidad a los antibióticos de estafilococos aislados de fosas nasales y en el aire, dentro y fuera del hospital, se ha comprobado que de las cepas aisladas en ambientes hospitalarios, el 59 % eran resistentes a la penicilina, el 30 % a la estreptomina, el 14 % a ambas conjuntamente y un 26 % a la oxitetraciclina. En las cepas de origen extra-hospitalario, el 22 % eran resistentes a la penicilina y el 3,5 % a la estreptomina.

Cuando el paciente ingresa en el hospital, su flora saprofítica antibiótico-sensible es eliminada por los

tratamientos terapéuticos y es reemplazada por las cepas hospitalarias antibiótico-resistentes y de gran virulencia.

Las experiencias realizadas para la desinfección del aire mediante aerosoles con desinfectantes de amonio cuaternario, han demostrado que son efectivas durante los períodos de quietud en las salas. Pero los contajes en placa a nivel del suelo y niveles superiores nos han permitido comprobar que durante los períodos de actividad y confección de las camas, el aire está tan contaminado como antes del tratamiento. Tan sólo cuando conjuntamente se ha procedido a la limpieza y desinfección de las mantas, sábanas y ropas de cama con compuestos de amonio cuaternario y sometidas las almohadas y colchones a un tratamiento con formol diluido y esterilización al autoclave, los contajes de microorganismos en el aire han permanecido dentro de unos límites francamente bajos. Por ello, se recomienda seguir este procedimiento y mantener especial cuidado en el sistema de filtración del aire en los aspiradores de polvo, que el aire acondicionado sea filtrado de forma estéril, y que dentro de las salas, especialmente en el quirófano, se mantenga una sobrepresión para evitar contaminaciones exteriores.

El amplio concepto de la antisepsia y de su carácter germicida exclusivo, debemos ceñirlo al caso particular de la acción externa de sus aplicaciones. La afinidad que presentan las sustancias llamadas antisépticos con las proteínas, lípidos, enzimas, coenzimas y la capacidad de formar con ellos compuestos de adición irreversibles, que destruyen o bloquean el fino soporte de la vida, nos permite obtener, por la

aplicación correcta de sus resultados, dos aspectos de los grandes recursos del saneamiento: desinfección y esterilización.

La necesidad imperiosa de encontrar un sistema que pueda garantizar de forma práctica la destrucción absoluta de los microorganismos, en los medios u objetos que la sociedad se ve precisada a exigir, ha inducido al hombre a idear toda una gama de métodos, técnicas, sistemas y procesos, cuyo fundamento no tiene más principio que el provocar en el microorganismo una alteración irreversible de su equilibrio vital. El calor, en sus variedades de seco y húmedo, aporta grandes soluciones al problema, pero las necesidades de esterilización y mantenimiento de las calidades y cualidades del producto, han obligado a ampliar las modalidades de la aplicación calórica en vapor fuente, vapor saturado a presión, vapor discontinuo o tindalización, etc.

El aire, líquidos o fluidos en general, puede ser objeto de esterilización por medio de filtraciones microbiológicas con filtros prensa, bujías —motivo de la tesis doctoral de nuestro colaborador P. Salavert—, membranas filtrantes y placas, constituidas principalmente por tierra de diatomeas, vidrio, amianto, celulosa, etc., o bien por borboteo en líquidos germicidas o adherentes, circulación a través de rejillas cruzadas incandescentes y precipitación electrostática o de diferencia térmica.

Ultimamente, debido a las grandes ventajas que presentan, se emplean con frecuencia gases y vapores germicidas, tales como el formaldehído en estado gaseoso, obtenido por goteo sobre permanganato po-

tásico. El ozono, conseguido fácilmente por medio de aparatos eléctricos —ozonizadores—, también puede emplearse, así como el óxido de etileno, que constituye el gas germicida casi por excelencia, aunque presente el grave riesgo de su fácil explosividad, pero queda prácticamente anulada en mezclas con el 90 % de dióxido de carbono, conservando íntegra su acción letal; tema que fue presentado por nuestra Cátedra y ampliamente debatido en la mesa redonda celebrada en el Instituto Médico Farmacéutico.

Le serie del bromuro de metilo, óxido de propileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, alcohol metílico o propílico, etc., son también, y sin lugar a dudas, agentes de primera elección.

Las radiaciones ionizantes son un medio excelente de esterilización en frío, pero presentan también sus problemas al particularizar su técnica de aplicación. Las radiaciones α , β y γ y los rayos X, requieren instalaciones costosísimas, debiendo vigilarse muy atentamente las posibles alteraciones del material a esterilizar, así como la radioactividad residual que en algunas aplicaciones puede quedar. Con la radiación U. V. de acción germicida, podemos conseguir una radiación esterilizante muy intensa; sin embargo, la opacidad de los materiales, el tiempo y las zonas de sombra son factores limitantes; tema que ha sido objeto de la tesis doctoral de nuestro Prof. adjunto **Ventín**.

El empleo del ultrasonido, en el momento actual, es muy discutido, por lo que no creemos que sea de interés aplicarlo aún.

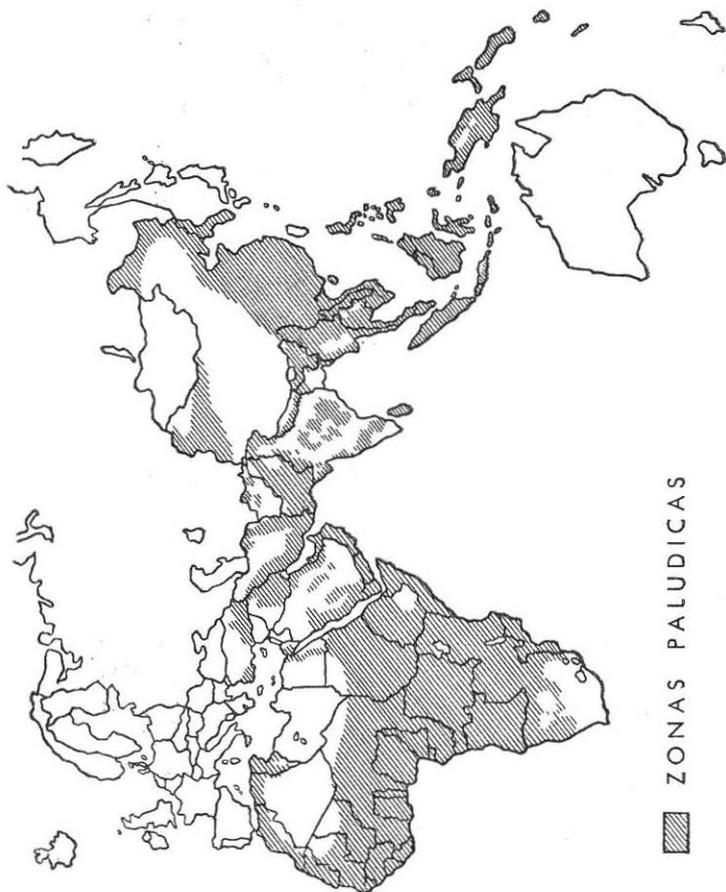
La aplicación de rigurosas medidas sanitarias, tanto de ámbito local como a nivel internacional, han

permitido al hombre elevar su nivel de vida, aumentar el rendimiento de su trabajo, prolongar la vida media e infinidad de bienes de inmediato disfrute, lo que permite considerar a la organización sanitaria como a uno de los primeros estamentos nacionales e incluso internacionales que mayores beneficios morales y económicos proporcionan a la sociedad y por ende, junto a la Educación y Ciencia, la que más alto rendimiento produce en su inversión presupuestaria.

El paludismo representa la situación endémica más extendida del globo; se calcula que existen unos 200 millones de palúdicos, y que mueren en la proporción de un 1 %, lo que representa la aterradora cifra de 2 millones de seres humanos que perecen víctimas de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud está desarrollando un vastísimo programa, tendente a eliminar el paludismo de todos los continentes, basándose preferentemente en medidas de saneamiento por la destrucción del mosquito vector; pero como muy oportunamente apuntó Candau (1958): «La resistencia a los insecticidas, cada vez más acentuada en los vectores del paludismo, da a los programas de erradicación un carácter de extrema urgencia; o se lleva a cabo la eliminación dentro de un plazo determinado o se abandona por completo la esperanza de conseguirlo; esa es la alternativa». Afortunadamente, los progresos científicos son sorprendentes y lo que ayer parecía imposible hoy es realidad, e incluso tal vez superada. Una nueva acción contra los vectores se apunta con ilimitadas miras; la lucha genética parece ser ya una realidad inminente, de tal forma que en junio de 1967 se reunieron en Washington (U. S. A.) un grupo de coordinación de la O. M. S. con el fin de revisar el estado



▨ ZONAS PALUDICAS



actual de tal sistema, sentar las bases de su nueva investigación y considerar las posibilidades de una futura aplicación. Abundando en lo que acabamos de decir, el Premio Nobel, Prof. **André M. Lwof**, durante el pasado mes de julio, con motivo de su asistencia en Ginebra a una reunión convocada por el Director General de la O.M.S., insistió en el hecho de que había que considerar el paludismo como la mayor epidemia en el globo, y que su erradicación total, tropezaba, de una parte, con el problema de que en primer lugar el empleo de medicamentos provoca una selección de familias de parásitos resistentes a dichos medicamentos, y, en segundo término, los insecticidas producen una selección de insectos resistentes a insecticidas; y de otra parte surge el inconveniente de que las presas, crean condiciones ecológicas totalmente nuevas, que favorecen el crecimiento de los mosquitos transmisores del paludismo. A todo esto, añade el Prof. **Lwof** los movimientos de población, como inconveniente en la lucha antipalúdica.

Son varios los éxitos alcanzados en nuestra Patria por enfermedades erradicadas, aplicando correctamente, los medios de saneamiento y profilaxis, pero sin duda, el que representa mayor logro y orgullo de nuestra política higiénica, quizá sea la erradicación del paludismo. La situación palúdica en España, tal como puede apreciarse en la estadística de 1918 del Ministerio de Fomento era:

1. **Andalucía occidental:** Sevilla, Cádiz, Córdoba y Huelva. Casos, 86.200. Defunciones, 585.
2. **Extremadura:** Badajoz y Cáceres. Casos, 73.000. Defunciones, 710.

3. **Levante:** Murcia, Alicante, Valencia y Castellón. Casos, 67.700. Defunciones, 191.
4. **Andalucía oriental:** Jaén, Málaga, Almería y Granada. Casos, 26.500. Defunciones, 253.
5. **León:** Salamanca, Zamora, Palencia, León y Santander. Casos, 12.590. Defunciones, 100.
6. **La Mancha:** Ciudad Real y Albacete. Casos, 11.500. Defunciones, 100.
7. **Castilla la Vieja:** Avila, Segovia, Valladolid, Burgos y Soria. Casos, 8.890. Defunciones, 44.
8. **Castilla la Nueva:** Madrid, Toledo, Guadalajara y Cuenca. Casos, 7.780. Defunciones, 74.
9. **Baleares:** Mallorca. Casos, 3.000. Defunciones, 20.
10. **Cataluña:** Tarragona, Barcelona, Gerona y Lérida. Casos, 1.890. Defunciones, 20.
11. **Asturias y Galicia:** Pontevedra, Orense y Oviedo. Casos, 1.120. Defunciones, 20.
12. **Navarra y provincias vascas:** Navarra. Casos, 450. Defunciones, 4.

Por Real Decreto de 23 de agosto de 1920, empieza en España de forma oficial la lucha antipalúdica, aunque debido a las distintas situaciones por las que atravesó nuestra Patria, no puede considerarse un plan decidido hasta terminada la guerra civil, marcando el año 1944, un hito importante en la lucha

antipalúdica, llegando por último, a 1959, fecha en la que el Gobierno, conjuntamente con la O. M. S., firmó un acuerdo, en virtud del cual se definían los objetivos del plan final de erradicación:

- «Acabar la erradicación del paludismo en las zonas indicadas del país, ahora en estado de consolidación o de mantenimiento por la aplicación de un programa de vigilancia epidemiológica activa.»
- «Mantener y confirmar los resultados obtenidos respecto a la erradicación del paludismo sobre el resto del territorio español. Para esto, las zonas antes palúdicas, donde ningún caso de paludismo autóctono fuera notificado después de tres años, esto a pesar de la suspensión de toda operación de pulverización, desde 2 a 4 años, sería objeto de una vigilancia pasiva realizada gracias a una perfecta colaboración de diferentes servicios sanitarios que asegurarían la notificación completa y detallada de todo caso eventual o sospechoso de paludismo.»

Se encargó al servicio nacional antipalúdico, dependiente de la Dirección General de Sanidad, para llevar a cabo el acuerdo; la perfecta realización y el preciso funcionamiento del engranaje sanitario condujeron a que **J. H. Pull**, funcionario de la O. M. S. para el paludismo, efectuara de septiembre a noviembre de 1963 una misión en España con objeto de completar la certificación de erradicación palúdica, lo que llevó finalmente a que la O. M. S. concediese a España en 1965, el correspondiente Certificado de erradicación del paludismo.

La acción que podemos ejercer directamente sobre el sujeto, para preservarlo y curarlo de la infección, debemos considerarla, en su sentido más amplio, bajo dos genuinos aspectos: Terapéutica propiamente dicha y profilaxis. Los grandes recursos que poseemos, tanto en una como en otra faceta, nos permiten, a su vez, diferenciar entre Terapéutica y Profilaxis Inmunológica y Terapéutica y Profilaxis Química; pero la amplitud del tema nos obliga a profundizar más en la ramificación sistemática, subdividiendo en Sueros y Vacunas en el primer caso, y en Quimiofármacos propiamente dichos y Antibióticos en el segundo.

TERAPEUTICA Y
PROFILAXIS INMUNOLOGICA

El enfrentamiento biológico entre los organismos infectantes y el sujeto infectado, desencadena una serie de complejas reacciones inherentes al mismo sustrato de la vida. La investigación moderna penetra lentamente en el íntimo reducto de la biología macromolecular, donde los complicados andamiajes que apuntalan las vitales estructuras orgánicas, marcan los oscuros límites de la Inmunología.

