

tes de una infección melitocólica anterior, por remota que ésta sea, en vista de la frecuente aparición tardía, incluso de muchos años, de artropatías de este origen, hecho poco consignado y valorado generalmente.

3.^a Junto al resto de formas clínicas de las brucelosis hasta ahora consignadas, pedimos un puesto en la nosografía para las que denominamos "Síndromes reumatoideos (o reumatismos) por brucelosis oculta", caracterizados por: a) carencia de antecedente febril (o al menos no registrado) o cualquier otro rasgo clínico típico de brucelosis; b) negatividad de las aglutinaciones específicas; c) afectación artropática, clínica y evolutivamente semejante a

las artritis crónicas reumatoideas, como única manifestación patológica de la infección; d) vacunodiagnóstico positivo, con eficaz resultado terapéutico de la aplicación intravenosa de vacuna. Recabamos la atención de los clínicos sobre estas formas, y la conveniencia de pensar en estas posibilidad ante todo reumatismo de difícil filiación.

4.^a Resaltamos el valor indiscutible del vacunodiagnóstico para descubrir el origen brucelar de todo reumatismo sospechoso de tal etiología, con o sin antecedentes de la misma, y sobre todo para revelar la existencia de las formas ocultas. La sencillez y asequibilidad del método acrecienta su utilidad.

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

LA TERAPEUTICA ENZIMATICA, POR LA ESTREPTOKINASA-ESTREPTODORNASA

S. ALMANSA DE CARA.

Desde que Pasteur entrevió el proceso fermentativo, fueron varios los intentos de Enzimoterapia.

Conocidos son, desde hace tiempo, la acción terapéutica de las diastasas segregadas por la levadura de cerveza; el auge que en otro época gozó la Fermentoterapia láctica; el empleo de la Papaina, enzima vegetal que digiere los albuminoides, y las aplicaciones de la Pepsina y fermentos pancreáticos en Patología digestiva. Estos últimos han sido también empleados, introduciéndolos en la cavidad pleural en casos de empiema, con la pretensión de reforzar los fermentos leucocitarios y a fin de eliminar los coágulos, depósitos fibrinosos y tejidos necrosados. Así, JENKEL en 1921 y HERRMANSDORFER en 1923, señalaron algunos éxitos empleando las instilaciones y lavados pleurales con solución de Pepsina. Este intento fracasó, y su fracaso puede explicarse, ya que, como es sabido, una de las condiciones exigibles para que un fermento despliegue su máxima actividad sobre el "substrato" es la concentración en hidrogeniones, pues cada fermento tiene su afinidad para el "substrato" dentro de una determinada zona de pH. El efecto óptimo de la Pepsina, en dilución acuosa, se desarrolla en un pH de 2,00, y este medio ácido no puede ser mantenido en la cavidad pleural, cuyo pH es de 7,5. Si a eso añadimos que la Pepsina sólo puede desdoblar la molécula albuminoidea en groseros mosaicos de tipo polipéptico, fácilmente se comprende que hubiera de abandonarse por inútil su empleo. Aunque en menor escala, algo parecido sucedió después con la Tripsina, que obra sobre los cuerpos albuminosos, llegando en su desintegración hasta los aminoácidos. Por otra parte, su efecto óptimo se logra bajo una temperatura de 37° y un pH de 7,8, alcalinidad que puede ser fácilmente mantenida en la cavidad pleural. Fué KLÜPPELBERG quien, en estos últimos años, ideó y propagó un procedimiento empleando los pre-

parados Nekrophagín (Wolf-Bielefeld) y el Pan-kreon (Kali-Chemie-Hannover), relatando en su trabajo una casuística bastante alentadora con casos de curación de empiemas tratados años después de su comienzo.

Con la misma finalidad se ha propuesto el empleo de la Heparina, a nuestro modo de ver inconveniente por ineficaz y hasta peligroso.

Ultimamente ARMSTRONG y WHITE, en 1950, han obtenido un enzima por repetidos fraccionamientos de páncreas de buey, la *deoxyribonucleasa*, que actúa sobre las nucleoproteínas de los exudados y viscosidad de la expectoración. Tras su instilación pleural, el exudado se fluidifica y es sencillamente evacuado. Por inhalación o aerosol, el espuma es más fácilmente expectorado, no acusando toxicidad alguna.

