

TRACTAMENT DE LA SEPTICÈMIA MELITOCÒCICA

pel Dr. RICARD MORAGAS I GRACIA

La febre Mediterrània és una malaltia de marxa eminentment proteiforme, de llarga durada i resistent a tota terapèutica farmacològica, que veiem cada dia amb més freqüència en nostra terra. Aquestes condicions fan que hi hagi una veritable desorientació en llur tractament, comprovant molt sovint que l'últim dels medicaments el·legits, quasi sempre sense cap fonament científic, cura definitivament la malaltia, moltes vegades per haver evolucionat naturalment cap a la curació.

Aquests èxits fan creure al vulgus i també a n'alguns cofrades, que estàn en possessió del medicament ideal per a combatre aquesta afecció. Allavors veiem que'ls que vanten entusiasmsats un agent, al seu entendre específic de dita malaltia, són ordinàriament els que han vist menys malalts. En canvi, els que han assistit a molts casos d'aquesta septicèmia, cauen en un excepticisme atuidor, per que no han comprovat cap llei precisa ni han vist cap demostració clara de l'eficàcia de tal o qual medicació.

Si nosaltres estudiem serenament aquesta malaltia, veurem que evoluciona en distints períodes, que hi han distintes fases de greuetat i benignitat, que segons l'individu que la pateix té distinta fisonomia, i que segons l'origen de l'infeció, o sia la raça microbiana, és més o menys tòxica en llurs manifestacions clíniques. De tot això deriva, que el tractament deurà adaptar-se a les innumerables variacions clíniques, que deurem escullir el medicament a propòsit per a tal qual moment i que moltes vegades, amb una terapèutica inoportuna, en lloc d'ajudar a la curació agreujarem en gran manera la malaltia.

MEDICACIÓ ESPECÍFICA

Trist és confessar-ho, la medicació específica única, ideal, aplicable en qualsevol moment de l'infecció no existeix, encara, avui dia. Existeix sí, la medicació amb sèrums i vacunes, però aquesta medicació sols és d'oportunitat; és una medicació específica ocasional, aplicable únicament en certs períodes de la malaltia, lo que implica que abans d'usar-la s'hagi fet un detingut estudi de si convé o és perjudicial en dits períodes.

Hem de considerar a la febre de Malta com una infecció generalitzada quin microbi quasi sempre trobem en la sang. Es, doncs, una veritable septicèmia. En els períodes intercorrents, d'apirexia, resta acantonat en els orgues profunds, melsa, fetge, ganglis, etc. Es compren perfectament els fracassos de la terapèutica simptomàtica. Es precis buscar un agent que engendri anticossos específics que conduixin a una immunització definitiva i, en l'estat actual de la ciència, hem d'escollir aquests agents dintre la *serumteràpia*, *vacunoteràpia* i *quimioteràpia*.

La febre de Malta és una malaltia que evoluciona amb varies onades febrils. En els períodes apirètics hem de creure que l'organisme, reaccionant fortament contra la bacteria específica queda immunitzat, encara que sols transitoriament. Un dels procediments de curació és aprofitar aquest moment, fent per exemple vacunoteràpia, per a que la immunitat transitoria es torni definitiva.

Si volem obrar en els períodes d'altres piroxies no tenim altre procedir que utilitzar un sèrum que porti en son sí substàncies immunitzants i antitòxiques ja preparades, sense que l'organisme hagi de fer cap esforç, impossible de fer en aquest període, i procurant quedin els emectors ben lliures per a anar el·liminant les toxines.

Altres procedir és utilitzar una substància química, de naturalesa leucògena, introduïda preferentment per via intravenosa, la qual, estimulant a l'organisme, fa que's produeixin amb més quantitat compostos immunitzants, capaços, per sí sols, de donar compte de la malaltia. Això últim constitueix la quimioteràpia, encara avui dia en estat embrionari, i que probablement serà la que'ns donarà la clau per al tractament d'aquesta infecció.