El especial estado de resistencia que el proceso inmunitario infunde, en algunos casos, al organismo víctima de la infección, se manifiesta en múltiples situaciones; determinadas especies y razas gozan de resistencia absoluta frente a ciertos microorganismos; otras, en cambio, se encuentran inermes ante la infección, lo que les convierte en sujetos especialmente receptivos al contagio. Las Leyes biológicas de la herencia nos permiten seguir, a través de generaciones, estos particulares estados del organismo y fijar las poblaciones resistentes, pero una nueva manifestación orgánica acrecenta la problemática inmunológica al adquirir los sujetos supervivientes de ciertas infecciones, dichos estados de resistencia. Una nueva dimensión se nos abre en la lucha contra la enfermedad; la Profilaxis y la Terapéutica Inmunológicas, en sus vastas posibilidades de aplicación activa y pasiva, son los recursos preventivos o curativos

que nos brinda la naturaleza y de las que el hombre puede disponer por medio de las Vacunas y los Sueros.

La ciencia inmunológica ha dado en llamar antígenos a aquellas sustancias o elementos que introducidos en el organismo animal, tienen la propiedad de provocar la producción de anticuerpos específicos. Los interrogantes que pesan sobre este amplio concepto no tienen respuesta completa en el conocimiento actual, si bien la fenomenología múltiple de las macromoléculas, nos permite buscar las partes antigénicas activas, considerando el tamaño molecular, las estereoestructuras, los radicales ácidos de su secuencia, las posiciones de grupos determinantes en el anillo aromático, etc.

Las estructuras moleculares resultantes de la introducción de un antígeno en el organismo animal, son los anticuerpos, constituidos por globulinas modificadas selectivamente, con el fin de interponerse al elemento extraño que supone el antígeno; estos anticuerpos se encuentran en la fracción gamma del suero y sus moléculas son de tamaño tal, que llegan al límite de la visibilidad por medio de la microscopía electrónica. Su especificidad e inaparente diferencia química con las globulinas normales, nos plantean los mismos interrogantes que presentan los antígenos.

Las variantes que observamos en las distintas razas humanas en relación a la resistencia contra la infección se explican por las diferencias que a su vez se ponen de manifiesto en el análisis fragmentario del suero; así, tal como indica **Zinsser**: «Los

indios americanos y los negros tienen una proporción de albúmina más baja, y más alta de beta- y gamma-globulinas que los sujetos de raza caucásica».

La inmunología presenta, frente a la infección, sus dos grandes recursos terapéuticos derivados de la acción inductora de los antígenos y de la neutralizante de los anticuerpos, de lo que resultan las inmunidades activa y pasiva respectivamente. La técnica farmacéutica pone a disposición del clínico, fármacos inmunológicos cada vez más específicos y purificados, de forma que los amplios problemas y grandes limitaciones que presentaba la aplicación práctica de la terapéutica inmunológica, preventiva y curativa, quedan reducidos a límites sin importancia estadística.

La acción curativa de los sueros presenta el inconveniente de la sensibilización que las proteínas heterólogas producen en el organismo objeto de su aplicación, pero las purificaciones y el empleo de sueros humanos han solventado fácilmente los graves inconvenientes que en otros tiempos presentaba la terapéutica serológica, aunque la escasa duración relativa del tiempo de inmunidad, limita esta terapéutica a ciertos tipos, medios y formas de aplicación clínica.

Los tratamientos inmunológicos, tanto preventivos como curativos, ya sea por aplicación de la inmunidad activa o pasiva, son factores primordiales en las campañas sanitarias preventivas insistentemente recomendadas por la organización supranacional que constituye el Organismo Mundial de la Salud. Nuestra legislación sanitaria, atenta siempre a todo medio que pueda reportar una salvaguarda de la sa-

lud pública, ha promulgado leyes, órdenes y decretos a tal respecto, entre los que pueden citarse el Real Decreto de 15 de enero de 1903, sobre la vacunación obligatoria contra la viruela, la Real Orden de 15 de julio de 1909, que exige el certificado de vacunación a todos los niños que asistan a las escuelas y a los estudiantes al matricularse en Institutos y Universidades, así como la Ley de Bases de Sanidad, de 25 de noviembre de 1944, que en su Base 4.^a entre otras disposiciones, hace obligatoria la vacunación contra la viruela y la difteria, reiterada en el capítulo 4.º del Reglamento de lucha contra las enfermedades infecciosas.

Los sueros empleados en terapéutica son los destinados a combatir bacterias o productos tóxicos segregados por ellas, algunos parásitos y ciertos venenos de animales. Los sueros más comúnmente empleados, podemos dividirlos en cinco grandes grupos:

- 1) antitóxicos
- 2) antibacterianos
- 3) antivirius
- 4) antivenenosos
- 5) inmunoglobulinas.

Entre los más destacados señalaremos:

- antitoxina diftérica
- antitoxina tetánica
- antitoxina bivalente contra la gangrega gaseosa
- antitoxina trivalente contra la gangrega gaseosa

- antitoxina pentavalente contra la gangrena gaseosa
- antitoxina estreptocócica escarlatínica
- antitoxina botulínica
- antitoxina estafilocócica.

En los procesos patógenos en los que están indicadas las inmunoglobulinas humanas, tomamos como más representativo el cuadro indicado por **Pedro Pons, Farreras y Foz**.

La Farmacopea Española, IX ed., define como Vacunas «al conjunto de preparaciones antigénicas destinadas a producir estados de inmunidad específica, fundamentalmente en el campo de las enfermedades infecciosas». Como se deduce de esta amplia definición de vacunas, que nos brinda nuestro Código oficial de medicamentos, podemos considerarlas en:

- vacunas por gérmenes vivos, muertos o atenuados
- vacunas por toxoides
- vacunas asociadas
- autovacunas.

La gran variedad de vacunas que la Industria Farmacéutica pone en el momento actual a disposición del clínico, lamentable e incomprensiblemente, no se encuentran consignadas en su totalidad en la Farmacopea Oficial Española, que data, en su novena edición, de 1954, por lo que es de desear que con carácter urgentísimo se actualicen y corrijan en este aspecto, y en otros que sería largo enumerar, todas

INDICACIONES EN LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

| Proceso | Indicaciones | Globulinas | |
|-------------------|---|--|-------------|
| | | No específica | Específica |
| SARAMPION | Profilaxis de la enfermedad. | 0,2-0,5 ml./Kg. según días transcurridos | — |
| | Prevención de las complicaciones. | Hasta 2 ml./Kg. | — |
| | Atenuación de las molestias de la vacuna viva. | 0,02 ml./Kg. | — |
| RUBEOLA | Profilaxis de la enfermedad (1-3 meses embarazo). | 2 ml./Kg. | 1-2 ml./Kg. |
| POLIOMIELITIS | Profilaxis de la enfermedad. | 0,3-0,5 ml./Kg. | — |
| HEPATITIS VIRICA: | | | |
| H. infecciosa | Profilaxis de la enfermedad. | 0,05-0,15 ml./Kg. | — |
| H. suérica | Profilaxis de la enfermedad. | 0,05-0,15 ml./Kg. Repetida cada cuatro semanas Poco eficaz | — |
| PAROTIDITIS | Prevención de las complicaciones. | — | 0,5 ml./Kg. |
| VARICELA | Profilaxis de las embarazadas. | 0,3-0,5 ml./Kg. | — |

INDICACIONES EN LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

| Proceso | Indicaciones | Globulinas | |
|----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| | | No específica | Específica |
| VIRUELA | Profilaxis de la enfermedad. | — | 0,3-0,5 ml./Kg. adultos 0,2-0,4 ml./Kg. niños |
| VACUNA (antivariólica) | Prevención de las complicaciones en casos especiales (eczematosos, embarazadas, niños con trastornos nerviosos). | | 0,3-0,5 ml./Kg. adultos 0,2-0,4 ml./Kg. niños |
| HERPE ZOSTER | Tratamiento. | 1-3 ml./Kg. | |
| TOS FERINA | Profilaxis de la enfermedad. Tratamiento. | 0,5 ml./Kg. 0,5 ml./Kg. | 0,2 ml./Kg. 0,2 ml./Kg. |
| TETANOS | Profilaxis. | — | 4 u. antitóxicas/Kg. 3.000-4.000 u. antitóxicas |
| HIPOGAMMA- GLOBULINEMIA | Tratamiento. Prevención de infecciones. En caso de infecciones agudas. | 0,5-1 ml./Kg. cada 3 o 4 semanas | En cada caso con- creto de exposición, la correspondiente. |

las omisiones que el vertiginoso avance de la ciencia farmacéutica ha provocado.

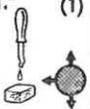
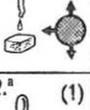
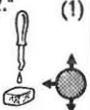
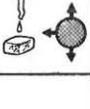
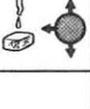
Creemos conveniente citar como clasificación más completa de vacunas, el cuadro que indican **Piedrola y Gómez Lus**.

Como muy representativo, tomamos del libro de **Piedrola, Pumarola y Bravo**, «Higiene, Medicina preventiva y social», el calendario de vacunaciones.

La poliomiелitis llegó a ser un verdadero problema sanitario internacional en la primera mitad del presente siglo. En una asamblea de la O. M. S., celebrada en 1954, se dijo que la transformación de la parálisis infantil, relativamente rara en el siglo XIX, en la «poliomiелitis epidémica» que hace estragos en casi todo el mundo, plantea en nuestros días, uno de los más angustiosos problemas sanitarios.

No existe un tratamiento específico de la enfermedad de Heine-Medin, llamada inadecuadamente poliomiелitis, pues sólo una pequeña parte de los infectados presentan el síndrome neurológico; la denominación de parálisis infantil tampoco nos parece afortunada, pues no es exclusiva de la infancia y cada día vemos más casos de ella en individuos adultos.

La poliomiелitis aparece de preferencia en verano y otoño, desarrollándose subclínicamente más del 90 % de los casos. De las infecciones que dan manifestación clínica evidente unas adoptan el cuadro de una simple gripe —formas abortivas aparalíticas—, otras, por fortuna las menos frecuentes, se manifiestan con un cuadro meníngeo en el que el líqui-

|  | EDAD | TRIPLE (D.T.T.) | POLIOMIELITIS (Vacuna Sabin) | VIRUELA | TETANOS | T. A. B. |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 3 MESES | 1. ^a  | 1. ^a  (1) | | | |
| | 4 MESES | 2. ^a  |  | | | |
|  | 5 MESES | 3. ^a  | 2. ^a  (1) | | | |
| | 6 MESES | |  | | | |
|  | 7 MESES | | | | | |
| | 8 MESES | | | | | |
|  | 9 MESES | | | 1. ^a  | | |
| | 14 MESES | | 3. ^a  (1) | | | |
|  | 18 MESES | 4. ^a  |  | | | |
| | 5 AÑOS | | | 2. ^a  | | |
|  | 6 AÑOS | | | | 5. ^a  | |
| | 17 AÑOS (Ingreso en la Universidad o Taller) | | | 3. ^a  | 6. ^a  | 1. ^a  |
|  | 21 AÑOS (Ingreso en el Ejército) | | | 4. ^a  | 7. ^a  | 2. ^a  |

(1) No debe darse en verano; si en estos meses termina el plazo, se retrasará al otoño.

Esquema guía del "Calendario de Vacunaciones" aconsejable en España

CLASIFICACION DE LAS VACUNAS

| | | |
|---|---|--|
| Obligatorias para toda la población española | } | Antidiftérica (desde 1943) Antivariólica (desde 1903) |
| Obligatorias por condiciones geográficas. Endemoepidémicas o accidentales | } | T.A.B. (Reglamento lucha contra enfermedades infecciosas. 1945) Antirrábica Antiamarillica Anticolérica Antipestosa |
| Recomendables sanitariamente | } | Antituberculosa Antipoliomielítica Antipertusis Antitetánica |
| Recomendables profesionalmente | } | Antitetánica (toreros, basureiros, jadineros, etc.) Anticarbuncosa (pastores, marifes, etc.) Antibrucelósica (cabreros, vaqueros, laboratoristas, etc.) Antileptospirósica (obreros de campos de arroz) Antituberculosa (enfermeras y médicos de Dispensarios y Sanatorios antituberculosos, etcétera) T.A.B. (manipulaciones de alimentos) |
| Poco empleadas en España por hallarse en fase experimental, ser de escasa eficacia o no constituir problema, etcétera | } | Antiexantemática Antiescarlatínosa Antigripal Antiadenovirus Antiparotídica Antitracomatosa Antihepatitis Antirubeólica Antiencefalítica Antisarampinosa Antitularémica |
| Serovacunación | } | Antitetánica Antidiftérica Antirrábica |

do cefalorraquídeo se presenta claro, y que es causa de parálisis típicas —forma paralítica clásica—.

El desarrollo del cuadro clínico no se ve modificado por antibióticos, sulfamidas ni sueros de convalecientes. Durante muchos años se tuvieron esperanzas profilácticas en el suero de convalecientes y en las gamma-globulinas específicas. En 1966 un Comité de Expertos de la O. M. S. sobre inmunoglobulinas humanas decía: «La existencia de vacunas antipoliomielíticas inocuas y eficaces hace innecesario el empleo de las inmunoglobulinas en la profilaxis de esta enfermedad».

Desde que en 1909 **Landsteiner** y **Poper** aislaron el virus de la poliomiелitis, diversos investigadores han intentado elaborar una vacuna eficaz para la profilaxis de la enfermedad. Las investigaciones se han dirigido hacia dos caminos fundamentales:

- 1) elaboración de vacunas con virus inactivados (tipo **Salk**),
- 2) elaboración de vacunas con virus vivos atenuados (tipo **Sabin**).

Un paso importante en el desarrollo de vacunas antipoliomielíticas fue dado por **Ender, Welier** y **Robins** (1949), al lograr la proliferación de virus poliomiелíticos en tejidos no nerviosos. Se cultivan los virus en células no nerviosas de diversa procedencia: células de primer pase (células de riñón de mono o amnióticas humanas) y células adaptadas (células HeLa de cáncer de cuello uterino, células KB de cáncer epidermoide de lengua).

