

El fong que va canviar la medicina. Petita història de la penicil·lina

Salvador Macip

Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona; Departament de Biologia Molecular i Cel·lular. Universitat de Leicester.

Nota: article de la sèrie "Els fàrmacs a través de la història", projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

El fàrmac miraculós

Albert Alexander era un policia anglès de 43 anys que, el 12 de febrer del 1941, sense ell saber-ho, estava a punt d'entrar als llibres d'història. Alexander estava ingressat a la Radcliffe Infirmary, a Oxford, i tenia una infecció que s'havia complicat, fins al punt que li havien sortit abscessos per tot el cos. La cosa pintava malament. Hi ha poca informació sobre l'origen del problema d'Alexander. La versió més coneguda diu que s'havia fet una rascada a la cara amb un roser, però altres historiadors creuen que havia estat ferit en un dels bombardejos dels avions alemanys mentre estava treballant. Sigui com sigui, el pronòstic d'Alexander era dolent i el seu metge, Charles Fletcher, va decidir provar una estratègia desesperada. Fletcher treballava amb Howard Florey, que feia cinc anys que era catedràtic de Patologia a la Universitat d'Oxford. Florey i el seu col·laborador Ernst Chain (Figura 1) estaven estudiant un compost químic que produïa un fong i havien vist que podia matar bacteris. Acabaven de fer uns experiments crucials en ratolins, en els quals el compost havia curat una infecció per estreptococ, però encara no l'havien provat en humans.

Veient el pobre estat de salut d'Alexander, Fletcher va proposar a Florey i Chain que li deixessin usar el compost experimental en el seu pacient: si realment era tòxic pels bacteris, com totes les dades suggerien, potser podria controlar-li la terrible infecció que l'amenaçava. Florey i Chain van accedir. Li van donar la primera injecció el dia 12 i, en 24 hores, el malalt ja havia millorat espectacularment. Fletcher estava emocionat: semblava que aconseguirien salvar la vida a Alexander. Però Florey i Chain encara estaven més excitats, perquè aquell experiment era la culminació de dos anys intensos de feina i la prova definitiva que havien estat buscant: ara estaven segurs que



FIGURA 1. Howard Florey (segon per l'esquerra a la fila del darrere) i Ernst Chain (quart per l'esquerra a la mateixa fila) (Font: Viquipèdia)

aquella substància mig oblidada, que s'havia batejat feia una dècada amb el nom de penicil·lina, seria la revolució mèdica més important dels últims cent anys¹.

Un científic massa desendreçat

La recerca al voltant de la penicil·lina havia començat més de deu anys abans en un laboratori llòbrec d'un hospital londinenc. La història del descobriment casual d'aquest fàrmac forma part ja de l'imaginari col·lectiu i, qui més qui menys, segur que l'ha sentit explicar algun cop. Tal com diu la llegenda, el matí del divendres 28 de setembre de 1928, el científic escocès Alexander Fleming va anar al seu laboratori, situat al soterrani del Saint Mary's Hospital de Londres (Figura 2), i va veure que, en un cultiu dels bacteris que estudiava habitualment i que, per desgràcia, s'havia deixat accidentalment obert quan havia marxat de vacances uns dies abans, hi havia aparegut un fong (Figura 3).

Correspondència: Salvador Macip
Departament de Biologia Molecular i Cel·lular
Universitat de Leicester
Adreça electrònica: sm460@leicester.ac.uk



FIGURA 2. Alexander Fleming l'any 1943 al seu laboratori al Saint Mary's Hospital de Londres (Font: Viquipèdia)

La contaminació de les plaques al laboratori no és un fet inusual. Al cap i a la fi, les condicions òptimes per a la supervivència fora del seu entorn habitual (temperatura, nutrients, pH...) són similars tant per a les cèl·lules humanes com per als principals microbis i això facilita que apareguin convidats inesperats. Cal anar amb molt de compte per tal que no creixi el que no toca, sobretot bacteris o fongs, que són els microorganismes més resistents; per això, s'usen condicions el màxim estèrils possible. A principis del segle XX, aquests recursos encara no estaven desenvolupats del tot i el control sobre els organismes que es podien cultivar al laboratori eren limitats; per això, les contaminacions eren relativament freqüents.