En la actualidad se ensaya, bajo los mejores auspicios, la *Hialuronidasa*, que desempeña un importante papel en la fisiopatología del tejido conjuntivo mesenquimatoso. Este enzima influye sobre la viscosidad de los líquidos articulares y permeabilidad de las membranas. En inyección subcutánea mejora de modo sorprendente el dolor, la inflamación y la movilidad de las articulaciones en poliartritis agudas, artritis crónicas y artrosis deformante. Es posible que el efecto antiálgico del veneno de abejas y serpiente se deba a su contenido de hialuronidasa. También acelera los procesos de difusión y reabsorción, por lo que refuerza la acción de la novocaina en la anestesia loco-regional, y facilita la absorción de los medicamentos administrados por vía subcutánea e intramuscular. Se le concede tanta importancia a este efecto "propagador" que hasta se piensa que la virulencia microbiana depende de la riqueza en hialuronidasa de los gérmenes, por favorecer este enzima la absorción, difusión y fijación en los tejidos de sus venenos.

Digamos, como final, que se ha empleado con éxito por vía subcutánea en las manifestaciones de mixedema local, en los sujetos estrumectomizados, como igualmente en determinadas formas de esterilidad, etc.

Desde que TILLET y GARTNER entrevieron que en los caldos del *estreptococo hemolítico* se producía una sustancia capaz de provocar la licuación de los coágulos sanguíneos, hasta que el primero, en colaboración con SHERRY, en su Departamento de Investigación de Terapéutica Enzimática, del Bellevue Hospital, de Nueva York, hace dos años, lograron aislar de dicho cultivo, y CHRISTENSEN purificar la *Streptokinasa-Streptodornasa*, han transcurrido cerca de cuatro lustros, gestación laboriosa, pero al fin fecunda, ya que alumbró un método nuevo de enzimoterapia fibrinolítica.

ESTREPTOKINASA-ESTREPTODORNASA.

Estos enzimas, elaborados y segregados por el *estreptococo hemolítico* en sus caldos de cultivo, son separados de los cuerpos bacterianos por filtración y después purificados y desecados, de forma que se obtiene un producto estéril, libre de microorganismos y rico en unidades enzimáticas. Este producto, además de la *Estreptokinasa-Estreptodornasa*, puede contener otros enzimas del tipo de la *hialuronidasa* y *ribonucleasa*, pero reducidos a una exigua cantidad durante la purificación. Además, conlleva ciertas sustancias *enzimo-inhibidoras*, en tan mínima proporción, que no cuenta prácticamente al hacerse las diluciones para su administración.

El remedio por nosotros usado, y que seguimos empleando en la actualidad, es un producto de Lederle Laboratories Division, por cuya donación nos consideramos obligados a hacer público nuestro agradecimiento.

Se presenta en forma desecada, en frascos que contienen 100.000 unidades de Estreptokinasa y 25.000 unidades de Estreptodornasa. Como la máxima actividad de estos enzimas se desarrolla en medio ligeramente alcalino, el disolvente contiene una solución "tampon" para lograr el mantenimiento de un pH de 7,5.

La Estreptokinasa actúa sobre la fibrina y fibrinógeno, que descompone en polipéptidos sencillos, disolviendo por ello rápidamente los coágulos sanguíneos y exudados fibrinosos.

La Estreptodornasa actúa sobre las nucleoproteínas que forman principalmente los núcleos celulares desmembrándolas en bases purínicas y nucleósidos pirimidínicos, disminuyendo por ello la viscosidad de los exudados purulentos, integrados casi en dos terceras partes por dichas sustancias. Ni el uno ni el otro fermento actúan sobre los núcleos de las células vivas; se trata, por consiguiente, de un método fisiológico.

La Estreptokinasa es un factor de fibrinolisis; la Estreptodornasa representa un agente eficaz en la lisis de los nucleoproteídos; la primera, actúa principalmente sobre los coágulos sanguíneos y depósitos fibrinosos; la segunda, sobre los exudados purulentos. Tanto la una como la otra tienen carácter antígenico, pudiendo provocar la formación de anticuerpos que a la larga inutilizarían su acción. Ambos enzimas se utilizan conjuntamente, ya que hasta la fecha es prácticamente imposible hacer la separación de uno y otro.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Si se pone en contacto una solución de Estreptokinasa con coágulos sanguíneos de procedencia humana, se verifica la liquefacción de los mismos.

