

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund einer Krankengeschichte stellt der Autor einige Betrachtungen über die Symptomatologie, pathologische Anatomie, Aethiologie und Pathogenese des Syndroms von "Waterhouse-Friderichsen" an.

RÉSUMÉ

A l'occasion d'une histoire clinique, l'auteur fait quelques considérations sur la symptomatologie, anatomie pathologique, étiologie et pathogénie du syndrome de "Waterhouse-Friederichsen".

TERAPEUTICA LOCAL CON PENICILINA
"BRUTA" EN OFTALMOLOGIA

G. BARJA DIÉGUEZ

Instituto Oftálmico Nacional.

A la memoria de nuestro querido profesor el malogrado doctor D. ANTONIO GARCIA MIRANDA, al que tanto debo y guardo los mejores recuerdos.

No hace muchos años observó FLEMING que en los cultivos impurificados con ciertos hongos del género *Penicillium* no crecían las bacterias del modo habitual, sospechando que al desarrollarse los citados hongos producían sustancias que impedían el crecimiento normal de los microorganismos allí presentes. Tales hechos sirvieron de base a FLOREY, ABRAHAM, CHAIN y colaboradores para obtener un producto que por extraerse de los cultivos del mencionado hongo recibió el nombre de Penicilina, sustancia constituida por un ácido orgánico.

En 1877, antes del trascendental descubrimiento de FLEMING, PASTEUR y HOUBERT observaron que los cultivos del ántrax cesaban de crecer cuando eran contaminados por algunos hongos. Años más tarde, LOVEL, RAISTRICK y CLUTTERBUCK estudiaron la manera de extraer la penicilina, pero sus esfuerzos fueron ineficaces, concluyendo que esta droga era demasiado lábil para usos clínicos. Este fracaso hizo que la droga no fuera descubierta antes, y que su empleo en la clínica se retrasara durante tantos años.

Sir ALEXANDER FLEMING, uno de los discípulos más aventajados de ALMROTH WRIGHT, durante su carrera le entusiasmó profundamente la destrucción de las bacterias por los leucocitos, habiendo observado que los antisépticos químicos en las heridas eran más destructivos para los leucocitos que para los gérmenes. Con mo-

tivo de una publicación del Prof. BIGGER, se hallaba FLEMING trabajando sobre la variación de las colonias de estafilococos, observando que a consecuencia de una colonia de hongos que se había formado a un lado de la placa de cultivos los estafilococos hasta una gran distancia alrededor de los hongos sufrián lisis, encontrándose un área limpia de bacterias, y cuando otros organismos se pusieron en el mismo sitio, éstos fueron muertos. El hongo corresponde al género "*Penicillium*", identificándose más tarde este hongo como *Penicillium notatum*, especie que había sido descubierta por WESTLING en Noruega.

La actividad bacteriostática del *Penicillium* fué descubierta por casualidad en un laboratorio bacteriológico de Inglaterra hace siete años, siendo así como a consecuencia de un accidente casual fué descubierta la penicilina, y que inmediatamente varias especies fueron empleadas para producir el *Penicillium*: *P. notatum* de Westring, *P. chrysogenum* de Thom, *P. eyano-fulwurn*, *P. rubrum*, *P. baculatum* y otras razas, que muestran satisfactoria producción. FLOREY dedicó directamente su atención a la penicilina en 1938, cuando se unió al competente bioquímico CHAIN, acompañado de otros autores, ejecutándose entre todos un amplio plan de estudios sistemáticos.