Fleming tenia reputació de ser un savi despistat, intel·ligent però molt desorganitzat, i també bon observador. I aquesta va ser la seva sort. En lloc de llençar el cultiu contaminat, com possiblement hauria hagut de fer altres vegades, aquest cop Fleming va fixar-s'hi atentament i va adonar-se que al voltant del fong invasor no hi havia cap bacteri. Va deduir que aquell fong fabricava alguna substància que els frenava o, directament, els matava, i va po-



FIGURA 3. Placa de cultiu amb el fong *Penicillium chrysogenum*, nom que rep un complex de diverses espècies que produeixen antibiòtics com la penicil·lina (Font: Viquipèdia)

sar-se a aïllar-ne un extracte. Com que el fong era del gènere *Penicillium*, va decidir que aquest compost misteriós l'anomenaria penicil·lina. Va publicar els seus resultats el 1929².

Curiosament, aquest moment clau per a la història de la medicina i de la humanitat va passar inicialment sense pena ni glòria, potser en part perquè Fleming no va saber entendre la rellevància del seu descobriment i no va saber transmetre prou bé la importància de la penicil·lina als seus companys de professió. Es pensava que seria útil sobretot com a desinfectant, però no va pensar que podria ser segur usar-la també en humans. De desinfectants ja se'n coneixien uns quants, però de fàrmacs que poguessin eliminar els bacteris que infectaven una persona sense causar efectes secundaris importants encara no n'hi havia cap de comercialitzat. I això era essencial, perquè la principal causa de mort a la majoria de franges d'edat en aquell moment eren encara les malalties infeccioses. Qualsevol metge hagués pogut dir que una de les principals necessitats de la humanitat era trobar un fàrmac que matés o frenés el creixement d'un bacteri, el que a partir del 1942 es va popularitzar amb el nom d'antibiòtic.

Com dissenyar una bala màgica

La clau d'un bon antibiòtic és que sigui tòxic per als microorganismes però no per a les cèl·lules humanes, per evitar fer mal a l'hoste. Per tant, ha d'aprofitar alguna de les diferències clau que hi ha entre els organismes pluricel·lulars i els microbis que els infecten. És el que s'havia descrit com una "bala màgica", un terme inventat per Paul Ehrlich, una arma que només mata el seu objectiu i deixa

la resta en pau. En aquest sentit, la penicil·lina era la bala màgica perfecta, perquè és capaç d'entrar fàcilment en els bacteris i, un cop dins, inhibeix la síntesi de la paret cel·lular, un component d'aquests microbis que no tenen les cèl·lules humanes. Sense poder fabricar la paret, els bacteris moren quan intenten multiplicar-se.

Dorothy Hodgkin (Figura 4), una cristal·lògrafa de la Universitat d'Oxford va contribuir de manera important a entendre com la penicil·lina aconseguia aquest efecte quan, el 1945, va definir l'estructura química del compost usant la tecnologia de raigs X, tot i que el descobriment no es va publicar fins el 1949³. Hodgkin va veure que la penicil·lina era relativament simple (Figura 5), però tenia una estructura circular, que es va anomenar anell β -lactama, que és precisament la que s'uneix a les proteïnes necessàries per formar la paret dels bacteris. Això va permetre, més endavant, entendre com adquireixen resistències els bacteris.

Igual que la penicil·lina, la majoria dels primers antibiòtics que es van descobrir eren d'origen natural: provenien de microorganismes que es troben en el medi ambient. La penicil·lina la produeix un fong; però, en realitat, els propis bacteris, sobretot els que es troben al terra, són els principals fabricants d'antibiòtics. Inicialment es creia que la funció d'aquestes substàncies era la de matar altres microbis, eliminar la competència per tal que els bacteris que les fabriquen poguessin ocupar un ecosistema o defensar-se contra organismes invasors. Però darrerament s'està imposant la visió que els antibiòtics poden tenir també funcions més pacífiques com, per exemple, la de la comunicació. És lògic que els microbis vulguin cooperar amb els altres organismes amb els que comparteixen l'ecosistema, més que no lluitar-hi, i que, per això, els calgui desenvolupar algun sistema de missatgeria. La diferència seria sobretot de dosi: si aquestes substàncies es produeixen en quantitats molt més altes que no pas les que es troben en la natura, llavors sí que es converteixen en tòxiques.