Si se hace actuar la Estreptokinasa sobre coágulos de *fibrina* formados por la acción de la *trombina* sobre una solución de *fibrinógeno* puro, esos coágulos fibrinosos no sufren alteración; pero si a dicha mezcla se le añade plasma humano, el coágulo se licúa.

Luego algo debe conllevar la sangre humana que posibilite la lisis. Efectivamente, en la sangre humana existe un enzima fibrinolítico del grupo de las "proteasas". Una pequeña parte de esta proteasa es activa, es la responsable de la liquefacción espontánea del coágulo, aunque sea de modo lento y parcial. Y una gran parte de ella se encuentra en forma estable e inactiva. Este enzima es el llamado *factor lítico* de MIELDSTONE; *Plasminógeno*, de CHRISTENSEN y MAC LEOD, y *Profibrinolisina* de LOOMIS.

La Estreptokinasa obraría como un cofermento activador de dicho factor lítico, en estado de zimógeno o profermento, y al combinarse con tal proteasa desencadenaría rápidamente la fibrinolisis. Es decir, la Estreptokinasa en presencia de ese factor formaría un sistema activo, fibrinógeno y fibrinolítico.

Si en vez de adicionar la Estreptokinasa a un coágulo de sangre humana se le adiciona a un coágulo de sangre de conejo, la licuación del coágulo no se produce. CHRISTENSEN ha demostrado que la lisis es impedita por la gran cantidad de *inhibidores* que contiene la sangre de este animal. En realidad, estos inhibidores existen también en la sangre humana, y son los causantes de que el *factor lítico* o *proteasa* no actúe espontáneamente más que de modo limitado y tardío.

La adición de la Estreptokinasa activaría el sistema fibrinolítico al neutralizar o destruir dichos inhibidores. Vemos, pues, que actúa como activador de un sistema fermentativo inactivo y como neutralizador de los *inhibidores* naturales del factor *fibrinolítico*.

Si se pone en contacto la Estreptodornasa con exudados purulentos, les hace cambiar de densidad fluidificándolos, aumentando la cantidad de sedimento y librando de su ganga a los elementos celulares, como puede apreciarse bajo el microscopio. Para la lisis de las nucleoproteínas no se requiere la adición de ninguna sustancia activadora, pues la *Estreptodornasa*, a diferencia de la Estreptokinasa, es de por sí un enzima activo.

ADMINISTRACIÓN.

El producto por nosotros utilizado es conocido con el nombre de *Varidase* (Lederle), y del que cada frasco contiene 100.000 unidades de Estreptokinasa y 25.000 de Estreptodornasa. Las diluciones deben hacerse en el mismo momento de su aplicación, pues una vez disuelto su potencia enzimática empieza a disminuir, lo mismo a la temperatura ambiente que en la nevera. Hay que cuidar que el disolvente no caiga de modo brusco sobre el polvo, sino que debe deslizarse por las paredes del frasco, evitando toda agitación brusca a fin de que no sufran deterioro estos fermentos, de por sí extremadamente lábiles. El contenido de cada frasco se disuelve en 10 ó 20 c. c. de solución salina o líquido disolvente; menor concentración no es recomendable, ya que las sustancias enzimo-inhibidoras acompañantes muestran mayor actividad cuanto más concentradas son las diluciones.

EFEKTOS FISIOTERAPÉUTICOS.

Introduciendo la Estreptokinasa-Estreptodornasa en cualquier cavidad cerrada que contenga sangre coagulada, acúmulos fibrinosos o exudados purulentos, se inicia la acción enzimática en la primera hora, alcanzando el substrato el máximo de liquefacción entre las 12 y 24, apagándose la actividad desde las 24 horas y quedando extinguido alrededor de las 48. La extinción de la actividad fermentativa no sólo se debe al antagonismo de las sustancias inhibidoras del suero y formación de anticuerpos, como defienden los americanos, sino que a nuestro juicio debe ser tenido en cuenta un hecho casi vulgar en Enzimología. Sabido es que todo fermento no sólo tiene afinidad por su substrato, sino que también por los productos desmembrados en su acción fermentativa, apagándose por ello progresivamente su actividad, que llega a extinguirse cuando cesa la reacción.

Sea sangre coagulada, exudados purulentos o fibrinosos, se produce la liquefacción y fluidificación de los mismos, que deben ser prontamente extraídos no sólo por ser ello la finalidad terapéutica, sino por su poder tóxico, provocador de reacciones piretóticas producidas por la absorción de los productos desmembrados, comparables a las ocasionadas por la penetración en sangre de proteínas extrañas.