En aquest estudi provarem, doncs, de donar d'una manera

sintètica la pauta per al tractament específic, formulant les indicacions que devem pendre segons sia el moment de la malaltia, i tenint sempre en compte que la febre de Malta és una malaltia septicèmica de curs típicament crònic, que's caracteritza per llargs períodes febrils interromputs per períodes apirètics, constituint lo que s'en diu una febre ondulant.

VACUNOTERAPIA

Tots els mitjans específics anomenats, segons la fase de la malaltia, poden ésser més o menys útils, però el principal de tots és la vacunoteràpia. Mercés a les vacunes, avui podem tractar la febre de Malta amb cert fonament científic, conduïnt a l'organisme, en la majoria dels casos, a una ràpida immunització.

Dintre aquest tractament vacunoteràpic ha regnat i encara hi regna una desorientació gran. Al costat d'alguns pràctics que utilitzen titulacions altes de vacuna, trobem altres que no passen de les més baixes. La majoria no tenen per a rés en compte el període en que's troba la malaltia. He vist injectar altes dosis en formes hiperpirètiques.

Això no vol dir que aquest tractament tingui ja la pauta perfectament establerta. No obstant podem donar unes regles generals aplicables a la majoria dels casos.

1.^{er} No injectar en plena reacció tèrmica, lo que'ns indica que'l malalt està en estat d'hipersensibilitat per a la proteïna específica.

2.^{on} Iniciar el tractament en els períodes apirètics o en el moment en que's declari francament el descens de l'ondulació tèrmica.

3.^{er} Al començar el tractament, i molt més si el malalt presenta encara petites temperatures, injectar una dosis ínfima per a medir l'estat de sensibilitat en que's troba l'organisme.

4.^{rt} Si la curva tèrmica, una volta passada la reacció, triga en tornar a l'estat primitiu o té tendència a el·levar-se paulatinament, suspendre les injeccions, esperant tornar-les a continuar en moment propici o abandonar-les definitivament per ésser un dels casos refractaris a n'aquesta medicació.

Respecte a quina és la millor manera de matar la bacteria per a preparar la vacuna, cada experimentador té les seves preferències. Uns utilitzen el calor a la més baixa temperatura ca-

paç per a esterilitzar la emulsió. Altres l'eter, cloroform, etc. Altres substàncies antiséptiques variades. Jo crec que tots els procediments són bons a condició de modificar lo menys possible la proteïna microbiana per a arribar a una més ràpida inmutzació.

Les vacunes sensibilitzades, al meu entendre, donen menys reaccions e inmunitzen més ràpidament. També emplearem de preferència les autovacunes en lloc de les *stock* vacunes. Les primeres s'adapten millor a la malaltia; molt més quan sabem qu'existeixen varies rases de *melitensis* i, dintre la mateixa especie, altres més diferenciades com els *paramelitensis*.

Tècnica de les injeccions.—Les injeccions deuen ésser subcutànies. Agitar l'injectable a fi de que l'emulsió siga lo més homogènia possible. Injectar en la regió interescapular, alternant a dreta y esquerra. Pot també utilitzar se la cara externa de la cuixa o els hipocondris; d'aquest modo, s'evita el dolor produït per el pès del cos.

Estudiar detingudament la reacció local que produeixi la injecció. Es revela per un petit eritema o nudositat, i per el dolor expontáni o provocat a la presió.

No tornar a injectar fins que hagin desaparegut aquets fenòmens reaccionals, especialment el dolor provocat a la presió.

Les injeccions les repetirem cada 6, 7 o 8 dies segons la reacció que hagi presentat el malalt i segons el període de la malaltia en que's trobi. Aquest tractament és precís individualitzar-lo per a cada pacient. Tota injecció produeix una fase negativa revelable per reaccions anafilàcticas. Per a tornar a injectar, és precís que estem segurs que aquesta fase negativa s'ha convertit en positiva, cosa que's podrà deduir, no molt fàcilment, per l'estudi de la temperatura i del malalt, quan vejem que han desaparegut tots els símptomes reaccionals sumats a la malaltia i que s'havien presentat a conseqüència de la primera injecció.