La vacuna con virus inactivos se prepara cultivando cepas virulentas de los tres tipos. tipo I (cepas Brunhilda, Mahoney), tipo II (cepas Lansing, MEF-I), tipo III (cepas Leon, Sauvkett) en células de riñón de mono. Una vez obtenidos los cultivos se eliminan las células renales por filtración y se inactivan los virus sometiéndolos a la acción del formol al 1/4.000 y calor a 37° C durante doce días; con este procedimiento pierden su virulencia conservando su poder antigénico. La vacuna así obtenida se administra a animales de experimentación, comprobándose que resultan inocuas y que inducen en los animales inoculados a la formación de anticuerpos específicos frente a los tres tipos de virus poliomiélicos. Los animales así vacunados se convierten en refractarios a la infección.

Según Salk, la administración de tres dosis de 1 ml. de esta vacuna da lugar a la aparición de anticuerpos específicos frente a los tres tipos de virus en el suero del 95 % de los vacunados. La vacunación no interfiere con el establecimiento de infecciones subclínicas inmunizantes, ni con la aplicación de vacunas atenuadas.

Se administran tres dosis de 1 ml. por día, por vía subcutánea. Entre la primera y la segunda dosis se dejarán pasar de 3 a 5 semanas y entre la segunda y la tercera, unos seis meses. Al año se aconseja una nueva dosis de recuerdo y revacunaciones cada dos años. El mejor tiempo para iniciar la vacunación es a partir de los 2-3 meses de edad, período en que desaparecen de la sangre del niño los anticuerpos específicos que la madre le legó a través de la placenta.

La vacunación con virus inactivados tiene dos inconvenientes fundamentales. El primero es que al tener que ser administrada por vía parenteral y en intervalos de tiempo fijos, encarece el costo de las campañas de vacunación realizadas a grandes masas de población, por las necesidades de personal técnico adecuado que se requieren y el material sanitario que precisa (agujas de inyección, jeringuillas, esterilización del material, algodón, alcohol, etc.); por otra parte es elevado el número de vacunaciones incompletas que se registran por cuanto la vía parenteral incita a evitar la vacunación. El segundo y más importante inconveniente consiste en que al cabo de un año, la protección es deficiente, razón por la cual, pasado este período, se recomienda otra dosis de recuerdo y revacunaciones cada dos años, hasta la época de la primoinfección natural que en nuestro país, en la mayoría de la población ocurre antes de los cinco años.

Los primeros estudios para la obtención de vacunas con virus vivos atenuados se realizaron en 1950 por tres grupos de investigadores dirigidos por **Sabin**, **Cox** y **Koprowski**. La obtención de virus vivos atenuados se consigue por pases sucesivos de virus poliomiélicos en tejidos nerviosos de diversos animales de experimentación, en cultivos de células, y por último, en capas monomoleculares de células de riñón de mono. Así se obtienen virus que desprovistos de neurovirulencia, que tienen capacidad de reproducirse en la mucosa digestiva dando lugar a la aparición de anticuerpos específicos y proporcionando un elevado grado de inmunidad a los individuos así vacunados.

Esta vacuna se administra por vía oral. Los virus proliferan en la mucosa digestiva produciendo una infección intestinal subclínica que proporciona una inmunidad duradera. Después de los pases sucesivos por los medios de cultivo, los virus vivos están atenuados pero no inactivos, de suerte que experimentalmente se ha podido comprobar que la inoculación por vía intracerebral o intrarraquídea en el mono puede producir lesiones neurológicas. A pesar de los millones de vacunaciones efectuadas por vía oral con virus vivos atenuados, jamás se han descrito en el hombre lesiones neurológicas.

Como los virus vivos atenuados proliferan en la mucosa intestinal, impiden por fenómenos de interferencia, el desarrollo de otros virus poliomiélicos virulentos que pudieran llegar al tubo digestivo, rompiendo de esta manera la cadena epidemiológica y disminuyendo el riesgo de contagio, incluso para los individuos no vacunados.

Los virus atenuados que se multiplican en el tubo digestivo son eliminados por las heces, pudiendo contagiarse, y por lo tanto vacunarse, a otras personas en la llamada «vacunación natural en serie». En el verano son frecuentes diversos procesos intestinales debidos a enterovirus; por esto la vacuna oral con virus vivos atenuados se dará fuera de los períodos estivales, ya que de los fenómenos de interferencia inducidos por los enterovirus impedirían el desarrollo de los virus atenuados poliomiélicos. Otra circunstancia que impide que «prenda» la vacuna son los procesos diarreicos, ya que al estar aumentada la velocidad del tránsito intestinal, el contenido entérico es rápidamente eliminado sin dejar el intervalo de tiem-

po necesario para la proliferación del virus poliomié-
lítico.

La vacuna será monovalente cuando tenga en sus-
pensión un solo tipo de virus poliomié-
lítico, trivalen-
te si tiene en suspensión los tres tipos. En las últi-
mas campañas de vacunación en España, se ha em-
pleado la vacuna trivalente.

La vacuna con virus atenuados se administra por
vía oral (gotas, azucarillos, caramelos, etc.). Lo más
adecuado es administrar la vacuna por vía oral en
dos dosis separadas entre sí por un intervalo de
50-60 días.

La vacuna trivalente de virus vivos atenuados pro-
porciona una protección frente a los tres tipos de
virus, superior a un 95 % de los vacunados; la pro-
tección frente a dos tipos de virus es prácticamente
del 100 %.

La eficacia de la vacuna trivalente con virus ate-
nuados viene dada por el hecho de haberse reducido
en un 95 % los casos de poliomié-
litis neuroparalítica
en todos los países donde se han realizado campañas
de vacunación con este tipo de vacuna o fueron va-
cunados incompletamente. Los casos que ocurren en
niños vacunados casi nunca son graves.

Debe vacunarse fundamentalmente a los niños a
partir de los 3 ó 4 meses de edad; no obstante,
es aconsejable la vacunación de los adultos, pues
si bien la incidencia de la poliomié-
litis es menor, el
cuadro clínico y las secuelas registran carácter de
mayor gravedad.

El estudio de las cifras de morbilidad en España indicaban la existencia de una epidemia constante, interrumpida por brotes epidémicos cada año de mayor intensidad. La explosión epidemiológica acontece en verano y otoño.

La lucha contra la poliomielitis en España, se creó por Orden Ministerial de 4 de agosto de 1947. Dos años más tarde, se creó el patronato de Lucha contra la Invalidez, y en 1957 se establecieron las bases de la Lucha Antipoliomielítica.

Desde 1958, la Dirección General de Sanidad ha efectuado campañas limitadas de vacunación. En 1963 el Ministerio del Trabajo dispuso la vacunación voluntaria y gratuita para los niños dependientes del S. O. E. En 1963/64, la Dirección General de Sanidad ha realizado una Campaña Nacional de Vacunación Antipoliomielítica por vía oral con virus atenuados tipo **Sabin** para los niños comprendidos entre 2 meses y 7 años, que se ha desarrollado en dos fases. En la primera fase (noviembre-diciembre 1963) se administró vacuna monovalente con tipo I y en la segunda campaña (abril-mayo 1964), vacuna bivalente con los tipos II y III. Se vacunan 4.200.000 niños, que representa el 95 % del grupo de edad seleccionado. Los resultados de esta campaña, se reflejan claramente en las estadísticas efectuadas al respecto.

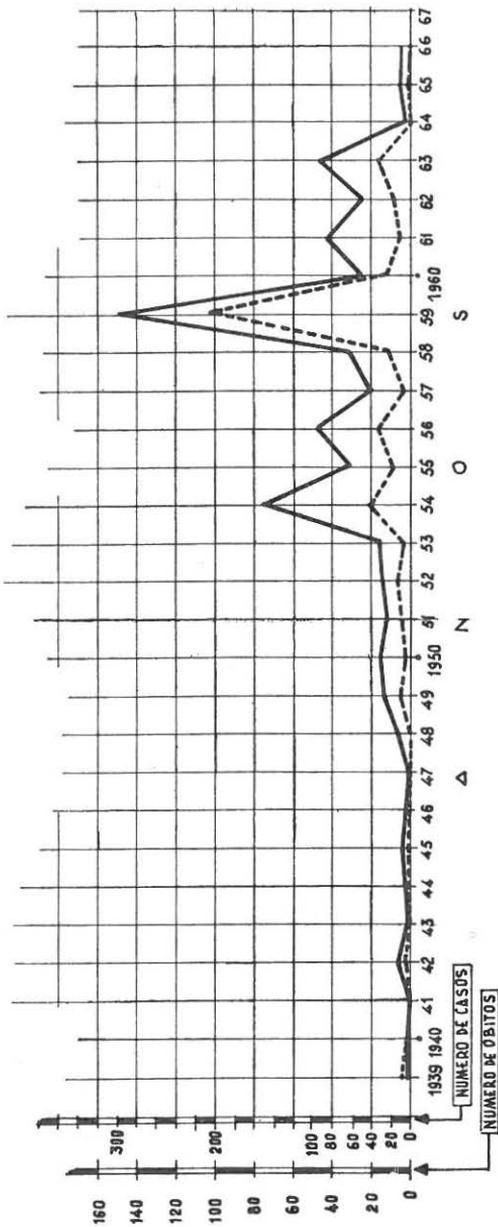
En el cuadro estadístico y gráfica correspondientes a la morbilidad y mortalidad de la afección en la ciudad de Barcelona, se refleja también claramente la caída de las correspondientes curvas por la aplicación de las campañas de vacunación citadas.

**RESUMEN DE LOS CASOS DENUNCIADOS
Y DEFUNCIONES DE POLIOMIELITIS**

| | Casos | Defunciones |
|------|--------------|--------------------|
| 1947 | 4 | 2 |
| 1948 | 15 | 0 |
| 1949 | 31 | 6 |
| 1950 | 32 | 3 |
| 1951 | 26 | 5 |
| 1952 | 28 | 8 |
| 1953 | 29 | 4 |
| 1954 | 152 | 21 |
| 1955 | 64 | 10 |
| 1956 | 92 | 17 |
| 1957 | 46 | 4 |
| 1958 | 65 | 12 |
| 1959 | 298 | 102 |
| 1960 | 52 | 13 |
| 1961 | 86 | 6 |
| 1962 | 57 | 9 |
| 1963 | 90 | 17 |
| 1964 | 6 | 0 |
| 1965 | 10 | 0 |
| 1966 | 10 | 0 |
| 1967 | 9 | 2 |
| | 69 | |

CASOS DE POLIOMIELITIS DECLARADOS EN ESPAÑA
EN LOS AÑOS QUE SE INDICAN (por grupos de cuatro semanas)

| SEMANAS | 1957-61 (media) | 1962 | | 1964 | 1965 |
|-------------------|--------------------|-------|-------|------|------|
| 1 a 4 | 67 | 147 | | 37 | 5 |
| 5 a 8 | 76 | 102 | | 37 | 3 |
| 9 a 12 | 85 | 87 | 78 | 26 | 9 |
| 13 a 16 | 102 | 92 | 92 | 23 | 8 |
| 17 a 20 | 105 | 125 | 175 | 15 | 3 |
| 21 a 24 | 144 | 138 | 160 | 14 | 3 |
| 25 a 28 | 176 | 150 | 186 | 12 | 5 |
| 29 a 32 | 171 | 142 | 215 | 2 | 7 |
| 33 a 36 | 192 | 210 | 191 | 7 | 1 |
| 37 a 40 | 193 | 203 | 226 | 6 | 1 |
| 41 a 44 | 186 | 248 | 237 | 11 | — |
| 45 a 48 | 123 | 142 | 160 | 5 | — |
| 49 a 52 | 91 | 87 | 94 | 8 | — |
| TOTALES | 1.711 | 1.853 | 1.959 | 193 | 45 |



AÑOS:

1939

1966

POLIOMIELITIS
(EN BARCELONA CIUDAD)

NÚMERO DE: { CASOS

ÓBITOS

AYUNTAMIENTO de BARCELONA
INSTITUTO MUNICIPAL DE HIGIENE
EPIDEMIOLOGÍA

TERAPEUTICA Y
PROFILAXIS QUIMICA

QUIMIOTERAPIA

Las sustancias químicas, que de una forma u otra actúan sobre los agentes causales de la infección e impiden su desarrollo o causan su muerte, directa o indirectamente, constituyen el vasto campo de la Quimioterapia.

No son muy amplios los conocimientos íntimos de los procesos de acción de un Quimiofármaco, aunque sí lo suficientes como para poder delimitar las bases, dentro de las cuales se desarrolla la actividad bacteriostática o bactericida, que la molécula terapéutica ejerce sobre el agente causal de la infección:

- un quimioterápico no puede producir su acción sin fijarse sobre el microorganismo, donde debe actuar de modo competitivo o antagónico en su metabolismo;
- ha de poseer una diferencia de acción entre los procesos bioquímicos del agente infectante y del sujeto infectado;
- su difusión en el organismo víctima de la invasión causante del proceso patógeno, debe ser de forma que alcance en el lugar de la infección, un nivel suficiente como para poder ejercer toda su acción terapéutica.

La moderna investigación bioquímica, que día a día nos pone de manifiesto los íntimos procesos naturales de la vida, viene a corroborar las clásicas y hasta ahora incommovibles bases de la Quimioterapia y permite afirmar, como dice Valdecasas, que «si de la acción de un fármaco no tenemos explicación bioquímica, es que no tenemos ninguna explicación».

La difusión de un quimioterápico en el organismo objeto de tratamiento, presenta una distribución irregular, que en los distintos órganos y tejidos alcanza diferentes niveles debido a acciones selectivas, barreras naturales, escasa irrigación sanguínea o respuestas orgánicas que acantonan el microorganismo, no pudiendo ejercer el fármaco su acción específica; tales limitaciones naturales nos enfrentan con uno de los problemas de la terapéutica química. Otro aspecto de los múltiples problemas que presenta el empleo de moléculas químicas, en su acción sobre las bacterias, hongos, virus, rickettsias, levaduras, espiroquetas y protozoos patógenos, es la acción interrelativa de sujeto infectado, agente infectante y fármaco administrado. El agente causal de la infección posee frecuentemente enzimas capaces de inactivar el fármaco o de originar mecanismos de resistencia, lo que crea una nueva dimensión de la problemática. Por último, el organismo infectado metaboliza al quimioterápico, con lo que tiende a inactivarlo y finalmente a su eliminación total.