Esta reacción piretótica es más precoz e intensa cuando los enzimas se han injectado en cavidad cerrada y se demora el drenaje de los exudados, y es más débil, y hasta no llega a presentarse, cuando se aplican en espacio abierto o se hace su evacuación precozmente.

En nuestros casos hemos observado como síntoma constante una elevación febril que oscila de los 38° a los 40°, persistiendo por un mínimo de tres días, pudiendo prolongarse por espacio de una semana con temperaturas subfebriles. Esta reacción térmica se acompaña de escalofríos, cefaleas, quebrantamiento, anorexia, lengua saburral y a veces náuseas y vómitos. Pueden presentarse dolores torácicos y escapulares, así como manifestaciones cutáneas de tipo urticario, que nosotros no hemos observado, y que al decir de los autores americanos ceden bien por los antihistamínicos de síntesis.

En cuanto a modificaciones hemáticas, hemos observado leucocitosis y neutrofilia, hecho que, aunque no sea de trascendencia, no lo hemos visto consignado en la todavía escasa bibliografía existente. Se ha dicho que este síndrome de agudeza tóxica es más constante y de mayor intensidad en el tratamiento de los *hematomas* que cuando se emplean estos enzimas en los *empíemas*, atribuyendo esta peculiaridad a la reabsorción de la hemoglobina alterada.

Toda esta sintomatología es fácilmente yugulada con dosis de 60 centigramos, cuatro veces al día, de *amidopirina*, y en su defecto con 50 centigramos de *aspirina* cada cuatro horas, como nosotros venimos practicando.

Una vez vaciado el contenido sobre las paredes del continente se provoca una reacción irritativa inespecífica de tipo exudativo-leucocitario, representada por una efusión local de exudado y fagocitos. Estos exudados son ricos en fibrinógeno, y ello es otra razón para el vaciamiento rápido de los mismos a fin de que no puedan originarse nuevos depósitos fibrinosos.

La reacción local subsiguiente da lugar muchas veces a la esterilización de la cavidad, y toda vez

que ni estos enzimas ni los productos intermedios ni finales de su digestión han podido demostrar su poder bactericida ni bacteriostático, dicha esterilidad puede solamente explicarse por una mayor capacitación de las defensas "in situ", es decir, por la acción bactericida de los mismos tejidos. La licuación y evacuación de los componentes gruesos, tras la limpieza que ello supone, hace que desaparezca la barrera viscosa entre los elementos celulares y bacterianos, permitiendo así ejercer su alto poder fagocitante sobre los gérmenes, de otro modo protegidos por la ganga fibrino-albuminosa de los exudados.

La efectividad de esta acción bactericida no puede predecirse por la antigüedad de la infección, sino por la mayor o menor profundidad de la misma, siendo su efecto óptimo cuando el área piógena es superficial, y, sin embargo, puede adelantarse su ineffectividad cuando la infección es profunda.

Es de comprender lo que todo esto supone para la aplicación local de antibióticos en las cavidades supurantes sometidas a la liquefacción enzimática, eliminando la barrera de exudados espesos, viscosos, que sirven de protección a los gérmenes infectantes, y sólo cuando esta protección es abolida es cuando la antibiosis puede ejercer su acción. Y así se explica que tras el fracaso por empleo directo de la *penicilina*, *estreptomicina*, *aureomicina*, etc., se cosechen éxitos sorprendentes con las mismas drogas aplicadas después de la preparación local gracias a los enzimas que estudiamos.

INDICACIONES.

A) *Hemotórax intrapleural*.—Al coleccionarse la sangre extravasada en la cavidad pleural existe la posibilidad de su coagulación; si esa sangre coagulada permanece en dicho espacio, se produce una proliferación fibroblástica del coágulo que motiva su organización, quedando el pulmón aprisionado y su liberación sólo podrá conseguirse por una *decorticación pleuro-pulmonar*.

Desde el uso de la Estreptokinasa-Estreptodornasa, TILLET, SHERRY y READ la emplearon en numerosos casos de hemotórax traumático. EVANS refiere un caso de hematoma intrapleural, consecutivo a una hemorragia por arma de fuego, con buen resultado. GAULD y HAROLD, en una publicación reciente, refieren un caso de hemotórax coagulado, que se originó tras una reinsuflación de neumotórax, y en el que por estos enzimas fué lograda su evacuación, quedando una semana después el espacio pleural libre y el pulmón reexpansionado. RAZEMON y RIBET dan cuenta en su publicación del resultado brillante en un caso de hematoma intrapleural consecutivo a una operación de Jacobaeus.