A requerimiento del National Research Council, de Washington, y al amparo de la Rockefeller Foundation, llegó FLOREY a Norteamérica en julio de 1941, acompañado por HEATLEY, para continuar sus investigaciones, y especialmente atacar el problema de la producción. Por medio de ROSS HARRISON, Presidente del Consejo Nacional de Investigaciones, FLOREY fué puesto en contacto con el laboratorio de hongos del Departamento de Agricultura, y a través de la cooperación de COGHILL, Director de la Sección de Fermentación de dicho Departamento, nuevos métodos fueron realizados para incrementar la producción, que en pocos meses aumentó, facilitada por importantes fábricas de drogas americanas. FLOREY regresó a Inglaterra en septiembre de 1941, y HEATLEY permaneció en América por algún tiempo más para intervenir en las negociaciones de la gran escala de producción.

Un año después, por mediación de la British War Office, fueron enviados al Norte de África para estudiar el uso de la penicilina en las heridas de guerra. Apenas FLOREY regresó de África, marchó a Australia, país de su nacimiento.

Es la historia de esta sustancia ejemplo de alta investigación médica y perfecta cooperación internacional en tiempo de guerra.

La penicilina repercutió poco en Oftalmología, porque la indicación más importante la constituye las grandes infecciones generales de peligro mortal y las heridas infectadas. Sin embargo, como es eficaz en las bacterias de la supuración y la acción irritativa local es nula cuando está acentuada la pureza del medicamen-

to, también los oftalmólogos nos aprovechamos de esta sustancia.

En el transcurso de nuestros ensayos clínicos, hemos comprobado que cuando la sal sódica es bastante pura y no contiene éter, se tolera bien, incluso a concentrada solución. Igualmente ocurre con la pomada.

La gran trascendencia que el portentoso descubrimiento de FLEMING tiene en la medicina moderna, nos indujo a aplicar la penicilina "bruta" de los Laboratorios Ibys en nuestra especialidad, para comprobar personalmente su eficacia e intentar de beneficiar, con su empleo, a los enfermos de nuestra clínica, dirigida por el malogrado Prof. GARCÍA MIRANDA (q. e. p. d.) durante los años 1945 y 46.

Hemos ensayado esta droga con resultados más o menos brillantes, según veremos por las abreviadas historias clínicas que a este trabajo acompañan, cuya penicilina bruta fué puesta a nuestra disposición por los Dres. URGOITI y URIOSTE, aprovechando ahora esta ocasión para darles las más expresivas gracias, ya que tuvieron la amabilidad de enviarnos a la clínica toda la droga necesaria para nuestras experiencias.

Referimos algunos detalles de los caracteres más salientes de esta penicilina "bruta" y de la forma de obtención utilizada por los mencionados autores: Seleccionaron diversas colonias del género *Penicillium*, sembrándolas sobre un medio de agar glucosado en placas de Petri. De esta siembra obtuvieron 13 cepas, que sembraron en una gran placa durante varios días a 24 grados. Despues vertieron sobre la placa un cultivo de estafilococos áureos a 37 grados para que se desarrollaran los estafilococos contaminantes, viéndose que de las 13 colonias sembradas había algunas que presentaban a su alrededor un área completamente transparente, que indicaba la inhibición del crecimiento del estafilococo por las sustancias antagonistas a dicha bacteria, producidas por el crecimiento del *Penicillium*. Este hongo seleccionado se siembra en tubos Roux con patata y medio Czapek, reconociéndose las esporas ocho días después para realizar siembras a grandes volúmenes.

La actividad de esta penicilina en relación con la de FLEMING (*Penicillium notatum*) no concentrada, es, según estos autores, algo superior.

Con la de FLEMING se consiguieron valoraciones de 1 a 1,3 unidades por centímetro cúbico, mientras que con ésta se llegó hasta 1,7 unidades por centímetro cúbico. Esta mayor actividad de penicilina bruta sobre la purificada, lo atribuyen a que cuando no se purifica el producto, quedan sustancias todavía no aisladas de gran poder bacteriostático formando un complejo antibiótico, parecido a lo que ocurre con la levadura de cerveza en relación con la vitamina B₁ pura, cuya mayor actividad y resultados terapéuticos conocemos.