La aplicación extensiva de la quimioterapia ha permitido, en poco más de treinta años, disminuir de forma espectacular los índices de mortalidad, hasta tal punto que hubiese sido imposible imaginar tales resultados. Ello se debe a la aplicación correcta de la terapéutica específica.

No sería honrado por mi parte hablar de quimioterapia, sin referirme a las sulfonamidas, aunque sólo sea en visión rápida y elemental, por el amplio conocimiento que sobre estos fundamentales fármacos posee mi Docto auditorio. La trascendencia que presentan frente a la infección estos productos terapéuticos, bien merece una corta reflexión sobre sus realidades curativas.

Del estudio de más de 3.000 derivados de la sulfonamida, se ha podido llegar al conocimiento teórico-experimental de los aspectos fundamentales de su base terapéutica, que tal como indica Marquina, son:

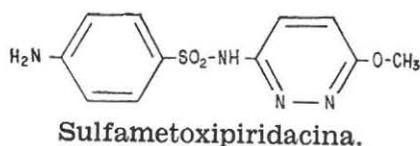
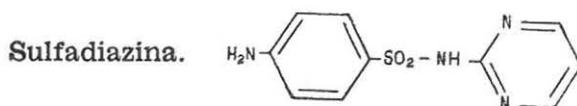
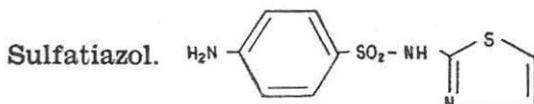
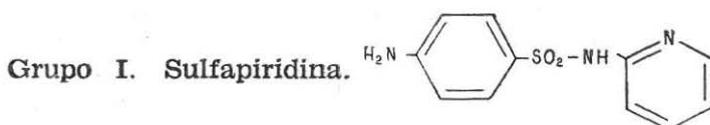
- para que exista acción antimicrobiana es necesaria la presencia de un radical sulfanílico, o sea un grupo —NH_2 y otro —SO_2 en posición para, no existiendo dicha actividad si se encuentran en otra posición relativa;
- los derivados que poseen en posición 4 el grupo —NH_2 sustituido por radicales susceptibles de transformarse en el organismo en —NH_2 , tales como —NO_2 , —N=N—R y —NH—CO—CH_3 conservan la actividad, pero son inactivos «in vitro»;
- si el —NH_2 en posición 4 está sustituido por radicales —OH , —CH_3 , SO_3H , —Cl , que no pueden transformarse en —NH_2 en el organismo, desaparece la actividad;
- la actividad viene disminuida o anulada por sustituciones en el núcleo;
- la sustitución del grupo amido en posición 1 por otros grupos, produce fluctuaciones en la actividad; si la sustitución es por anillos he-

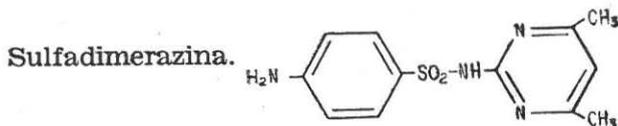
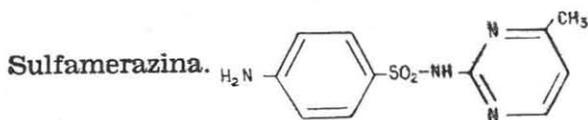
terocíclicos, la actividad viene aumentada a la vez que disminuye la toxicidad.

Según su modo de acción, podemos agrupar a las sulfonamidas en:

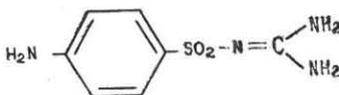
- I. — Sulfonamidas que actúan después de ser absorbidas.
- II. — Sulfonamidas que actúan en el tracto gastrointestinal.
- III. — Sulfonamidas de uso tópico.

Como algunas de las más representativas de cada grupo citaremos:

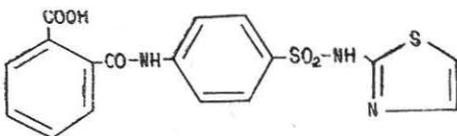




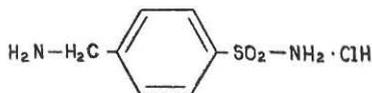
Grupo II.
Sulfaguanidina.



Ftalilsulfatiazol.



Grupo III. Clorhidrato de p-aminometil-benceno-sulfonamida.



Las especiales particularidades que presenta la meningitis cerebroespinal epidémica, causada por el meningococo, sitúan el planteo terapéutico de su epidemividad en un terreno preferentemente profiláctico, sobre los portadores sanos del meningococo —que acostumbran a ser muy abundantes—, en los cuales se encuentra acantonado el germen en la zona rino-faríngea, lo que favorece notablemente su transmisión, que es preferentemente hacia los niños, por su

escasa resistencia inmunológica y mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

El análisis de la cadena epidemiológica nos induce, pues, a considerar en primer término la acción sanitaria preventiva, concretamente en el fármaco de elección, que es la sulfametoxipiridazina, por su rápida absorción y lenta eliminación, lo que a dosis de 0,5 gr. diarios es suficiente para mantener un nivel sanguíneo de 10-15 mg/100 ml. El hecho de la poca permeabilidad que presenta la barrera hematoencefálica a la molécula de la 6-metoxi-sulfapiridazina, limita la extensión terapéutica de este principio activo, concretándola a su acción profiláctica y no curativa.

Piedrola Gil, en su trabajo sobre Quimioprofilaxis (Madrid, 1964), señala las condiciones que debe reunir la aplicación de un plan de tal tipo:

- 1) Que sea aceptable por las personas sometidas a la protección antibiótica y que resulte económico.
- 2) Que sea fácil la administración del medicamento y no produzca reacciones indeseables.
- 3) Que las dosis utilizadas impidan la colonización de los gérmenes y los destruyan rápidamente si las personas estuviesen ya infectadas.
- 4) Que los fármacos se administren sólo durante el tiempo que sea necesario.
- 5) Evitar la proliferación de cepas resistentes siguiendo una marcha racional y tratamientos antibióticos correctos, recomendando siempre

que se pueda, un segundo agente eficaz cuando se hace previsión a largo plazo y reservando el quimioterápico electivo para la terapéutica.

En Barcelona, **Bravo, Pumarola y Cartañá** han demostrado cumplidamente la eficacia del tratamiento quimioterápico frente a la meningitis por meningococo, con ocasión de la campaña realizada en la población durante la primavera de 1963, así como la realizada en el medio castrense de la IV Región Militar.

Antes de iniciarse la campaña de quimioprofilaxis con sulfametoxipiridazina a dosis de 0,5 gr/día durante dos días consecutivos, el número de portadores era del 23,3 % en los adultos y del 17,2 % en los niños. Al final del tratamiento, las cifras descendieron al 3,8 % en la población adulta y al 3,4 % en los niños.

También es muy demostrativo el estudio comparativo que recogemos de **Piedrola Gil** de los casos y defunciones por meningitis meningocócica habidos en Barcelona y Madrid, desde enero hasta junio de 1963. A pesar de que el brote epidémico se presentó con mayor gravedad, desde el primer momento, en Barcelona, la quimioprofilaxis yuguló el brote antes que en Madrid.

Es interesante destacar también que en junio de 1963 apareció con motivo de la incorporación de las Milicias Universitarias al campamento de Castillejos, un caso de meningitis. Se diagnosticó inmediatamente, y aún siendo día festivo se comenzó la cam-

CASOS Y DEFUNCIONES POR MENINGITIS CEREBRO-ESPINAL EPIDEMICA HABIDOS EN MADRID Y BARCELONA DURANTE LAS 26 PRIMERAS SEMANAS DE LOS AÑOS 1962 Y 1963

| Semana | M A D R I D | | | | B A R C E L O N A | | | |
|----------------------------|-------------|----|------|----|-------------------|---|------|----|
| | 1962 | | 1963 | | 1962 | | 1963 | |
| | C | D | C | D | C | D | C | D |
| 1. ^a | 1 | | 1 | | 1 | | | |
| 2. ^a | 2 | 1 | 5 | 1 | | | | |
| 3. ^a | 2 | 1 | 2 | | | | | |
| 4. ^a | 1 | 1 | 7 | 1 | | | 2 | |
| 5. ^a | 4 | | 1 | | 1 | 1 | 2 | |
| 6. ^a | 1 | | 8 | 1 | | | 1 | |
| 7. ^a | 1 | | 5 | | 1 | | | |
| 8. ^a | 2 | | 5 | | | 2 | 2 | |
| 9. ^a | 3 | | 3 | | | | | |
| 10. ^a | 2 | 1 | | 1 | | | 23 | 2 |
| 11. ^a | 4 | 1 | 8 | | | | 23 | 3 |
| 12. ^a | | | 11 | 1 | | | 10 | 3 |
| 13. ^a | 5 | | 19 | | | | 36 | 3 |
| 14. ^a | 2 | | 17 | 1 | | | 20 | 5 |
| 15. ^a | 3 | | 9 | | | | 23 | 4 |
| 16. ^a | 5 | | 22 | 4 | 1 | | 15 | 1 |
| 17. ^a | 5 | 1 | 13 | | | | 21 | 3 |
| 18. ^a | 4 | | 19 | | | | 9 | 1 |
| 19. ^a | 4 | | 11 | | | | 11 | 4 |
| 20. ^a | 5 | | 12 | | | | 8 | 2 |
| 21. ^a | 5 | | 16 | 1 | | | 9 | 3 |
| 22. ^a | 1 | 1 | 5 | | | | 5 | |
| 23. ^a | 4 | | 22 | 1 | 1 | 1 | 7 | 1 |
| 24. ^a | 3 | 1 | 17 | 1 | | | 5 | |
| 25. ^a | 6 | 3 | 10 | | | | 3 | 1 |
| 26. ^a | 2 | 2 | 4 | | | | 4 | 1 |
| Total casos . | 77 | 13 | 252 | 13 | 5 | 4 | 239 | 37 |

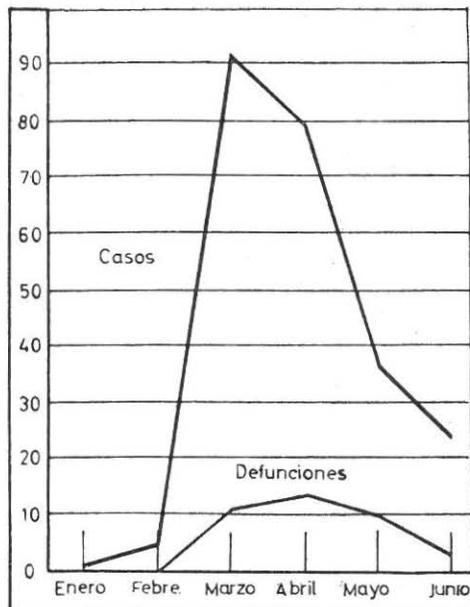
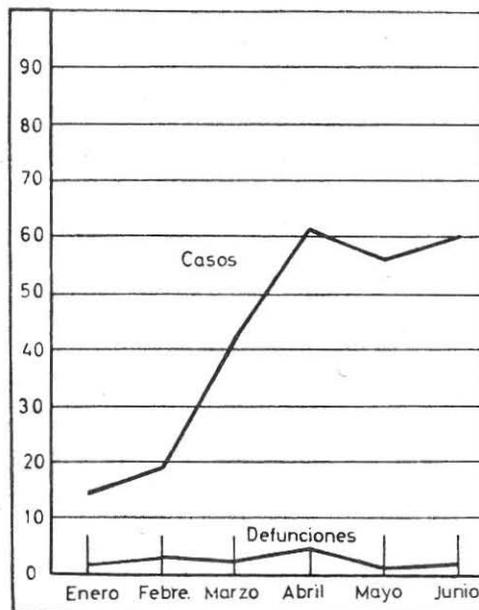
CASOS Y DEFUNCIONES DE "MENINGITIS CEREBROESPINAL" DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL AÑO 1963 EN

MADRID (Sin Quimioprofilaxis)

y en

BARCELONA (Con Quimioprofilaxis)

83



paña quimioprofiláctica de los efectivos, no apareciendo nuevos casos.

La estadística castrense de la IV Región Militar, donde se realizó la campaña quimioprofiláctica, señala, de enero a junio de 1963, sólo dos casos de meningitis, a pesar del brote epidémico que sufría la población civil. Sin quimioprofilaxis en los efectivos castrenses de la I Región Militar, hubo 22 casos, y 16 en la II.

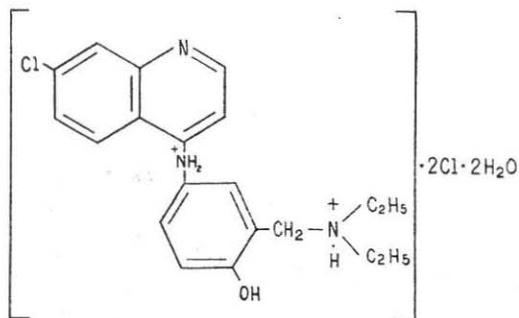
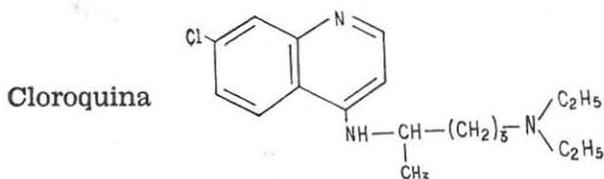
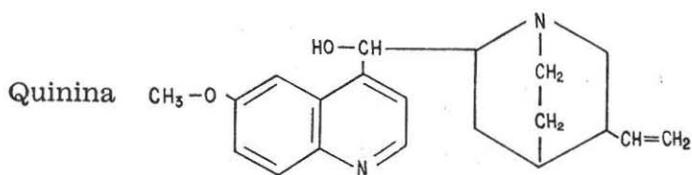
Estos ejemplos demuestran el extraordinario valor de la quimioprofilaxis en la meningitis cerebrospinal epidémica, concretamente por la acción de la sulfametoxipiridazina, lo que permite reservar como quimioterápico electivo en la terapéutica curativa a la penicilina; ello nos lleva a considerar, por tanto, que la diferenciación de tratamiento entre profilaxis y terapéutica curativa es cualitativa y no cuantitativa.