Des del descobriment de la penicil·lina s'han creat diversos derivats de la substància original (que ara rep el nom de penicil·lina G), modificant-ne lleugerament l'estructura química i produint-los sintèticament seguint protocols optimitzats. L'ampicil·lina i l'amoxicil·lina, per exemple, es troben entre els derivats més usats, perquè ataquen un espectre més ampli de bacteris que la penicil·lina d'origen natural.

Els antecedents

Tot i que Fleming se sol emportar la fama del descobriment de la penicil·lina, no va ser l'únic, ni tan sols el primer, que va adonar-se de la guerra silenciosa que es lliurava entre fongs i bacteris. En aquest sentit, les primeres observacions són de 1870. El 1871 ja s'elucubrava sobre la possible habilitat del *Penicillium* per frenar infeccions en



FIGURA 4 . Dorothy Hodgkin (Font: Viquipèdia)

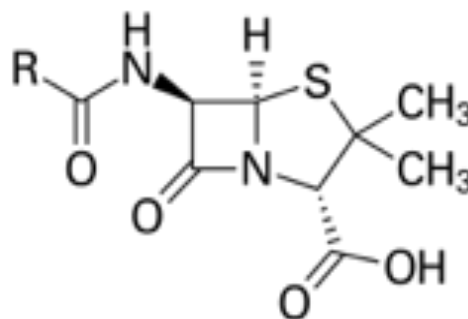


FIGURA 5. Estructura química de la penicil·lina, amb l'anell β -lactama al centre (Font: Viquipèdia)

humans i el 1875 es va descriure formalment en un article científic l'activitat antibacteriana del *Penicillium*. Cap d'aquests informes va aconseguir despertar prou interès com per investigar a fons aquest fenomen, almenys fins que mig segle després Fleming s'hi va tornar a posar⁴. El concepte clàssic d'antibiòtic és fins i tot anterior a tot això. Tant la medicina tradicional xinesa com l'egípcia, la grega i l'àrab usaven fa segles, d'una manera intuïtiva, plantes i fongs per tractar infeccions. Sense conèixer els mecanismes implicats, aquests metges primitius ja havien descobert que a la natura hi ha substàncies que aturen els microbis.

El 1877, Louis Pasteur i Robert Koch descrivien que certs bacteris podien interferir en la reproducció d'altres, un fenomen que van anomenar originalment antibiosi. Tenien clar que fabricaven alguna mena de substància amb unes propietats tòxiques per a certs microbis. La penicil·lina no és ni tan sols el primer antibiòtic que es va sintetitzar: aquest honor és de l'arsfenamina (o Salvarsan, útil sobretot contra el *Treponema pallidum*, el bacteri que causa la sífilis), que va ser obtinguda per Paul Ehrlich, també a finals del segle XIX. El Salvarsan, comercialitzat a partir del 1910, tenia massa efectes secundaris com per ser usat de forma àmplia en humans. El primer antibiòtic disponible comercialment va ser el Prontosil, descobert el 1932 als laboratoris de Bayer per Gerhard Domagk, que el 1939 va rebre el premi Nobel per aquest motiu. Malgrat tots aquests exemples anteriors, la penicil·lina és en realitat el fàrmac que va encapçalar la revolució dels antibiòtics i es va convertir en el primer d'aquesta classe de fàrmacs que es podia administrar massivament.