Dosis i contraindicacions.—Les dosis variarán segons sia la forma clínica i segons el període en que's trobi la infecció. La dosis inicial será sempre molt petita a fi de tantejar la receptivitat diferenta per a cada malalt. En les formes atenuades pot injectar-se, per primera vegada, 20 mil·lions de gèrmens. En les formes de mitjana greuetat, començar per 10 mil·lions. En els casos d'intensa toxemia, abstenir-nos d'injectar, o lo més que

podem assajar és una dosi de $\frac{1}{2}$ mil·lió, sempre de vacuna sensibilitzada.

Durant el curs de la vacunoteràpia, he observat, algunes vegades, l'enquistament de les bacteries injectades. Aixó es, que en el seti de l'injecció s'hi troba un nódol dur, movable, que tarda, en ocasions, 15, 20 i 30 dies en absorbir-se. Aquesta petita induració és un xic dolorosa a la presió i ofereix el perill de que, si continuem injectant, en un moment dat, poden absorbir-se totes les bacteries a la vegada, ocasionant una agreujació intensa dels símptomes per buidar-se una quantitat exagerada de toxines dintre la sang. Aquets enquistaments mai els he observat al principi de la vacunoteràpia; sempre s'han presentat quan l'organisme está saturat de vacunes.

Altres vegades he observat reaccions tardanes, o siga que l'elevació tèrmica consecutiva a l'injecció de vacuna, es presenta en el segón, tercer i hasta quart dia de l'injecció. També aquestes reaccions tardanes apareixen en individus que porten llarg temps de tractament.

Una vegada he observat falta absoluta de reacció local i general. Ho crec un símptoma greu, puix aquest cas acabá ràpidament amb la mort.

Resumint podem dir que quasi totes les formes clíniques poden ésser tributaries d'aquesta medicació. Si la febre de Malta poguessim tractar-la de bon principi, no hi hauria contraindicació.

Amb aquest mètode hem de tenir en compte que lo que injectem és una toxina, millor dit, una endotoxina, toxina que queda lliberada quan els leucocits o els suc orgànics digereixen el cos bacteriá. Lo que produim, allavors, és una agreujació momentània, ja que dita toxina, no es reproduex en serie. Si l'organisme es troba en disposició de lluitar, reaccionará primer localment, en el seti de l'injecció, movilitzant els ferments de-defensius per a digerir i neutralitzar aquesta albúmina extranya. D'ésser major la dosi, o per estar hipersensibilitzat, la reacció será seguidament general, revelant-se per augment de les pulsacions i temperatura, i per acentuar-se més la toxemia.

Aquesta serie de reaccions que nosaltres procurem medir i dirigir, condueixen en últim terme, a l'educació de les defenses enfront de dita albúmina i allavors l'organisme pot lluitar amb més facilitat contra l'albúmina viva, reproduible en serie, molt semblant a la que hem injectat i que és la que produex la maltà.

D'aquí es dedueix que en els casos amb forta toxemia, formes ataxo-adinàmiques d'aspecte tífic, amb gran esplenomegalia, ens abstindrem d'injectar vacunes, hasta tant que no hagin remittit aquests símptomes. Lo mateix farem amb els malalts afectes del miocardi (quan passen de 130 pulsacions, amb temperatures relativament baixes). Igualment amb el ronyó taràt, quan l'anàlisi d'orina acusa certa quantitat d'albúmina.

En les formes de llarga duració, formes ambulatories, complicades amb artralgies, mialgies i neutritis, amb baixes temperatures, aquesta medicació, convenientment dirigida, dóna molts bons resultats, puix escurça la malaltia fent que evolucioni més ràpidament.

Els períodes d'apirexia, quan es presenten, ens revel·len que'l malalt, reaccionant fortament contra la infecció, s'ha immunitzat transitoriament, quedant la malaltia en estat de latència. Per una serie d'atacs succesius, el pacient proveït de suficients resistències, arriba a immunitzar-se definitivament. Però quan té tares orgàniques, o está debilitat per una dieta massa estricta, sucumbeix en aquesta gran lluita de resistència.

Lo que fem amb la vacunoteràpia és procurar que aquesta immunització definitiva, arribi amb més rapidesa, utilitzant els períodes en que l'organisme está en disposició de lluitar amb més aventatges contra la enfermetat. Aixís logrem, alguna vegada, que amb una sola onada febril, arribi la curació, curació que probablement també arribaria, però a costa de molts esforços i, sobre tot, de llarg temps.