Durante siglos, el único tratamiento del paludismo lo constituía la corteza de quina, hasta que el aislamiento de su alcaloide, la quinina, representó el quimioterápico más generalizado en la terapéutica antipalúdica. Posteriormente, nuevos conceptos han introducido nuevos fármacos, que, según los especialistas, pueden clasificarse, según su forma de actuación, en:

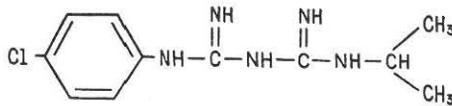
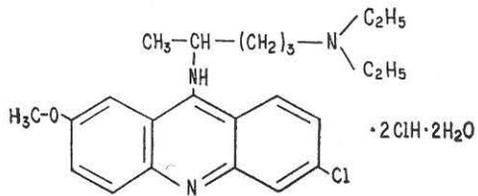
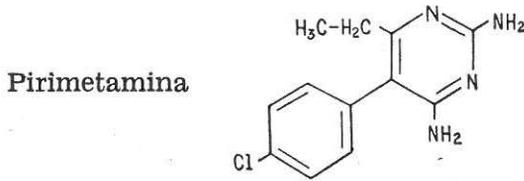
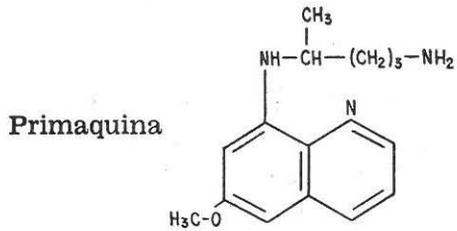
- 1) Supresores que inhiben la etapa exoeritrocítica.
- 2) Activos en las crisis manifiestas.
- 3) Fármacos con posibilidad de curación radical.

4) Inhibidores en las fases de desarrollo o resistencia.

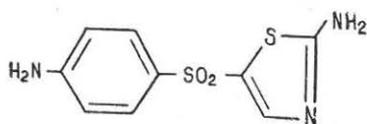
Así, podemos citar la cloroquina, el clorhidrato de amodiaquina, las 8-aminoquinolinas, la primaquina, la pirimetamina, el clorhidrato de quinacrina y la cloroguanidina, entre otras.



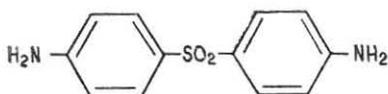
Clorhidrato de amodiaquina



El clásico y discutido tratamiento de la lepra por medio del aceite de Chaulmoogra (aceite de hidnocarpio), generalmente aplicado por inyección intramuscular, encuentra frente a los indiscutibles resultados obtenidos por los 4, 4-diaminodifenilsulfona y 2-amino-5-sulfaniltiazol:



2-amino-5-sulfanililtiazol



4,4'-diaminodifenilsulfona

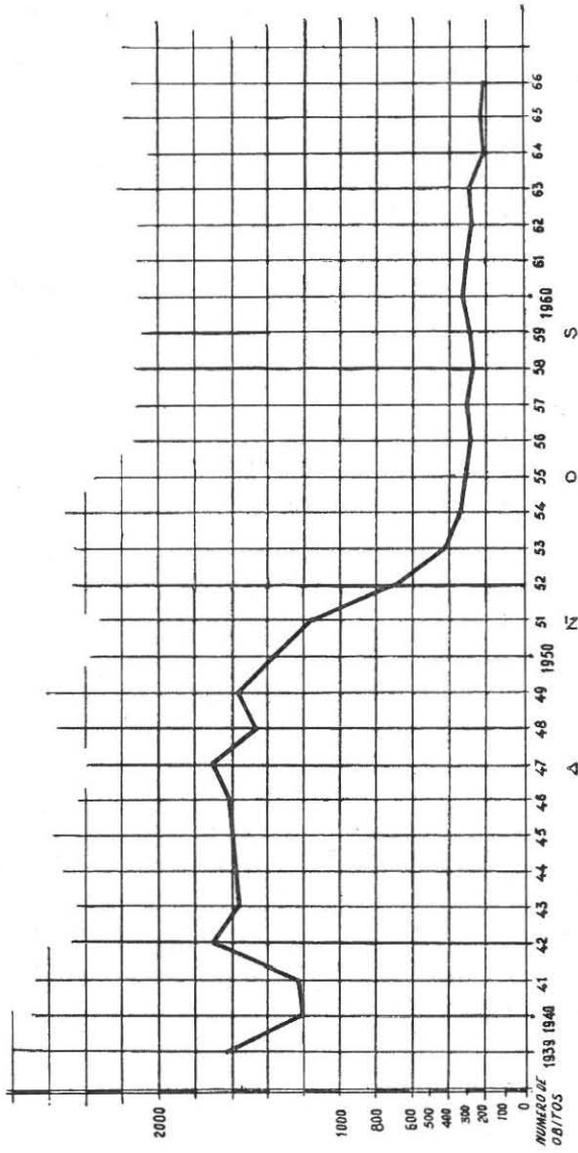
que sitúa a las sulfonas en el primer plano del tratamiento de elección contra dicha enfermedad. Según el informe de **Fite y Gemar**, los resultados son absolutos en la prevención o curación de las infecciones secundarias de los leprosos, especialmente del aparato respiratorio y de las extremidades, existiendo una eliminación de las reacciones frecuentemente graves que se asocian en la agudización de la enfermedad, y protegiendo, asimismo, de la aparición de nuevas lesiones.

Los espectaculares resultados obtenidos por la aplicación combinada de la moderna terapéutica, tienen en la endemia tuberculosa a uno de sus más claros exponentes en la acción decisiva que representan contra la enfermedad. La quimioterapia, en su sentido estricto, y la antibioterapia, asociadas a las rigurosas campañas profilácticas de vacunación, han ocasionado a la tuberculosis mundial la gran rotura del equilibrio morbilidad-mortalidad, cayendo rotundamente sus tasas, aunque los niveles residuales que podemos considerar relativamente por comparación a los de los años 1920, nos plantean en la actualidad

una nueva problemática de la epidemiología tuberculosa.

En el año 1948, la Organización Mundial de la Salud consideró en un pleno de su asamblea, que la lucha antituberculosa fuera uno de los programas, que con urgente prioridad se planease y llevase a la práctica, por ser la tuberculosis una de las enfermedades más extendidas y de mayor tasa de mortalidad. Pese a haber disminuido en los países industrializados un 10 % en cada año durante los 10 últimos años, la tuberculosis sigue siendo tema de fundamental preocupación en los países desarrollados, lo que ha obligado a replantear el problema por el Comité de expertos de la O. M. S., indicando que: «Los medios específicos de que se dispone hoy día para prevenir y curar la tuberculosis, permiten plantear y ejecutar programas antituberculosos eficaces en todo tipo de circunstancias epidemiológicas y sociales; la relativa lentitud con que el problema de la tuberculosis se resuelve en numerosos países, parece estar en razón inversa de los recursos empleados en la lucha contra la enfermedad, e incluso en algunos de los países más adelantados, se han registrado recientemente aumentos locales de la incidencia de la tuberculosis; esos fracasos se deben principalmente a un establecimiento defectuoso del orden de prioridades al establecer el programa de lucha; a la falta de servicios nacionales de planificación, coordinación y evolución y a la resistencia de adoptar las técnicas tradicionales a las exigencias de los nuevos conocimientos».

Las estadísticas correspondientes a la ciudad de Barcelona, nos reflejan claramente los resultados obtenidos por la aplicación taxativa de las medidas terapéuticas profilácticas y curativas.



AÑO: 1939
1966

MODELIADO POR
TUBERCULOSIS (en BARCELONA CIUDAD)

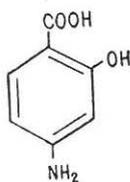
NUM. DE OBITOS

AYUNTAMIENTO DE BARCELONA
INSTITUTO MUNICIPAL DE HIGIENE
EPIDEMIOLOGIA

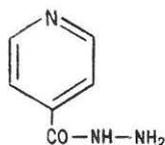
**RESUMEN DE LA MORTALIDAD
POR TUBERCULOSIS EN LOS AÑOS 1939 A 1967**

| Año | Mortalidad | Año | Mortalidad |
|------|------------|------|------------|
| 1939 | 1.618 | 1954 | 356 |
| 1940 | 1.202 | 1955 | 323 |
| 1941 | 1.234 | 1956 | 258 |
| 1942 | 1.703 | 1957 | 313 |
| 1943 | 1.576 | 1958 | 278 |
| 1944 | 1.584 | 1959 | 298 |
| 1945 | 1.600 | 1960 | 330 |
| 1946 | 1.623 | 1961 | 317 |
| 1947 | 1.708 | 1962 | 281 |
| 1948 | 1.471 | 1963 | 293 |
| 1949 | 1.566 | 1964 | 208 |
| 1950 | 1.368 | 1965 | 238 |
| 1951 | 1.175 | 1966 | 216 |
| 1952 | 705 | 1967 | 175 |
| 1953 | 435 | | |

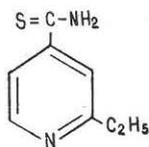
El arsenal terapéutico de que dispone el clínico en la prevención y cura de la tuberculosis, tal como hemos dicho anteriormente, representa uno de los mayores éxitos de la terapéutica combinada, con la particularidad de que, al usar combinaciones de medicamentos, se evita la formación de cepas resistentes. Entre los fundamentales fármacos que afortunadamente poseemos en la actualidad, cabe hacer mención del ácido p-aminosalicílico, de la isoniazida —cuya actividad sobre el bacilo tuberculoso es extraordinaria—, y por último de la etionamida y la piracinamida, todos principios activos de genuino origen sintético.



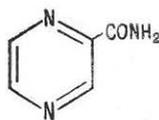
Ac. p-aminosalicílico



Isoniazida



Etioniamida



Piracinamida

En el ámbito de la aplicación antibiótica contra el bacilo de Koch, la estreptomina ha representado casi su único logro.

El primer comité mixto O.M.S. - U.N.I.C.E.F., de política sanitaria, celebrado en 1948, recomendó a la O. M. S. que continuara con los programas internacionales de vacunación con B. C. G., por lo que este programa de vacunación patrocinado por el máximo organismo internacional de competencia sanitaria, ha alcanzado la cifra de 170 millones de vacunaciones, habiéndose podido determinar que el grado de protección puede llegar al 80 %, manteniendo su inmunidad durante 10 años, con lo que el valor de la vacunación con B. C. G. ha quedado rotundamente demostrado.

ANTIBIOTERAPIA

La agrupación genérica de sustancias producidas por microorganismos, con capacidad para destruir o inhibir el crecimiento de ciertas floras patógenas, representa una importantísima parte de la Quimioterapia, con tal personalidad y concepción biológica en el origen, que nos ha inducido a considerar a los Antibióticos como grupo aparte, aunque actualmente algunos de ellos, ya sea parcial o totalmente, se elaboran por síntesis industrial.

El número de sustancias que presentan una acción bacteriostática o bastericida, aisladas a partir de microorganismos, es, en el momento actual, de varios centenares. Desde la Penicilina, obtenida de cepas de *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum*, la importancia antibiótica de los organismos inferiores (bacterias, hongos, algas, etc.), está centrada en los Actinomicetos, especialmente en el género *Streptomyces*, de donde se aíslan la mayoría de antibióticos de gran importancia clínica, como son: Estreptomicina (1944), Cloranfenicol (1947), Clorotetraciclina (1948), Neomicina (1949), Oxitetraciclina (1950), Eritromicina (1952), Carbamicina (1952), Tetraciclina (1953), etc. Algunos vegetales superiores también presentan ciertas particularidades de gran interés an-

tibiótico, por lo que un aspecto de la investigación se dirige por este camino.

La gran cantidad de sustancias antibióticas aisladas se reduce considerablemente, cuando las analizamos bajo las premisas postuladas por **Walter y Heilmeyer**, que indican las condiciones óptimas que debe reunir un antibiótico:

- Elevada actividad bacteriostática o bactericida experimental, tanto «in vitro» como «in vivo».
- Obtención de concentraciones terapéuticas constantes en suero, gracias a una rápida absorción y a una eliminación relativamente lenta, así como fácil difusibilidad a través de los tejidos y humores del organismo, con el fin de que el fármaco pueda llegar a nivel de los focos infecciosos.
- Toxicidad mínima para el organismo humano, es decir, acción letal muy selectiva sobre los agentes patógenos. A veces la toxicidad disminuye considerablemente cuando se consigue trabajar con productos de máxima pureza, es decir, que en ocasiones la acción secundaria puede ser debida a impurezas acompañantes.
- Imposibilidad de inactivación del antibiótico por la presencia de albúminas u otro material orgánico, así como por los sistemas enzimáticos o las condiciones físico-químicas reinantes en el interior del organismo.
- Mínimas probabilidades de formación de cepas resistentes por parte del germen o gérmenes, frente a los que muestra su actividad.

Los antibióticos que satisfacen plenamente los postulados enunciados no se encuentran aún en el arsenal terapéutico de que dispone el clínico en el tratamiento de la infección, pero con limitaciones más o menos amplias, consentidas por su interés clínico, nos vemos precisados a admitir el uso de unos 75.