B) *Hematoma extrapleural*.—Cuando la sangre derramada, como sucede en las frecuentes hemorragias post-operatorias de la neumolisis extrapleural, se coagula en masa, hasta hace poco sólo había dos caminos. Uno incorrecto, abandonarla a su propia evolución, lo que suponía la mayoría de las veces malograr la indicación por pérdida de la bolsa extrapleural.

El coágulo intratorácico constituye un obstáculo serio, es núcleo de síntesis, terreno de infección, y al impedir las insuflaciones el muñón se reexpansiona y se asiste a la reapertura de la cavidad. El otro camino era la *reintervención*.

Desde que conocimos las propiedades de la Estreptokinasa-Estreptodornasa, consideramos que una de sus más bellas aplicaciones tenía que ser en este tipo de hematoma, en los que por primera vez la utilizamos. Y fué un motivo de satisfacción el conocer posteriormente los casos publicados por GAENSLER y STRIEDER, en Boston; METRAS y GAILLARD, de Marsella; CUTLER, en Pensylvania; RAZEMON y RIBET, en Francia, y coincidir con sus apreciaciones.

C) *Hemotórax post-exéresis.*—Aunque en la mayoría de las veces, en estos casos, los derrames hemáticos son flúidos y pueden evacuarse fácilmente, en ocasiones pueden sufrir el proceso de coagulación. Así, RAZEMON y RIBET sientan la indicación, para lisar y extraer los coágulos, después de la resección pulmonar. Igualmente, READ y BERRY han dado cuenta, en una publicación reciente, de varios casos tratados con éxito de hemotórax post-neumonectomía, e insisten dichos autores que cuando se emplea el procedimiento en hemotórax consecutivos a lobectomías o resecciones segmentarias, la evacuación debe ser inmediata, si existe sospecha de fistula broncopleural, ya que puede suceder que dicha fistulización quede oculta por el efecto tapónante de los coágulos fibrinosos, y que al ser aquéllos liuados por los enzimas puede manifestarse la perforación con todas sus consecuencias. En realidad, esto puede evitarse con una correcta pleuralización del muñón bronquial, ya que los enzimas fibrinolíticos no actúan sobre las células vivas.

A este propósito, váriganos citar que CHAMBERLAIN ha presenciado la reapertura del muñón, consecutivo a una lobectomía, por utilizar demasiado precozmente la Estreptokinasa-Estreptodornasa.

Sea cualquiera la localización intratorácica del hematoma, la técnica no difiere en unos y otros casos; en los nuestros, cuyos resultados daremos a conocer próximamente en una revista especializada, hemos procedido como sigue. Puesto que la acción de estos enzimas es por contacto, es indispensable que actúen lo más directamente sobre su substrato, y por ello hacemos la inyección por tres sitios diferentes: utilizando la vía infraclavicular, supraescapular y axilar baja. Hemos empleado para cada caso dos frascos de Varidase diluidos en 20 c. c. de disolvente, a razón de 200.000 unidades de Estreptokinasa y 50.000 de Estreptodornasa. En realidad, esta posología debe relacionarse con la superficie y capacidad del espacio ocupado, así como con el volumen del contenido, ya que no reclamarán la misma dosificación un hematoma de la gran cavidad pleural que otro contenido en una bolsa extrapleural limitada. La primera evacuación la hemos practicado sistemáticamente a las 24 horas, extrayendo una sangre negruzca, alterada, de consistencia casi siruposa. La aplicación de estos enzimas no debe ser ni demasiado precoz ni demasiado tardía, pues su pronta administración entraña el peligro de reproducir la hemorragia, y que al contactar con suturas recientes provoque su dehiscencia; y su empleo tardío puede dar lugar a que se hayan organizado los coágulos, persistiendo copos y grumos fibrinosos de difícil evacuación.

Nuestra conducta ha sido esperar cuando menos una semana, no sólo por evitar la recurrencia de la hemorragia, sino para agotar la espera de una posible liquefacción espontánea del coágulo, como suele verse en muchos hematomas extrapleurales. Proseguimos los lavados con suero fisiológico durante dos días consecutivos. Por lo general es suficiente

una sola aplicación, pero si ello no bastara, guiados por la pantalla radioscópica y por la cantidad y calidad del líquido extraído, decidimos una nueva aplicación a los dos o tres días de la primera.