Porto estudiades 106 observacions de febre de Malta i en totes elles, quan menys, s'ha practicat una seroreacció i un hemocultiu. Per el resultat positiu d'una o altres d'aquestes proves i per l'evolució clínica consecutiva, he arribat al convenciment de que's tractava de la febre Mediterrània.

Del estudi d'aquests casos s'en dedueix:

51 no tractats específicament (medicació sintomàtica i alguns quimioteràpia, sublimat, oxicianur, etc. intravenós). Resultat	5 defuncions.
55 tractats amb vacunes	3 »

(A n'aquests 3 casos, el tractament sols es va tantejar amb una, o màxim, dues injeccions, ja que la greuetat s'accentúa en gran extrem).

Durán de Cottes creu que si s'establís un diagnòstic segur d'aquest procés en el començ de la malaltia, rara seria l'ocasió

en que la vacunoteràpia no sigués suficient, practicada ab severància i acert, per a constituir l'unic medi terapèutic. En més de 500 malalts, que diu porta tractats, la vacunoteràpia és un dels medis que li sembla més convenients per a dominar i escursar la malaltia.

No és de raó, diu, que aquest mètode terapèutic, per no reunir la condició de bastar-se a si sol, per a acabar l'infecció, sia arreconat i donat al oblit, quan pot complir una finalitat relativa en moments determinats.

Basset Smith va ésser dels primers en emprar les vacunes com a tractament de la melitococia. La dosis més petita era de 700 mil·lions de gèrmenes per c. c. Se servia de heterovacunes; les inoculacions les practicava en intervalls de 10 dies i les controlava amb l'index opsónic. En molts casos tingué reaccions brutals, que agreujaren extraordinariament als malalts. Després anaren baixant les dosis seguint les indicacions de Wright, Kennedy, Magnaut y Zammit, empleant actualment sols titulacions de 50 a 100 mil·lions per cent. cúb. y començant per $\frac{1}{4}$ de c. c. com a màxim.

Hem d'insistir en la medicació mitjançant les vacunes principalment en els períodes apirètics, especialment quan sembla que ja s'ha acabat per complet la malaltia. Allavors instituirem un tractament dit crònic, donant una injecció, de la dosis màxima, cada setmana durant dos mesos. Ab aquest procedir evitarem moltes recaigudes sense perjudicar al organisme, puix farem que l'immunitat que acaba d'adquirir el pacient siga reforçada i quedi ja definitiva.

SEROTERAPIA

La seroteràpia en la febre de Malta tindrà sa més gran aplicació quan no poguem administrar les vacunes per trobar-se la malaltia en una fase hipertòxica, amb grans pirexies. Allavors lo racional és neutralitzar aquestes toxines mitjançant un sèrum antitòxic i al mateix temps, mirar si podem combatrer el microbi a favor d'un sèrum bactericida.

Desgraciadament en la pràctica, aquesta concepció teòrica poques vegades té lloc. I és que encara no s'ha trobat cap sèrum que reuneixi aquestes condicions ideals. Éssent la febre de Malta una septicèmia necessitariem un sèrum que tingués unes propietats eminentment bacteriolítics, més que antitòxiques. Això

en la pràctica encara no s'ha pogut lograr, i si es pogués lograr, potser, al verificarse la lisis de tantes bacteries es deixarien en llibertat una quantitat tan exorbitant d'endotoxines que'ns intoxicarien el pacient d'una manera aguda.

En las infeccions d'ordre tan sols tòxic, com la difteria i tétanos, el sèrum dóna resultats brillantíssims, però en las infeccions septicèmicas, en las que nosaltres no sabem encare ben bé quin és el tòxic que produeix la malaltia, ni d'ahont procedeix ni per quins mecanismes s'enjendra (endo o exotoxina), o si hi ha quelecom més que una intoxicació, com és la pululació dels gèrmens dintre la sang, no ens ha d'extranyar que encare no haguem resolt aquest problema, puix és molt facil que siga insoluble amb aquest sentit.