La acción que presentan los antibióticos, clasificada como bactericida o bacteriostática, es una denominación cualitativa demasiado amplia para que sa-

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| Antibióticos bactericidas | } | Penicilinas Cefalosporina Penimepiciclina Vancomicina Cicloserina Estreptomycinas Neomicina Kanamicina |
| Antibióticos bacteriostáticos | } | Cloranfenicol Tetraciclinas Eritromicina Novobiocina |

tisfaga al espíritu detallista del momento actual; por ello, la investigación moderna, que ha alcanzado ya el nivel molecular de la vida, busca en este prometedo campo, por medio de la nueva ciencia, que según **Holland** y colaboradores ha dado en llamarse **Farmacología molecular**, la explicación última del porqué actúan los antibióticos y a qué es debida esta acción selectiva en los grandes y clásicos grupos en que la clasificación tintórea ha dividido a la flora bacteriana.

La primera consecuencia deducida de los estudios realizados a nivel molecular, que sobre la amplitud del espectro antibacteriano presenta un antibiótico, es, sin lugar a dudas, que dicho espectro está en función directa de la mayor acción bloqueante de las reacciones bioquímicas que tienen lugar en los distintos niveles de la célula bacteriana, de lo que resulta la más lógica de las clasificaciones de antibióticos, propuesta hasta ahora, la debida a la zona de blanqueo molecular: pared celular, membrana protoplasmática y citoplasma.

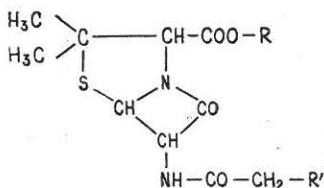
| | |
|---|--|
| Antibióticos que actúan sobre la pared celular | { Penicilinas Cefalosporina Bacitracina Vancomicina Cicloserina Neomicina Kanamicina |
| Antibióticos que actúan sobre la membrana celular | { Polimixinas Novobiocina |
| Antibióticos que actúan sobre el protoplasma celular | { Estreptomina Eritromicina Tetraciclinas Cloranfenicol |

Antibióticos que actúan sobre la pared celular

Sólo las células bacterianas presentan la supernumeraria estructura anatómica de la pared celular, la cual está constituida por un fino entramado de mucopolisacáridos, entre los cuales se engarzan moléculas proteicas, integrando un polímero mucopeptídico.

co. La constitución molecular de la pared celular de los gérmenes Gram negativos es de mayor variedad y complejidad de monómeros elementales que los Gram positivos, cuya composición cualitativa monomérica es más sencilla. En esta diferencia estructural entre los Gram positivos y los Gram negativos se justifica la diferencia selectiva del espectro antibacteriano que presentan los antibióticos y sus aparentes contradicciones.

Penicilinas: $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, $-R$, $-R'$; P. mol. = 330-410.

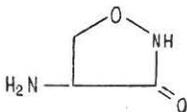


Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular por bloqueo del ácido n-acetil-murámico-pirofosfato de uridina.

Bacitracina: $C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$ (?) ; P. mol. = 1.411.

Antibiótico de estructura polipeptídica. Su espectro antibacteriano es igual al de la penicilina; por ello, aunque se desconoce su acción bloqueante específica, es de suponer que su mecanismo bioquímico será análogo al de ella.

Cicloserina: $C_3H_6N_2O_2$; P. mol. = 102.

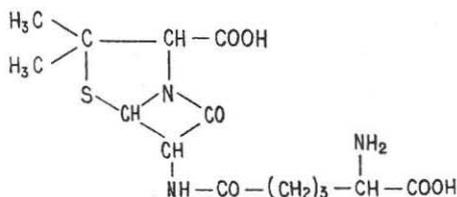


Su relativa simplicidad en el mecanismo bloqueante ha permitido estudiar su proceso con todo detalle, con lo que ha podido determinarse con precisión que el punto activo de bloqueo está en la D-alanina.

Vancomicina: P. mol. aprox. = 3.300.

Su acción es inhibitoria de la síntesis bacteriana del RNA.

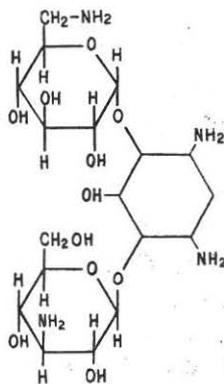
Cefalosporina: $C_{14}H_{21}N_3O_6S$; P. mol. = 351.



Reduce la biosíntesis de los mucopolisacáridos de forma parecida a la penicilina, lo que induce a suponer que el grupo funcional de acción común es el -lactámico.

Neomicina y Kanamicina:

Neomicina: $C_{29}H_{58}N_8O_{16}$
P. mol. = 774.

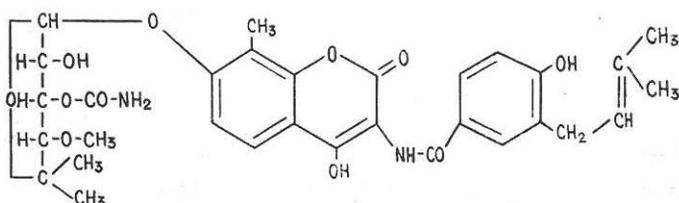


Kanamicina: $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$
P. mol. = 484.

Se desconoce totalmente su mecanismo íntimo de acción.

Antibióticos que actúan sobre la membrana celular

La barrera de acción selectiva que representa la permeabilidad de la membrana celular, constituye un elemento vital en el mantenimiento del equilibrio orgánico del metabolismo bacteriano y su medio ambiente; por ello la acción molecular que destruye este equilibrio selectivo, ocasionará la muerte de la bacteria. Tal es la acción de los antibióticos de este grupo, al que pertenecen la Novobiocina y las Polimixinas.

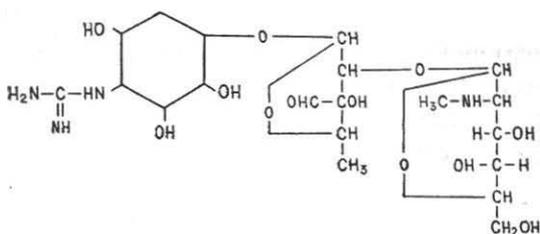


Novobiocina: $C_{31}H_{36}N_2O_{11}$; P. mol. = 612.

Polimixinas: Estructura polipeptídica.

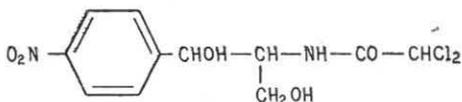
Antibióticos que actúan sobre el protoplasma celular, alterando la síntesis de proteínas

Los antibióticos incluidos en este grupo ejercen su acción sobre los ribosomas, verdaderos puntos neurálgicos de la síntesis proteica, desarticulando el preciso ordenamiento de la polimerización de aminoácidos, lo que lleva a una desorganización de la biosíntesis proteica, de tal forma que la inactiva o provoca la formación de proteínas anómalas, que determinan por último la muerte de la bacteria.



Estreptomicina: $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$; P. mol. = 581.

Inhibe la síntesis proteica e induce a un aumento de la permeabilidad de la membrana citoplasmática.

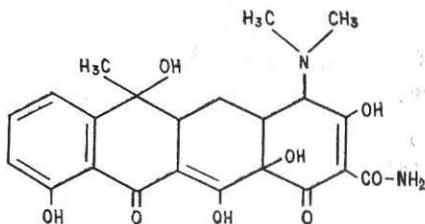


Cloranfenicol: $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_3$; P. mol. = 323.

Tetracilinas:

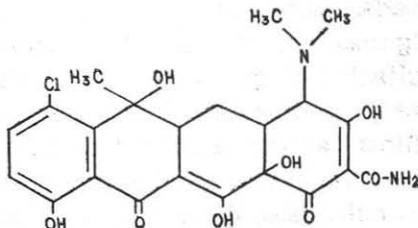
Tetraciclina

$C_{22}H_{24}N_2O_8$
P. mol. = 444

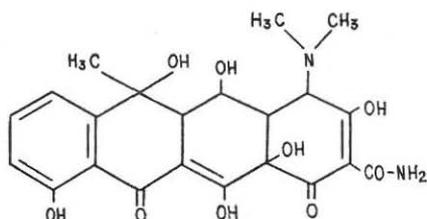


Clorotetraciclina
(= aureomicina)

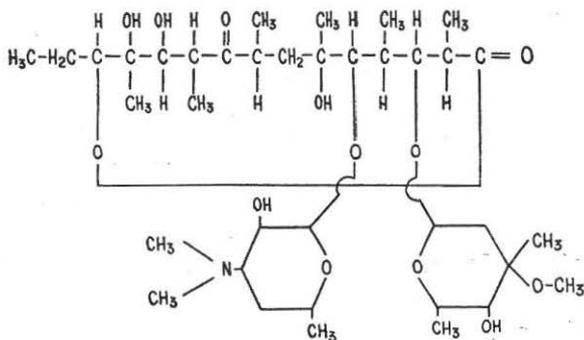
$C_{22}H_{23}ClN_2O_8$
P. mol. = 479



Oxitetraciclina
 = terramicina)
 $C_{22}H_{24}N_2O_9$
 P. mol. = 496



Eritromicina: $C_{37}H_{67}NO_{13}$; P. mol. = 734.



Representan claramente a esta forma de ejercer la acción antibiótica sobre la inhibición de la síntesis proteica.

La antibioterapia ha representado uno de los logros más espectaculares en la pugna contra la infección, como puede observarse en estadísticas realizadas sobre la disminución de la mortalidad en algunas enfermedades infecciosas. No es sólo el facultativo el que ve en los antibióticos un esperanzador y efectivo medio terapéutico, sino que su maravillosa acción ha trascendido a todas las esferas humanas y hoy en día, hasta en los más bajos estratos culturales de la sociedad, se busca, peligrosamen-

te por su incontrol ignorante, la solución a los males con la autoadministración insensata de un antibiótico.

Pocas son las enfermedades infecciosas que permanecen irreductibles frente a la eficaz acción de los antibióticos, por lo que sería ardua e imposible en este aspecto, referirnos a cada una de ellas dedicándoles el mínimo de atención que su importancia requiere; por ello, creemos más apropiado concretarnos sólo en una de las que han representado para nuestra ciudad de Barcelona un motivo de continua preocupación por los frecuentes y graves brotes epidémicos que han mantenido un estado endémico; nos referimos a la fiebre tifoidea. Nuestra intención al exponer de forma estadística las cifras resultantes, es manifestar comparativamente el logro que ha supuesto la introducción del cloranfenicol en el tifus abdominal. Una parte de las estadísticas del Instituto Municipal de Higiene, correspondiente a 56 años, que a nuestro juicio constituyen la época más representativa de la curva endémica, refleja con una claridad meridiana cómo la mortalidad decrece espectacularmente con la introducción del cloranfenicol. En el caso de la morbilidad, hemos de considerar primordialmente, la enérgica acción que los Organismos Sanitarios estatales, paraestatales y privados, han ejercido con la aplicación de las medidas profilácticas y de saneamiento, puestas en práctica con riguroso cumplimiento desde tiempos anteriores a la introducción del cloranfenicol.

| Enfermedad | 1945 | | 1946 | | | 1947 | | | 1948 | | | 1952 | | |
|------------|------|------|--|---|------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1943 | 1944 | Introducción de la penicilina en los hospitales. | Venta libre de penicilina e introducción de estreptomina en los hospitales. | Venta libre de estreptomina. | Venta libre de estreptomina. | Introducción del primer antibiótico de amplio espectro. | Introducción de la isoniacida. | 1949 | 1950 | 1951 | 1953 | 1954 | 1955 |

102

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Neumonía | 41,6 | 41,2 | 37,2 | 32,4 | 32,0 | 29,8 | 26,9 | 26,9 | 26,9 | 26,1 | 27,0 | 23,8 | 25,8 |
| Tuberculosis | 40,8 | 39,6 | 38,3 | 34,9 | 32,1 | 28,8 | 26,3 | 22,5 | 20,1 | 15,8 | 12,3 | 10,2 | 9,5 |
| Gripe | 16,1 | 16,4 | 9,6 | 7,9 | 6,7 | 4,3 | 3,1 | 4,4 | 4,5 | 3,6 | 6,0 | 1,7 | 1,7 |
| Sífilis | 9,0 | 8,4 | 7,9 | 6,9 | 6,6 | 5,9 | 5,8 | 5,0 | 4,1 | 3,7 | 3,3 | 3,0 | 2,3 |
| Apendicitis | 5,6 | 5,4 | 4,6 | 3,5 | 3,1 | 2,6 | 2,5 | 2,0 | 1,9 | 1,7 | 1,5 | 1,4 | 1,4 |
| Fiebre reumática | 3,0 | 3,0 | 2,7 | 2,1 | 1,9 | 1,7 | 1,5 | 1,3 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 0,8 | 0,7 |

Tasa por 100.000

| Año | Población | Morbilidad | Mortalidad |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 1901 | 542.144 | 200 | 62 |
| 1902 | 546.982 | 184 | 62 |
| 1908 | 551.463 | 227 | 61 |
| 1904 | 556.787 | 206 | 68 |
| 1905 | 561.755 | 166 | 49 |
| 1906 | 566.768 | 190 | 57 |
| 1907 | 571.826 | 253 | 80 |
| 1908 | 576.729 | 286 | 94 |
| 1909 | 581.876 | 288 | 72 |
| 1910 | 587.411 | 245 | 61 |
| 1911 | 592.476 | 234 | 72 |
| 1912 | 599.113 | 250 | 62 |
| 1913 | 606.421 | 217 | 68 |
| 1914 | 607.170 | 1.500 | 321 |
| 1915 | 619.083 | 187 | 62 |
| 1916 | 623.524 | 181 | 59 |
| 1917 | 628.144 | 237 | 78 |
| 1918 | 640.769 | 257 | 80 |
| 1919 | 663.387 | 151 | 45 |
| 1920 | 710.335 | 160 | 39 |
| 1921 | 723.375 | 126 | 37 |
| 1922 | 726.080 | 149 | 44 |
| 1923 | 727.204 | 159 | 52 |
| 1924 | 812.787 | 133 | 44 |

Tasa por 100.000

| Año | Población | Morbilidad | Mortalidad |
|------|-----------|------------|------------|
| 1925 | 817.859 | 77 | 24 |
| 1926 | 823.568 | 78 | 27 |
| 1927 | 832.729 | 84 | 22 |
| 1928 | 840.931 | 60 | 25 |
| 1929 | 881.275 | 45 | 19 |
| 1930 | 1.005.565 | 37 | 18 |
| 1931 | 1.007.820 | 47 | 23 |
| 1932 | 1.014.566 | 49 | 23 |
| 1933 | 1.023.625 | 42 | 16 |
| 1934 | 1.036.841 | 46 | 19 |
| 1935 | 1.048.641 | 48 | 17 |
| 1936 | 1.062.157 | 34 | 13 |
| 1937 | 1.074.637 | — | 24 |
| 1938 | 1.085.564 | — | 56 |
| 1939 | 1.085.951 | 67 | 34 |
| 1940 | 1.081.175 | 54 | 14 |
| 1941 | 1.087.099 | 59 | 19 |
| 1942 | 1.092.121 | 86 | 23 |
| 1943 | 1.105.716 | 89 | 12 |
| 1944 | 1.129.837 | 46 | 9 |
| 1945 | 1.205.509 | 46 | 8 |
| 1946 | 1.213.909 | 47 | 9 |
| 1947 | 1.225.318 | 38 | 7 |
| 1948 | 1.268.973 | 39 | 4 |
| 1949 | 1.285.920 | 50 | 4 |
| 1950 | 1.280.179 | 46 | 4 |
| 1951 | 1.288.283 | 31 | 1,6 |
| 1952 | 1.305.520 | 25 | 1,8 |
| 1953 | 1.321.878 | 31 | 1,3 |
| 1954 | 1.361.379 | 19 | 0,9 |
| 1955 | 1.401.688 | 15 | 0,6 |
| 1956 | 1.431.753 | 38 | 1,04 |

Es importante indicar que los datos estadísticos referentes a la mortalidad son de rigor absoluto, mientras que los relativos a la morbilidad, debido a ciertos descuidos en remitir a la Sección de Epidemiología la declaración correspondiente, las cifras no pueden considerarse como valores absolutos; para llegar a ellos, el Servicio se ha visto obligado a hacer cálculos de muestreo y efectuar las correcciones oportunas, determinando que el número de omisiones en la declaración de la enfermedad guarda la relación de 4 : 1.