La penicilina bruta (no purificada) tiene además la ventaja sobre la original (purificada) de ser más estable, ya que esta última tiene que

ser conservada a bajas temperaturas, y aun así a los tres meses pierde actividad. Mientras que la penicilina "bruta" se conserva a la temperatura ambiente sin menoscabo de su actividad más de tres meses, y más aún en la nevera.

Hemos observado en el curso de nuestros ensayos que la penicilina de Ibys "bruta", al instilarla, produce a veces en algunos enfermos un ligero escozor, fácilmente tolerable y que pronto se disipa, quizás esto debido a la acción del éter que sirve para preparar las ampollas en solución. Para evitar el escozor hay que abrir las ampollas un cuarto de hora antes de las instilaciones para evaporar el éter.

A continuación exponemos en forma abreviada las conclusiones del tratamiento con esta penicilina española:

BLEFARITIS.—Después de los resultados por nosotros realizados con esta droga, podemos manifestar que en esta afección los resultados obtenidos por nosotros no son muy satisfactorios, careciendo de eficacia en las formas crónicas sostenidas por defectos de refracción (astigmatismo, hipermetropia) y en las alteraciones constitucionales a que a veces va ligada la blefaritis (anemia, escrofulosis, etc.). En las formas agudas los resultados son más brillantes.

DACRIOCISTITIS.—Los lavados del saco con penicilina (Ibys) detienen la supuración en las inflamaciones purulentas de la vía lagrimal.

En las dacriocistitis subagudas y fistulizadas, hace disminuir grandemente la inflamación, verificándose la extirpación del saco con menos hemorragia, dolor y necesitándose menos cantidad de anestesia local para la operación.

En las dacriocistitis crónicas, los constantes lavados con solución de esta penicilina por el punto lagrimal inferior permiten, en algunos casos, restablecer la permeabilidad por medio de sondas.

En la fase aguda de la dacriocistitis está más indicado el tratamiento general de sulfamidas a grandes dosis que las aplicaciones locales de esta droga.

Proponemos que, con objeto de evitar las molestias inherentes a estos lavados de penicilina en las vías lagrimales se inyecte previamente cocaína en vez de novocaina, empleada por los autores extranjeros. Se inyectará 0,5 c. c. de cocaína al 4 por 100 con dos gotas de solución de adrenalina al milésimo.

CONJUNTIVITIS.—En casos crónicos esta droga es de resultados terapéuticos menos brillantes que con los antisépticos clásicos de sales de plata, cinc, etc. No estando, por lo tanto, indicada nuestra penicilina en los estados crónicos de conjuntivitis.

Mejores resultados se obtienen en la conjuntivitis aguda, dependiendo el éxito de la sensibilidad al germen que la produce, siendo los Gram positivos (estafilococo, estreptococo y neu-

mococo) los más sensibles, y, en cambio, son resistentes a la penicilina "bruta" los Gram negativos (bacilo de Koch-Weeck, Morax-Axenfeld y Pfeiffer). Estando indicado, por lo tanto, el colirio de esta droga en los casos agudos siempre que los gérmenes que la sostengan sean penicilinosensibles.

OFTALMIA NEONATORUM. — Mejoran con este fármaco, dando el mismo resultado terapéutico que con el habitual tratamiento de sales de plata, mercurocromo, sulfamidas, etc. Aunque nosotros no hemos obtenido grandes éxitos, creamos que ha sido debido al difícil control de niños tan pequeños y a la escasa concentración de nuestro medicamento, ya que los autores extranjeros operan a concentraciones hasta de 2.500 unidades Oxford, y esta penicilina es tan sólo de 25 unidades Oxford.

QUERATITIS (úlcera de hipopión). — Esta penicilina es el mejor antiséptico contra esta grave infección; bien empleado este tratamiento local, actúa haciendo desaparecer esta úlcera serpiginosa.

Las inyecciones de este medicamento en cámara anterior, previa paracentesis, van seguidas de éxito, siempre que simultáneamente se practiquen lavados de las vías lagrimales con esta droga varias veces al día; de lo contrario, esta terapéutica es ineficaz.