Van haver de passar deu anys des d'aquell dia al soterrani del Saint Mary's Hospital fins que Florey i Chain recuperessin els treballs pioners de Fleming amb la idea de convertir aquella curiositat biològica en un fàrmac, inspirats també pel que el patòleg Cecil Payne havia fet a la Universitat de Sheffield el 1930, en què dos nens que tenien una infecció als ulls havien estat tractats amb un extracte dels fongs de Fleming. En els seus primers experiments, Florey i Chain van confirmar que la penicil·lina matava una gran varietat de bacteris i tenia pocs efectes secundaris. Això la feia molt més atractiva que tots els altres fàrmacs descrits fins llavors. El 1940 van publicar a la revista *The Lancet* els resultats del seu estudi revolucionari en ratolins, realitzat l'any anterior⁵: a vuit animals se'ls havia injectat una variant virulenta d'èstreptococ i només quatre d'ells havien rebut una injecció de penicil·lina; l'endemà, aquests quatre estaven vius i els altres quatre havien mort per culpa de la infecció. En llegir l'article, el mateix Fleming, sorprès que algú estigués interessat en la seva antiga troballa, va decidir visitar-los al seu laboratori d'Oxford. Els sorpresos llavors van ser ells: no es pensaven que Fleming encara fos viu. Tot i haver treballat de forma independent, Fleming, Florey i Chain van acabar compartint el premi Nobel de 1945 pels seus treballs amb la penicil·lina. Es rumoreja que la relació entre Fleming, Chain i Florey no era especialment bona, sobretot perquè al darrer l'irritava que la premsa atorgués a Fleming la major part del mèrit del descobriment, quan creia que ell havia contribuït molt més a fer-la arribar als malalts.

Arriba la revolució

El 1940 encara quedaven uns quants obstacles importants per aconseguir que la penicil·lina es convertís en la revolució mèdica que Florey i Chain havien anticipat. La història

d'Albert Alexander, el policia infectat, no havia acabat bé. Després de quatre dies rebent injeccions, Fletcher havia hagut d'aturar el tractament per una raó molt simple: se'ls havia acabat la penicil·lina. Els cultius de fongs que tenien Florey i Chain al laboratori no en produïen prou quantitat d'una manera suficientment ràpida. Havien arribat a reciclar la poca penicil·lina que Alexander excretava per l'orina, purificant-la i tornant-l'hi a injectar, però ni això havia estat suficient. Alexander va acabar morint unes setmanes després.

Altres pacients tractats en aquells primers dies van tenir més sort i es van poder curar d'infeccions més lleus, però continuaven essent casos aïllats. El més urgent era trobar la manera de produir la penicil·lina en quantitats suficients per poder-la començar a usar de forma regular. Això era especialment important en el context de la Segona Guerra Mundial, que en aquells moments estava en el seu punt àlgid, perquè, com sempre havia passat al llarg de la història, morien i quedaven incapacitats més soldats per culpa de les infeccions que per les bales. Quan els polítics es van adonar del seu potencial, fabricar penicil·lina es va convertir a partir de llavors en un secret d'estat i en una part important de la cursa per guanyar la guerra.

El Regne Unit, immers en els moments més crus de la lluita contra Alemanya, no tenia els recursos necessaris per produir massivament penicil·lina, per això Florey va recórrer als Estats Units. Amb l'ajut del Departament d'Agricultura, van trobar les millors condicions per fer créixer el *Penicillium* que havien portat d'Anglaterra, usant uns tancs massius on es fermentava el fong en un medi especial i amb l'ajut de bombolles d'oxigen esterilitzat. Si l'any 1941 amb prou feines existia prou penicil·lina per tractar uns quants pacients, amb la que els Estats Units produïa, el 1942 ja se'n podia curar un centenar. Això era possible gràcies a la col·laboració amb companyies farmacèutiques com Merck, Pfizer, Lilly o Squibb, que tenien els recursos tècnics per muntar factories per generar l'antibiòtic. La producció augmentava en projecció geomètrica any rere any, a mesura que milloraven les condicions de cultiu.

Mentrestant, els alemanys també ho estaven intentant, a partir de cultius que Fleming havia enviat a científics del país abans de la guerra o de cultius que hi havia als laboratoris de la França ocupada, però mai en van arribar a produir suficient quantitat per donar-la als seus soldats. Els aliats van continuar millorant el procés i el 1944 ja es tractaven la majoria de soldats dels exèrcits britànic i americà que tenien sífilis i gonorrees, unes de les infeccions no mortals que causaven moltes baixes i que, per tant, permetien als soldats tornar al front un cop curats (Figura 6). Es diu que precisament per això Churchill va prioritzar l'ús de la penicil·lina en aquestes malalties més lleus, abans que en les infeccions dels ferits greus.