Diversas causas influyen en los caracteres cualitativos y cuantitativos de una situación endémica. En el caso particular de Barcelona nos debemos referir a la casuística procedente del Hospital de Infecciosos, que nos relaciona algunos de los múltiples orígenes que puede tener el mantenimiento de la epidemia; hemos escogido una década, la más representativa a nuestro juicio, por encontrarse en su punto medio el inicio de la terapéutica por cloranfenicol.

| Año | Contagio directo | Hídrico | Mariscos | Verduras |
|------------|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1945 | 7,6 | 0,6 | 7,6 | 11,8 |
| 1946 | 3,8 | 0,0 | 3,4 | 14,8 |
| 1947 | 2,1 | 2,3 | 2,8 | 16,6 |
| 1948 | 7,9 | 0,0 | 1,6 | 33,1 |
| 1949 | 6,9 | 0,0 | 4,1 | 22,4 |
| 1950 | 3,4 | 0,0 | 7,1 | 14,1 |
| 1951 | 3,9 | 0,0 | 3,6 | 16,8 |
| 1952 | 1,5 | 0,8 | 3,3 | 15,2 |
| 1953 | 3,0 | 0,0 | 6,8 | 17,8 |
| 1954 | 1,4 | 0,0 | 11,8 | 15,1 |

Consideramos de máximo interés destacar que el 27 de julio de 1949 se aplicó por primera vez en el Hospital de Infecciosos de Barcelona un tratamiento de cloranfenicol, circunstancia que queda reflejada en los valores absolutos de mortalidad que sobre el tífus abdominal registra dicho centro asistencial.

No obstante el número de portadores, a pesar del tratamiento con cloranfenicol, permanece invariable, aunque hoy en día dicho problema se solventa fácilmente por medio de la administración de Ampicilina.

| Año | Morbilidad | Mortalidad |
|------------|-------------------|-------------------|
| 1944 | 284 | 22 |
| 1945 | 513 | 34 |
| 1946 | 790 | 40 |
| 1947 | 205 | 39 |
| 1948 | 209 | 23 |
| 1949 | 409 | 33 |
| 1950 | 308 | 30 |
| 1951 | 254 | 6 |
| 1952 | 187 | 8 |
| 1953 | 240 | 10 |
| 1954 | 164 | 5 |
| 1955 | 146 | 3 |
| 1956 | 294 | 8 |
| 1957 | 150 | 3 |
| 1958 | 165 | 5 |
| 1959 | 144 | 4 |
| 1960 | 78 | 0 |
| 1961 | 137 | 0 |

HEPATITIS VIRICAS

Con el advenimiento de las sulfamidas, descubiertas por **Domack** en 1939, lo que le valió el premio Nobel, y por otra parte los antibióticos con el descubrimiento de la Penicilina por **Fleming** en 1929 y obtenida en condiciones de poderse administrar parenteralmente gracias a los trabajos de **Chain** y **Florey**, también galardonados con el premio Nobel, una etapa decisiva comenzó en el dominio de las enfermedades infecciosas. Procesos que como la meningitis cerebroespinal epidémica carecían de tratamiento específico, se combaten profilácticamente con sulfamidas y tratados con penicilina. La mortalidad por fiebre tifoidea disminuyó enormemente con el advenimiento del cloranfenicol. Enfermedades que como la tuberculosis era llamada la «peste blanca» se combaten hoy con éxito gracias a la terapéutica combinada fundamentalmente a base de PAS, hidrazidas y estreptomina. Los estragos de la sífilis comenzaron a regresar con el salvarsán y dominados por la penicilina.

Grandes son los progresos que se han realizado en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades infecciosas, de tal suerte que procesos infecciosos que hace unos pocos años carecían de tratamiento etio-

lógico son en la actualidad completamente dominados. El saneamiento con amplias campañas de difusión mundial ha contribuido en gran manera a este éxito, sirva como ejemplo, como hemos indicado más arriba, la lucha contra el paludismo que ya habíamos indicado era quizás el proceso infeccioso más difundido del mundo; los programas de erradicación por una parte con la lucha contra el mosquito vector y de otra la quimioprofilaxis específica han venido a proporcionar una victoria sobre el paludismo.

Las grandes campañas de vacunación han convertido en raras, enfermedades en otro tiempo endémicas y que evolucionaban con brotes epidémicos de elevada mortalidad, como puede ser por ejemplo la viruela y más recientemente, en la primera mitad del siglo XX la poliomielitis.

La gonococia, la tosferina, el tétanos, las salmonelosis, la fiebre amarilla, la rabia, el tracoma, la fiebre puerperal y otros muchos procesos infecciosos son controlados profilácticamente y dominados terapéuticamente. Ciertamente, en el siglo XX, hemos asistido a un verdadero éxito en la lucha contra las enfermedades infecciosas, pero el éxito no es total, la victoria no es aún completa. Mucho es el trabajo que resta para vencer por completo en el tratamiento y profilaxis de las enfermedades infecciosas; un ejemplo nos servirá de muestra: el tratamiento de la hepatitis vírica.

Hay dos tipos de hepatitis víricas, la hepatitis infecciosa —antes llamada epidémica—, producida por el virus A, y la hepatitis sérica producida por el virus B. Las primeras referencias históricas de la hepa-

titis infecciosa se remontan aproximadamente a dos siglos, observándose generalmente en ejércitos en el campo de batalla constituyendo lo que se llamaba «ictericia de los soldados». Las tropas napoleónicas fueron diezgadas por la hepatitis, que apareció también entre los soldados norteamericanos en la guerra de Secesión. Tanta importancia tenía en los países nórdicos que ya en 1900 era obligatoria su declaración en algunas ciudades de Suecia. En la Segunda Guerra Mundial aumentó extraordinariamente el número de casos; en la actualidad constituye una verdadera endemia en gran número de países y constituye un problema sanitario mundial. La hepatitis infecciosa es de transmisión fecal-oral, a través de de aguas de bebida o alimentos contaminados por enfermos, convalecientes o portadores sanos.

La hepatitis sérica es de contagio parenteral, por esto es llamada también hepatitis post-transfusional o ictericia inoculada por jeringuillas. Fue **Finlay y McCallum** en 1937, los que comunicaron por primera vez que algunos vacunados contra la fiebre amarilla con vacuna en cuya preparación se utilizaba suero humano padecían una hepatitis ictericia. Más tarde se comprobó que ello era debido al suero humano adicionado para la preparación de la vacuna, procedente de individuos que con anterioridad habían sufrido ictericia.

Si la hepatitis infecciosa es de transmisión hídrica, o contagio fecal-oral, y la hepatitis sérica es inoculada parenteralmente en la administración de inyecciones intramusculares o endovenosas, extracciones de sangre para practicar análisis, lancetas para vacunaciones practicadas con material no estéril o ve-

haculizadas por transfusiones de sangre total o plasma que tanto se prodigan en la actualidad, se comprende fácilmente la gran difusión que han alcanzado las hepatitis en los últimos años.

El diagnóstico se establece por el cuadro clínico, apoyado en alteraciones de ciertas constantes bioquímicas, como aumento de la transaminasa sérica glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica —fundamentalmente esta última—, aumento de la bilirrubina no conjugada, elevación moderada de fosfatasa alcalina, aumento en la eliminación urinaria de urobilinógeno, aparición de pigmentos biliares en la orina, etc. No hay una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la hepatitis por virus, esto determina graves problemas sobre todo en los bancos de sangre, ya que nunca se puede saber, si un donador ha padecido hepatitis vírica, a no ser que el propio donador lo indique; no obstante, la existencia de formas anicéricas resta valor al interrogatorio.

Generalmente las hepatitis son de curso benigno, aunque hay formas clínicas, afortunadamente no frecuentes, que evolucionan fulminantemente de forma maligna y determinan el fallo y muerte hepáticas en menos de diez días. Se han descrito hepatitis crónicas con remisiones y reactivaciones que de no curar pueden ser causa de cirrosis hepáticas posthepáticas.

Si no existe un diagnóstico de laboratorio específico, menos aún contamos con una terapéutica específica, verdaderamente eficaz. El reposo en cama 4-8 semanas, el régimen dietético rico en azúcares, especialmente glucosa, hepatoprotectores como extractos

hepáticos, complejo B, vitaminas C y K, antiinflamatorios como glucocorticoides y ACTH nos indican la inespecificidad del tratamiento dirigido más que a combatir la enfermedad, a aumentar en lo posible las defensas del organismo para combatir a los virus y la protección de la célula hepática. El tratamiento actual de las hepatitis víricas nos recuerda en todo las curas de reposo y balneoterapia que se prodigaban como tratamiento de la tuberculosis antes de la estreptomycinina, PAS e hidracidas.

No contamos con ninguna vacuna eficaz que nos proteja contra las hepatitis víricas, ningún antibiótico ni quimioterápico ensayado hasta el presente parece ser eficaz en el tratamiento de las hepatitis víricas. La única protección que puede obtenerse es con preparados de gammaglobulina humana, pero su acción no es duradera ni totalmente eficaz. Esto dará una idea del gran problema que suponen hoy en día las hepatitis víricas, tanto por las complicaciones postinfecciosas como por el aspecto económico debido al reposo total a que tienen que estar sometidos los enfermos.

El día que contemos con una vacuna profiláctica, sueros curativos o quimioterápicos realmente eficaces en la prevención y tratamiento de las hepatitis por virus, supondrá un importantísimo avance en la lucha contra estos procesos infecciosos que tanto preocupan a equipos de investigadores hoy en día.

No debo ni puedo omitir, traer a este discurso inaugural el pensamiento riguroso, científico y profundo, de un gran maestro español: de un sabio de nuestra Biología y Patología que se ocupó con gran interés de los problemas de la patología infecciosa.

Me refiero a Gregorio **Marañón**, quien además, fue mi maestro y guía en la ciencia.

Señalaba él, con ocasión de una conferencia pronunciada con motivo del centenario de la muerte de **Jenner**, que «aquel hombre intuyó el método profiláctico de defensa contra los procesos infecciosos de su época, dando lugar a la inmunización activa mediante la vacunación, a lo que llegó de forma tan empírica» —decía **Marañón** en aquel discurso— «que el valor de un hecho científico depende no tanto de su propia eficacia inicial como de la posibilidad de que sea el núcleo, si las circunstancias le favorecen, de otros descubrimientos secundarios cuya importancia puede eclipsar la del hecho primitivo. La Historia está llena de ejemplos de hallazgos cuya resonancia llenó el mundo al nacer y que rápidamente se olvidaron y a la vez, de ideas y de hechos que parecían sencillos y fueron más adelante el punto de partida de hallazgos trascendentales». Hasta aquí, **Marañón**.

Y así, se abrió el camino que años más tarde habría de seguir **Pasteur** para desterrar de la faz de la tierra un proceso infeccioso como la rabia, que tenía en su época un índice de mortalidad del 100 %. Por el mismo sendero, en España, **Ferrán** con su descubrimiento erradicó las epidemias coléricas que aterrizaron a nuestros abuelos. La peste bubónica, la fiebre amarilla, y tantos otros procesos infecciosos, para llegar al reciente descubrimiento de **Salk** y **Sabin** con su vacuna antipoliomielítica, pueden afrontarse sin pavor, aunque de vez en cuando, aún hoy en día, algunos de ellos levantan su trágica amenaza sobre los hombres, lo que no debe servir sino de estímulo y acicate para los jóvenes investigadores. No queremos tampoco dejar de recordar aquí, el hallazgo de la inmunización activa mediante los sueros que, gracias a los trabajos de **Behring**, **Roux** y **Ramon**, ha proporcionado la terapéutica de las enfermedades más terribles que han azotado a la humanidad, llenando de espanto a las madres que veían, impotentes, morir a sus hijos en medio de un cuadro verdaderamente trágico: difteria, tétanos y gangrena.