Resumint lo que hi ha de seroteràpia en el tractament d'aquesta malaltia dirém:

Injecció de 40 a 80 c. c., d'un sol cop, de sèrum obtingut mitjançant injeccions de emulsions bacterianes o productes de la digestió de las mateixes bacteries, a grosses animals com cavalls, ases i també cabres. Alguns d'aquests han siguts tractats al final de l'immunització amb bacteries vives.

Aquesta quantitat és repetirà 3 o 4 vegades amb 12 hores d'interval. Alguns autors donen 40 c. c. cada tres dias. Duran de Cottés preconitza l'injecció del sèrum subcutaniament e immediatament una injecció de oxicianur de mercuri dintre las venas.

Altres autors insisteixen en que per a que'l sèrum dongui millors efectes, és precís que l'injecció sia intravenosa. Aquestes injeccions donen algunes vegades fenòmens reaccionals intensos; esgarrifances de fret, tremolor, sensació d'angoixa i forta ascensió tèrmica. Dits fenòmens desapareixen, generalment a les 12 hores. S'ha de cuidar molt, per a fer aquestes injeccions intravenoses, que'l sèrum sia fresc (lo més recent posible), i hagi sigut escalfat a 56° durant una hora. D'aquesta manera no contindrà precipitats de globulines ni compostos termolàbils que's creu són les substàncies que produeixen moltes d'aquestes reaccions.

Al donar aquestes injeccions hem de tenir en compte els fenòmens sèrics i fenòmens anaflàctics que poden esdevenir. Els primers apareixen al cap de 8 o 12 dies consecutius a l'injecció, i es caracteritzen per una erupció parescuda a l'urticaria que s'inicia en la majoria dels casos, però no sempre, en el veinat del seti en que s'ha practicat l'injecció i des d'allí s'exten per

tot el còs, invadint cara, pit i abdòmen, i localitzen-se, preferentment, en la cara dorsal de braços i cames. Aquesta erupció ocasiona picor, inquietut i insomni. És molt característica la fugacitat d'aquestes lesions que desapareixen al cap d'algunes hores, per sortir-ne més tart d'altres. Al cap de dos o tres dies ja ha passat el moment culminant de la erupció.

Una dada també molt característica, és la tumefacció dels ganglis regionals del setí en que s'ha practicat l'injecció. Per regla general aquests símptomes van acompanyats d'elevació tèrmica, que pot arribar fins a 39°, però que desapareix al cap de dos o tres dies com les demés manifestacions. També poden presentar-se dolors i tumefaccions articulars.

Quan es tracta d'individus que anteriorment ja havian rebut injeccions de sérum de la mateixa especie animal, es presenta quasi sempre lo que s'en diu reacció anaflàctica immediata. Es caracteritza per l'aparició ràpida d'un edema en el setí de l'injecció. Poques hores després sobrevé febre y exantemas molt parecuts als ja descrits a propòsit de la malaltia sèrica consecutiva a una injecció única. Aquestes manifestacions s'observen d'una manera constant quan, entre la primera y segona injecció, han transcorregut de 12 a 40 dies o mes llarg temps. En alguns casos rars es presenten manifestacions de colapse, freqüència de pols i disnea. Quan la segona injecció té lloc dintre el sis dies consecutius a la primera, no's presenta cap reacció.

Per a evitar aquestes reaccions anaflàctiques, d'aspecte serio, es convenient que hi hagi preparats sèrums procedents de distints animals, per a aixis poguer escullir una albúmina que encara no hagi sigut introduïda per via parentèrica a n'el organisme del pacient. Altre procedir consisteix en vacunar al malalt contra els accidts anaflàctics. Per exemple fer, una hora abans, una injecció del mateix sérum per via rectal o donar subcutaniament, cert temps abans, una injecció d'una solució de dit sérum molt diluïda al 1:100 (0,5 c. c.).

També per a evitar els fenòmens sèrics es útil administrar per via bucal o per la hipodèrmica, lactat o clorur càlcic a la dosis de 0'75 o 1 gr. durant tres dies seguits.