A veces, en las úlceras de hipopión, no es conveniente extirpar el saco lagrimal, siendo suficiente este tratamiento con penicilina (pudiendo en su defecto recurrir a las sulfamidas); además, la gravedad de la úlcera serpiginosa no depende de que se saque o no el saco, continuando el proceso la misma evolución sin modificarse.

Si optamos por extirpar el saco, debemos ocluir el ojo durante el menor tiempo posible, practicando frecuentes curas diarias con penicilina "bruta", para que las lágrimas y secreción no se almacenen, puesto que son excelente caldo de cultivo aumentado por el calor del vendaje.

Después de cicatrizada la úlcera serpiginosa pueden ser operados de dacriocistitis con objeto de evitar que una posible lesión corneal dé lugar a otra úlcera de hipopión.

TRACOMA. — Despues de numerosos ensayos con esta penicilina, consideramos que este medicamento no ejerce acción en ninguna de las di-

versas formas de tracoma, y creemos que la ligera mejoría obtenida en algunos enfermos se debe a las infecciones sobreañadidas que en algunos casos se presentan.

* * *

No queremos terminar esta labor sin mencionar el brillante trabajo realizado por el Dr. Costi en la Cruz Roja titulado: "Primeros ensayos con penicilina "bruta" en Oftalmología".

BIBLIOGRAFIA

- ARNOLD-SORSEY.—Brit. J. Ophthalmology. Oct. 1945.
 ARNOLD.—Brit. Med. J. Nov., 144, 1945.
 ALPERT.—Amer. Jour. of Ophthalm., 28, 64, 1945.
 ARRUGA.—Arch. Soc. Oft. Hisp-Amer., 846, 1945.
 ARRUGA.—Soc. Oft. de Barcelona, 1945.
 ABRAHAM-GARNER.—Arch. Soc. Oft. Hisp-Amer. Enero 1941.
 ABRAHAM, D. PHIL.—Lancet. Agosto 1941.
 BIGGER.—Lancet. Julio 1944.
 COSTI, C.—Primeros ensayos con penicilina en Oftalmología, 1945.
 CASHELL.—Brit. Med. J., 2, 420, 1944.
 DOROTHY, H.—Quimioterapia. Medical Tomo I, 1943.
 FLEMING.—Bol. Méd. Brit., 2, 1944.
 FLOREY.—Arch. Soc. Oft. Hisp. Amer., 4, 1945.
 GILBERT-STRUBLE.—Journ. Am. Med. Ass., 685, 1944.
 JULER.—Brit. J. Ophthalmology. Jun. 1945.
 KEYES.—América Clínica, 1944.
 LAWRENCE, CARROD.—Arch. Soc. Oft. Misp. Amer., 4, 1944.
 MILNER.—Brit. Med. J., 1944.
 ORTIZ, PERIANES.—Rev. Clín. Esp., 17, 361, 1945.
 PARRY, W.—Brit. J. Ophthalmology. Sept. 1945.
 SALLMANN.—Arch. of Ophthalm., 1944.
 SMITH.—Journ. Am. Med. Ass. Julio 1944.
 URGOITI-URIOSTE.—Academia Médico-Quirúrgica. Madrid. Febrero, 1945.
 YOUNG.—Brit. Journ. Ophthalm., 1945; Historia de la penicilina. Journ. Am. Med. Ass., 1944.

SUMMARY

The principal indications for the use of crude penicillin in common ophthalmological affections are briefly set out.

ZUSAMMENFASSUNG

Man bespricht ganz kurz die hauptsächlichsten Indikationen des Penicillins in Brutto bei den häufigsten Affektionen in der Augenheilkunde.

RÉSUMÉ

On expose brièvement les principales indications de la penicilline brute dans les affections les plus courantes dans l'ophtalmologie.