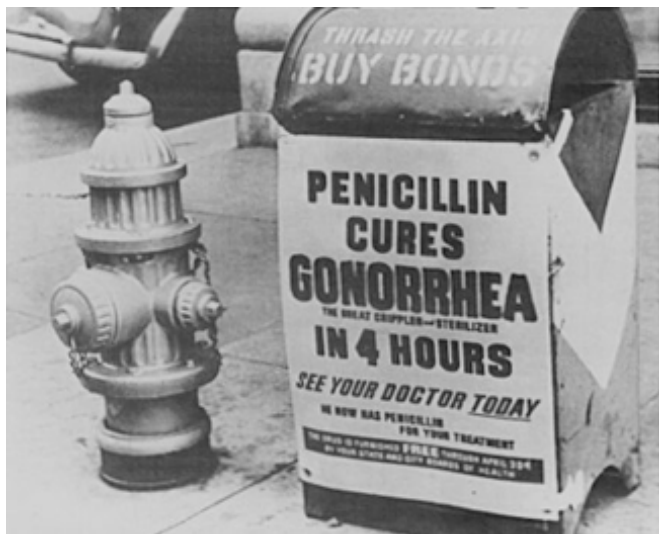


FIGURA 6. Un anunci de penicil·lina dirigit a soldats durant la Segona Guerra Mundial (Font: Viquipèdia)

El 1944, els Estats Units ja produïa més d'un bilió de dosis del fàrmac i l'any següent aquesta quantitat s'havia multiplicat per mil. Els zeros no paraven d'afegir-se a la xifra de producció, a la vegada que els costos es reduïen dramàticament. Els primers anys, l'ús de la penicil·lina es va limitar a l'entorn militar, però cada cop hi havia més demanda al costat civil. Als anys 1950, després de la guerra, la penicil·lina ja arribava a la majoria de malalts que la necessitaven a Europa i els Estats Units.

La penicil·lina a Catalunya

Mentre Europa patia el drama de la Segona Guerra Mundial, Catalunya, submergida en una llarga postguerra, se'n mantenia al marge. Malgrat que no hi havia la urgència de trobar un fàrmac per tractar les infeccions dels soldats, els metges catalans també necessitaven un antibiòtic que els permetés salvar els seus pacients. Els farmacèutics Pere González i Antoni de Paula Pouplana, junt amb el veterinari Josep Vidal, el metge Jaume Sunyer i l'epidemiòleg Pau Cartaña van treballar conjuntament per a poder importar el nou descobriment i produir una penicil·lina pròpia. González, Sunyer i Vidal eren deixebles de Ramon Turró, que treballava al prestigiós Laboratori Microbiològic de Barcelona. Després de la guerra civil, tots tres van patir represàlies per part dels vencedors, però, al cap de pocs anys, tots tres, junt amb Cartaña, van començar a treballar al Laboratori Experimental de Terapèutica Immunògena (LETI), que s'havia pensat com a centre de producció de vacunes i era propietat d'Antoni Pouplana⁶.

A finals de 1943, els cinc científics van començar a buscar la manera d'aconseguir sintetitzar aquest compost nou que Florey i Chain havien descrit en el seu article de 1941, malgrat que es topaven amb les dificultats derivades del fet que, de cop i volta, la fabricació de la penicil·lina ha-

via esdevingut un secret militar. Tot i els obstacles, el 1944 publicaven a la revista *Medicina Clínica* els seus resultats, el que segurament és el primer intent exitós de produir penicil·lina a l'Europa continental, obtinguts a partir d'una soca de *Penicillium* que havien aconseguit no directament de Fleming, sinó de l'Institut Lister de Londres. Es diu que Fleming es va enfadar pel fet que se l'haguessin saltat i quan, anys després, va visitar Catalunya, va evitar anar a veure els científics del LETI.