Altre manera d'utilitzar la seroteràpia, consisteix en sangrar al malalt en un dels períodes d'immunitat transitoria que's presenten sovint en aquesta infecció. Aquest procediment, precognitzat per en Duràn de Cottés, té l'inconvenient de que seria necessari treurer una quantitat relativament important de sang

del pacient, en un període en que, ja debilitat per la malaltia, necessita en gran manera aquest element líquid nutritiu. Aquesta auto-seroteràpia tindria l'avantatge de que si no s'utilitzés pel mateix malalt podria servir per a altres pacients, quan tinguéssim de variar la procedència animal del sèrum per a evitar els fenòmens anafilàctics.

QUIMIOTERÀPIA

Hi ha molt poc fet avui dia. Sols hi han escasos tanteigs.

Es compren que tindriem de buscar una substància química capaç de destruir el gèrmen dintre la sang, però sense atacar la vitalitat de les demés cèl·lules orgàniques. Aixó que ja s'ha descobert contra les malalties degudes a protozoaris, no s'ha trobat encara contra les malalties de causa bacteriana. Jo crec, que dintre la complexitat de la molècula dels compostos orgànics, no està lluny el dia en que's descobrirá un agent capaç d'exercir aquesta acció.

Mentrestant s'ha utilitzat amb el nom de quimioteràpia, la injecció d'una serie de sals minerals u orgàniques, per via endovenosa, las que impresionant fortament l'organisme, es creu el fan reaccionar contra la bacteria infectant: Mai aquestes substàncies, que introduïrem amb petitíssima quantitat, creurem podem obrar per acció directa sobre el microbi de la febre de Malta.

Les més freqüentment usades són el cianur de mercuri i el sublimat que s'en donen un centígram diari durant uns quants dies. També s'ha utilitzat, per llurs propietats piretògenes i hiperleucoitaries, el nucleinat de sosa. També el fenol i oxígen, seguint la mateixa via endovenosa.

Els resultats, per ara, no son gens convincents.

Igualment direm sobre l'us dels metalls coloidals. Han sigut assajats tota la gama d'ells. Cap ha produït resultats apreciables.

ALTRES MITJANS

Abans d'acabar diem quelcom sobre'l tractament de les supuracions, que no son rares en aquesta malaltia. Jo n'he observat tres casos, dos d'ells amb aïllament del melitococ d'entre el pus. Si no són abscessos associats amb altres bacteriès, es fa la punció asèptica i, quasi sempre a la fi, es reabsorveixen expon-

taniament. És interessant fer notar que aquestes supuracions coincideixen amb la desaparició definitiva de la febre. D'aquí es deriva la pràctica dels abscessos de fixació que, segons alguns autors, han donat, amb certs casos, bons resultats.

No diré res més dels altres agents farmacològics, puix quasi tots han sigut preconitzats contra aquesta malaltia. Alguns com els antitèrmics de potència forta, criogenina, piramidón, etc. a la llarga sempre son perjudicials per la gran depressió que ocasionen. Per a combatre la hiperpirexia és millor fer ús dels medis físics, banys, llençols mullats, bufetes de glaç, etc.

Sobre el regisme alimentici és bò utilitzar el que vingui més de gust al malalt. No hi ha cap contraindicació per a cap aliment, mentre el ronyó no continga albúmina. En els períodes febrils, alimentar-los amb papilles ben nutritives i fins aliments sòlids si el tubo digestiu els resisteix. En els períodes de baixes temperatures, vigilant l'evacuació diària, podem fer ús d'una alimentació abundant i reparadora. Tant en el regisme com en la medicació, és precís sempre individualitzar el cas.

Hem de tenir en compte que la febre de Malta és una malaltia eminentment septicèmica quin microbi rares vegades es fixa en el budell, per lo que'ns permetrà que aquest funcioni, dintre certa anormalitat, (com és la tendència a la constipació), bastant regularment.

Resumint, direm, que en el tractament de la febre de Malta lo que'ns ha donat més resultats, han sigut, el tractament vacu-noteràpic amb *stock* o auto vacunes, alternant amb la medicació arsenical inorgànica a altes dosis, (0,01 gr. d'arseniat de sosa en injecció subcutània).