Nos identificamos también con aquel pensamiento de **Marañón**: «... y, al fin, cada infección tendrá una vacuna que la hará inofensiva. El hombre entonces habrá conseguido una de sus victorias más admirables e ingeniosas sobre la Naturaleza: esto es, utilizar cada microbio para anular a sus semejantes, dar la batalla a cada germen con pequeñas legiones organizadas de esos mismos gérmenes, como se emplearía una tropa de esclavos disciplinados para combatir las tribus de sus propios hermanos». Por último, pues, queremos abrigar la esperanza de que también

llegue el día en que, salvado el camino que todavía falta por recorrer, se puedan aplicar estas terapéuticas al cáncer. Desde luego, se han conseguido algunos éxitos en este empeño, vacunando animales contra cánceres debidos a virus, pero en el hombre, el problema tropieza con la dificultad de realizar experiencias en directo. Si bien es cierto que en Estados Unidos se han realizado algunas pruebas con voluntarios, se trata de cánceres de piel y, por lo tanto, menos graves. El camino a recorrer es, como acabamos de decir, todavía largo.

¡Señores! Claro que con estas ideas, mi deber era recluirme en el laboratorio y no salir al proscenio, como hoy lo hago. Pero creo que cada uno de nosotros tenemos el deber de entregar todas nuestras modestas fuerzas al círculo especialista donde se desenvuelven nuestras actividades; por eso yo he venido a ofrecerme como un elemento más, por insignificante que sea, de la gran fábrica del saber.



BIBLIOGRAFIA

- ABRAHAM. E .P. Pharmacol. Rev. 14, 473, 1962.
- ALER, R. H. y SNOKE, J. E. J. Bacteriol., 83, 1315, 1962.
- ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MADRID. Vol. XIV, n.º 1, julio, 1968.
- BARANGE COMA, J. Liofilización, Preparación de una colección microbiana y vírica. Barcelona, 1962.
- BEST, G. K y DURHAM, N. N. Arch. Biochem. Biophys., 105, 120, 1964.
- BRIAN INGLIS. Historia de la Medicina.
- BULLETIN DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Vol. 36, n.º 5, pp. 703-870. - Tuberculose. 1967.
- BURNET, M. Historia de las enfermedades Infecciosas.
- BUSTINZA. La Penicilina y los Antibióticos Antimicrobianos.
- CABAL, M. Medicina Clínica, febrero 1962. Barcelona. - La lucha antituberculosa entre los estudiantes en Francia.
- CLAVERO del CAMPO. Rev. de Sanidad e Higiene Pública, núms. 5-6, 1961. Madrid.
- CARTER'S PRINCIPLES OF MICROBIOLOGY. 4.^a edic. St. Louis, 1961.
- CRONICA DE LA OMS. Actividades antituberculosas de la OMS. Vol. 19, n.º 8, agosto 1965.
- CRONICA DE LA OMS. Investigación sobre tuberculosis. Persistencia de la transmisión del paludismo. Vol. 16, n.º 2, febrero 1962.

- CRONICA DE LA OMS. Ecología y lucha biológica contra los vectores. Vol. 18, n.º 2, febrero 1964.
- CRONICA DE LA OMS. La lucha antituberculosa en Europa. Vol. 21, n.º 4, abril 1967.
- CRONICA DE LA OMS. Quimioterapia del paludismo. Tipos de mortalidad urbana. Vol. 22, n.º 2, febrero 1968.
- CUSHING, J. E., DAN, H., CAMPBELL. Principios de Inmunología. Zaragoza, 1960.
- CHANG, T. W., y WEINSTEIN, L. J. Science, 143, 807, 1964.
- CHATTERJEE, A. N. y PARK, J. T. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 51, 9, 1964.
- DAVIES, J., GILBERT, W. y GORINI, L. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 51, 883, 1964.
- DAWSON, I. M. En la discusión del trabajo de SPOONER, E. T. C. Symp. Soc. Gen. Microbiol., 1, 119, Churchill, Londres, 1949.
- DOLUISIO, J. T. y MARTIN, A. N. J. Med. Pharm. Chem., 6, 16, 1963.
- FARRERAS VALENTI, P. Medicina Interna. 7.ª edic. Barcelona, 1967.
- FEINGOLD, D. S. New Engl. J. Med., 206, 900, 1963.
- FERRER y FERNANDEZ DE LA RIVA, D. El Real Colegio de Medicina y Cirugía de Cádiz.
- FLYNN, J. E., edited by Office of Naval Research, N. Y. The New Microbiology.
- FOLCH. Historia de la Farmacia.
- FROBISHER, M. Sc. D. 3.ª edic. Barcelona, 1964. Microbiología Médica.
- GALE, E. F. Advanc. Protein Chem., 8, 285, 1953.
- GALE, E. F. Pharmacol. Rev. 15, 481, 1963.
- GALE, E. F. y TAYLOR, E. S. J. Gen. Microbiol., 1, 77, 1967.
- GALE, E. F. y FOLKES, J. P. Biochem. J., 53, 493, 1953.
- GARCIA-VALDECASAS, F. Farmacología experimental y Terapéutica General, 4.ª edic. Barcelona, 1962.
- GASTON DE IRIARTE, E. El bacteriófago en las aguas residuales del alcantarillado de Madrid, 1951. Discurso inaugural en el Instituto Médico Farmacéutico.

- GASTON DE IRIARTE, E. Microbiología. Barcelona, 1960.
- GASTON DE IRIARTE, E. Vacunoterapia Antituberculosa experimental. Madrid, 1947.
- GASTON DE IRIARTE, E. Estado actual de la patología, diagnóstico, clínica y profilaxis de los Enterovirus. Junta coordinadora de actividades médico-farmacéuticas de Girona y provincia.
- GASTON DE IRIARTE, E. y LLOVERAS, L. Microbiología Española, Estudio y control analítico microbiológico del papel moneda (Vol. 10, n.º 1).
- GORDON COVELL, G. R., COATNEY, J. W. FIELD, JASWANT SINGH. Organisation Mondiale de la Santé. Geneve, 1956.
- GOTH, A. Farmacología Médica. 3.ª edición, 1966.
- GRAS, J. Bases fundamentales de inmunología, 1965.
- HALDAR, D. y CHATTERJEE, A. N. Ann. Biochem. Exptl. Med., 22, 191, 1962.
- HARVEY GRAHAM. Historia de la Cirugía.
- HAUROWITZ, F. Chap. 2 in Chemie der Antigene und der Antikörper, in Fortschritte der Allergielehre, Kallos, P., ed., Basel, S. Karger, 1939, p. 19.
- HENNEBERG, G. El problema de la etiología de la hepatitis infecciosa. Münchener Medizinische Wochenschrift, número 6, junio 1968. Edit. Eco, S. A., Barcelona.
- INSTITUTO IBYS. Profilaxis y tratamiento del tétanos.
- KLEIN, G. C. Proc. Soc. Exp. Biol. y Méd. III, 298, 1962.
- KRUIF, P. de. Los Cazadores de Microbios. Madrid, 1954.
- LEPINE, P. Vacunaciones y vacunas contra la poliomieltis. Indicaciones y resultados de las vacunas «muertas» y vacunas «vivas». Anales R. A. N. de Medicina, 1963.
- LEVY, H. B. y SOBER, H. A. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 103, 250, 1960.
- MAURER, P. H. J. Exp. Med., 100, 497, 515, 1954.
- MILLA SANTOS, J. Estado actual de la profilaxis y tratamiento del tétanos, con especial referencia al empleo de la gamma globulina humana específica. Anales de Medicina y Cirugía, n.º 204, 1968.

- MULLER-EBERHARD, H. T. y KUNKEL, H. G. *Clin. Chem. Acta*, 4, 252, 1959.
- NEWTON, B. A. *Proc. III Int. Cong. Biochem. Bruselas*, 1965.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Terminología del Paludismo y de la erradicación del Paludismo. Ginebra, 1964.
- PAULING, L. y otros. *Physiol. Rev.*, 23, 203, 1943.
- PAULING, L. y otros. *Science*, 122, 1.079, 1955.
- PAULING, L. y otros. *J. Immunol.*, 83, 193, 1959.
- PEDEMONTE OLIVER, L. y VENTIN HERNANDEZ, M. Estudio microbiológico de las aguas del Puerto de Barcelona y su importancia en relación con el cultivo de Meji llones. *Circular Farmacéutica*, n.º 195, mayo-junio 1962.
- PEDRO PONS, A., FARRERAS VALENTI, P., FOZ TENA, A., SUROS FORNS, J., SURINYACH OLLER, R. y FROUCHTMAN RAGER, R. *Patología y Clínicas Médicas*. Tomo VI, 3.ª edic. Barcelona, 1968.
- PELCZAR, M. J., Jr., REID, R. D. *Microbiology*. Toronto, London, 1958.
- PEREZ GALLARDO, VALENCIANO y GABRIEL Y GALAN, núms. 10, 11 y 12 octubre, noviembre, diciembre 1965. Campaña Nacional de vacunación antipoliomielítica por vía oral en España.
- PEREZ GALLARDO, NAJERA MORRONDO y RUIZ FALCO. *Rev. de Sanidad e Higiene Pública*, núms. 11 y 12, noviembre-diciembre 1963. Madrid. Morbilidad y mortalidad por poliomiелitis en España.
- PEREZ GALLARDO, NAJERA y RUIZ FALCO. *Rev. de Sanidad e Higiene Pública*, núms. 7, 8 y 9, julio-agosto-septiembre 1962. Madrid. Epidemiología de la poliomiелitis en España.
- PEREZ GALLARDO, VEGA VILLALONGA, PEREZ MEL, LOPEZ VILLALBA y NAJERA MORRONDO. *Rev. de Sanidad e Higiene Pública*, núms. 7, 8 y 9 julio-agosto-septiembre 1964. Madrid. Campaña piloto de vacunación antipoliomielítica por vía oral.
- PEREZ GALLARDO, VALENCIANO CLAVEL y GABRIEL GALAN. *Rev. de Sanidad e Higiene Pública*, núms. 7, 8 y 9

julio-agosto-septiembre 1964. Madrid. Estudios virológicos efectuados en la Compañía piloto de vacunación antipoliomielítica con vacuna Sabin.

PEREZ GALLARDO. Rev. de Sanidad e Higiene Pública, n.º 12, diciembre 1962. Madrid. Epidemiología de la poliomiélitis en España.

PIEDROLA GIL, G. Quimioprofilaxis. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1964.

PIEDROLA GIL, G., PUMAROLA BUSQUETS, A. y BRAVO OLIVA, J. Higiene, Medicina Preventiva y Social. Tomo I, 3.ª edición. Madrid, 1967.

PIEDROLA GIL, G., PUMAROLA BUSQUETS, A., BRAVO OLIVA, J. y GONZALES FUSTE, F. Higiene, Medicina Preventiva y Social. Tomo II. Madrid, 1968.

PLETSCH y PULL. Rev. de Sanidad e Higiene Pública, números 7, 8 y 9, julio-agosto-septiembre 1965. Madrid. Misión en España destinada a la certificación de la erradicación del paludismo.

PORTUGAL ALVAREZ, J. de. Virus y viropatías, Profilaxis. Anales de Medicina y Cirugía, n.º 185, septiembre-octubre 1964.

POZO, A. del y GASTON DE IRIARTE, E. Enciclopedia Farmacéutica. Tomo III. Edit. Científico-Médica, 1963. Barcelona.

PRO, A. Gaditanos ilustres.

ROBERTS, J. y JOHNSON, M. J. Biochim. Biophys. Acta, 59, 458, 1962.

ROBBINS, J. B. y otros. Fed. Proc. Abstracts, 22, 499, 1963.

SALTON, M. R. J. Microbiol. cell walls. John Wiley and sons. New York, 1960.

SAYE, L., LOPEZ SOLER, V., VIÑAS, J., CASTELLO, A., MORAGAS, M., CID, A. y TURELL, J. Resultados obtenidos en la Obra Antituberculosa de la Universidad de Barcelona en los alumnos examinados en 1957/58, 1958/59 y 1959/60. Medicina Clínica, octubre 1962. Barcelona.

SCIACCA, M. F. Historia de la Filosofía.

SMITH, J. L. y WEINBERG, E. D. J. Gen. Microbiol., 28, 559, 1962.

- STEINBERG, A. G. J. Hum. Genet., 12, 44, 1960.
- STROMINGER, J. L. The bacteria, 1962. Vol. III, pág. 412. Ed. I. C. Gunsalus y R. Y. Stanier. Academic Press. Londres-New York. :
- STROMINGER, J. L. y THRENN, R. H. Biochim. Biophys. Acta, 33, 280, 1959.
- TREFFERS, H. P. y HEIDELBERGER, M. J. Exper. Med., 73, 125, 1941.
- VALENCIANO, GALAN, GALLARDO y MEZQUITA. Epidemiología de la poliomielitis en España. Rev. de Sanidad e Higiene Pública, núms. 10, 11, 12, octubre-noviembre-diciembre 1967. Madrid.
- VAZQUEZ, D. Biochem. Biophys. Res. Commun., 12, 409, 1963.
- VAZQUEZ, D. Biochem. Biophys. Res. Commun., 15, 464, 1964.
- VENTIN HERNANDEZ, M. Contribución a la esterilización de envases de plástico. Pharmacia Mediterranea. Vol. V, 1964.
- VIÑAS CABOT, J. Evolución de la epidemiología de la tuberculosis pulmonar en los estudiantes que ingresaron en la Universidad de Barcelona, del curso 1933/34 al 1958/59. Medicina Clínica, enero 1962. Barcelona.
- WALLAS, C. H. y STROMINGER, J. L. J. Biol. Chem., 238, 2.264, 1963.
- WEIDEL, W., FRANK, H. y MARTIN, H. H. J. Gen. Microbiol., 22, 158, 1960.
- WITTON. Microbiología. 1.^a edición en español, 1964.
- ZINSSER. Microbiología. 3.^a edición en español.

INDICE

| | |
|---|-----|
| I. Preámbulo | 7 |
| II. Historia | 13 |
| III. Saneamiento | 29 |
| IV. Terapéutica y Profilaxis inmunológica | 53 |
| V. Terapéutica y Profilaxis química: | |
| a) Quimioterapia | 75 |
| b) Antibioterapia | 92 |
| VI. Hepatitis víricas | 107 |
| VII. Bibliografía | 117 |