Després de reproduir els experiments de Fleming, la notícia va córrer com la pólvora a Barcelona i la gent feia cua davant dels laboratoris per aconseguir penicil·lina, que després s'anava reciclant de l'orina dels que la rebien per a fer-la durar més. A partir d'això, els catalans van intentar fabricar penicil·lina en quantitats suficients per ser usada clínicament, perquè la que arribava a l'Estat espanyol es comprava a preu d'or a Brasil i era clarament insuficient per a les necessitats del moment. Ho van fer, després de rebre el permís del govern el 1945, associant-se amb la Unió Química Farmacèutica d'Horta, que va aportar la capacitat logística. Gràcies a això, el 1946 aconseguien que comencés la producció i venda de penicil·lina autòctona a Catalunya i el 1948 ja havien incorporat al procés les millores descrites pels laboratoris americans, ajudats per l'impuls del govern espanyol, que llavors ja l'havia declarat "producte d'interès nacional". No va ser fins als anys 1950 que la fabricació, recolzada per l'estat i distribuïda per tot el territori a partir de la creació de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos, amb seu a Aranjuez i no a Catalunya, on s'havien fet els estudis pioners, va establir-se de manera continuada a Espanya i el fàrmac va arribar regularment a totes les farmàcies.

La temuda resistència

La penicil·lina va ser el primer antibiòtic amb una utilitat clínica rellevant i va iniciar l'era moderna de la lluita contra les infeccions. Es calcula que ha salvat centenars de milions de vides. Actualment hi ha unes divuit classes diferents d'antibiòtics, cadascuna amb especificitat contra tipus concrets de bacteris, però els derivats de la penicil·lina continuen usant-se regularment amb èxit. Com que la penicil·lina és un dels antibiòtics que fa més temps que es coneix i s'ha administrat de forma massiva, també és un contra el qual més bacteris han desenvolupat resistència. Per això, avui en dia ja no s'usa la forma original (l'anomenada penicil·lina G) ni cap de les seves variants d'origen natural (conegudes com penicil·lina F, X i K).

Precisament, el gran problema de tots els antibiòtics és que els bacteris s'hi acaben tornant insensibles. El mateix Fleming va predir-ho ja el 1945. És el que s'anomena resistència: un bacteri deixa de ser susceptible al fàrmac que normalment el matava o frenava i cal buscar-ne un

de nou que faci la mateixa feina. És un procés dirigit per la selecció natural: les mutacions que apareixen de manera espontània en els bacteris fan que, per atzar, algun d'ells adquireixi l'habilitat de resistir l'antibiòtic. Això farà que aquest bacteri i els seus descendents puguin multiplicar-se millor i així acaben convertint-se en la variant dominant.

En el cas de la penicil·lina, la resistència sol provenir de l'habilitat dels bacteris de fabricar un enzim que es diu penicil·linasa o algun altre de la mateixa família, que reben el nom de β -lactamases. Aquests enzims destrueixen l'anell β -lactama de la penicil·lina i els seus derivats, de manera que el fàrmac queda inactiu. Pocs anys després de la introducció massiva de la penicil·lina, ja es van trobar bacteris que no hi responien perquè fabricaven penicil·linasa. Menys de deu anys després, pràcticament tots els bacteris del tipus *Staphylococcus aureus* havien adquirit aquesta habilitat. La solució a l'aparició d'aquests bacteris resistents va ser començar a usar una forma sintètica de penicil·lina, estrenada el 1959, que la penicil·linasa no podia atacar. Aquest derivat es va anomenar meticil·lina.

Però avui en dia ja existeixen bacteris resistents a la majoria d'antibiòtics, inclosos els nous derivats de la penicil·lina. El més comú és l'*Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (SARM), que va començar a veure's a finals dels anys 1990. Als Estats Units hi ha 100.000 infeccions cada any per SARM i unes 19.000 són mortals. És un nombre més elevat de morts que les causades per la sida. També s'ha vist que fins a un 25% de la gent gran que viu en residències està infectada per SARM.

El nombre de SARM es va mantenir baix fins la dècada de 1980. Tot i que hi havia brots periòdics als hospitals, es podien controlar bé aïllant els malalts. A poc a poc, els SARM van començar a adquirir resistència a un espectre més ampli d'antibiòtics. Actualment, entre el 60% i el 70% de tots els *S. aureus* que es troben en els hospitals són resistents a més d'un antibiòtic. A partir de la dècada de 1990, van començar a detectar-se també brots d'infeccions per SARM fora dels centres sanitaris. Per sort, els SARM encara es poden tractar amb vancomicina, un antibiòtic molt potent, tot i que, com era d'esperar, ja s'han vist les primeres resistències.

La penicil·lina i el futur dels antibiòtics

A pesar que, actualment, la penicil·lina no té un paper rellevant en el tractament de les infeccions, ha sigut un dels fàrmacs que més ha canviat el futur de la humanitat. Malgrat que no va ser el primer antibiòtic descobert, la seva simplicitat química i el seu potent efecte va permetre que es convertís en el primer que es podia produir de forma massiva i administrar arreu del món. Això va canviar radicalment el pronòstic de moltes malalties i és un dels factors que explica millor que l'esperança

de vida augmentés d'una manera progressiva en la segona meitat del segle XX. Els seus derivats continuen usant-se àmpliament i, així, mantenen viu el llegat d'aquest fàrmac que va donar-se a conèixer gràcies a un accident en un laboratori d'un hospital anglès i que va triomfar gràcies a la tenacitat d'una sèrie de científics, treballant per universitats i per companyies farmacèutiques, que van saber entendre el seu potencial. No s'ha de menysprear tampoc l'impuls que van representar les necessitats derivades d'un conflicte bèl·lic que assolava Europa, que van actuar com l'estímul necessari per accelerar el procés. De la mateixa manera que la guerra va accelerar els descobriments relacionats amb l'energia atòmica, també va facilitar la inversió en la indústria dels antibiòtics.

A partir dels anys 40 del segle passat, es va anar descobrint un nombre important d'antibiòtics, molts d'origen natural, però la tendència s'ha anat revertint amb el temps. En els darrers cinquanta anys, només se n'ha descrit quatre tipus diferents nous (les oxazolidinones, els lipopèptids, les diariquinquinines i les pleuromutines), la qual cosa és un problema important, perquè els bacteris no paren mai d'adquirir resistències a qualsevol antibiòtic que s'usa regularment. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) porta anys advertint que el ritme actual de descobriment d'antibiòtics no és suficient per fer front a les resistències; això ens encamina a una crisi sanitària mundial que pot tenir conseqüències imprevisibles⁷. Cal una nova iniciativa coordinada de recerca, tant pública com privada, similar al que es va fer amb la penicil·lina, per evitar quedar-nos altre cop desprotegits davant l'amenaça dels bacteris patògens. La història de la penicil·lina està plena d'esforç, tenacitat i cops de sort; esperem que ens serveixi d'exemple per a solucionar les possibles futures crisis de salut planetària.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Gaynes R. The discovery of penicillin—New insights after more than 75 years of clinical use. *Emerg Infect Dis.* 2017 May;23(5):849-53.
2. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of *B. influenza*. *Br J Exp Pathol.* 1929;10:226-36.
3. Crowfoot D, Bunn CW, Rogers-Low BW, Turner-Jones A. X-ray crystallographic investigation of the structure of penicillin. A: Clarke HT, Johnson JR, Robinson R. (eds.). *Chemistry of penicillin*. Princeton: University Press; 1949. p. 310-67.
4. Macip S. *Les grans epidèmies modernes*. Barcelona: La Campana; 2010.
5. Chain E, Florey HW, Gardner NG, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet.* 1940;236:226-8.
6. Almirall J, Granero X. *Aportació de Catalunya a la història de la penicil·lina*. Barcelona: Col·legi Oficial de Metges de Barcelona; 2021.
7. The PLoS Medicine Editors. Antimicrobial resistance: Is the world UNprepared? *PLoS Med.* 2016;13(9):e1002130.