Sea como fuere, días o semanas después se asiste a la limpieza y desecación de la cavidad, logrando en los hemotórax intrapleurales la reexpansión pulmonar y pleurodesis consecutiva; en los extrapleurales, la recuperación de la bolsa y mantenimiento del colapso mediante insuflación, y en los hematomas consecutivos a las operaciones de exéresis, el vaciamiento del relleno hemorrágico que ocupa el hueco intratorácico.

En suma, nuestras determinaciones en la terapéutica enzimática de los hemotórax serán presididas por las normas siguientes: a) Institución oportuna, ni demasiado precoz ni demasiado tardía. b) Introducción del remedio por vías diferentes a beneficio del contacto de los fermentos con el substrato. c) Evacuación pronta del líquido y productos desintegrados de naturaleza tóxica. d) Lavados y extracciones subsiguientes que garantizan la limpieza y desecación del espacio tratado. e) Instilaciones ulteriores a dichos lavados de antibióticos a fin de evitar la posible infección por las manipulaciones o de esterilizar la cavidad cuando ella fuera séptica.

D) *Empiemas.*—Las supuraciones pleurales, sean agudas, subagudas o crónicas, de naturaleza piógena o tuberculosa, forman un grupo de procesos en los que el empleo de la Estreptokinasa-Estreptodornasa está llamado a cosechar los mayores éxitos. Su utilización estará formalmente indicada cuando se sospecha que el exudado impide sobre los gérmenes la acción antibiótica de las drogas.

En el *empiema inespecífico*, meta o paraneumónico, la introducción intrapleural de 20 c. c. de la solución enzimática debe hacerse después de retirar con trócar la mayor cantidad posible de exudado purulento. Los siguientes lavados y extracciones se practicarán a diario cumpliendo con varios fines: limpieza de la cavidad, evacuación de materiales tóxicos, preparación para un mejor contacto de los antibióticos y aceleración de la reexpansión pulmonar.

Si al cabo de dos o tres días restan depósitos fibrinosos en cantidad apreciable, si el exudado no se aclara y el cultivo bacteriológico permanece positivo, se deberán reiterar las instilaciones, pudiendo repetir el tratamiento hasta cuatro o cinco veces.

En aquellos casos en los que el empiema persiste y fracasan las instilaciones y lavados por el método de punción, se logrará mejor efecto instalando un drenaje intercostal, introduciendo la solución por el tubo de goma, que será pinzado durante seis u ocho horas para retenerla, y después abierto para el drenaje de los exudados. De este modo no sólo se acelera la evacuación, sino que se facilita la reexpansión pulmonar.

Cuando se produce una organización fibrosa, como sucede en los empiemas de cierta antigüedad, la respuesta es menos favorable; pero a pesar de esta dificultad, si se consigue por una mejor acción de los antibióticos abolir la infección residual, no es improbable todavía una curación espontánea. Y si así no sucediera, por lo menos se habrá preparado mejor el terreno para una indicación quirúrgica.

En el *empiema tuberculoso* hay que resolver varias indicaciones en lo que respecta a su tratamiento: 1.º Evacuar la cavidad para evitar los apóstitos

de fibrina. 2.^o Eliminar el foco infectivo, con lo que se extingue una fuente de venenos y se logra una transformación serosa del pus. 3.^o Facilitar la reexpansión, para que al contacto de las hojas pleurales se organice la sínfisis.

En los primeros estadios, en la llamada *fase reversible*, puede lograrse la reexpansión pulmonar con medidas conservadoras; posteriormente la fibrina se organiza, el pulmón se recubre de una corteza, bajo la cual queda aprisionado, es la *fase irreversible*, en la que obrarían con más dificultad y menos eficacia los enzimas y los antibióticos, que, como es lógico, deben ser utilizados lo más precozmente posible antes de que hagan su aparición los obstáculos de la cronicidad.

Cuando oportunamente se emplean estos enzimas seguidos de instilaciones de estreptomicina, P. A. S. o T. B-1, puede lograrse que cultivos anteriores positivos se hagan persistentemente negativos.

En aquellos casos con fistula broncopleural, la acción liquefaciente puede ocasionar su reapertura, con el peligro de emigración de bacilos al parénquima contralateral, aunque esa fistula puede volver a cerrarse, como igualmente se pueden cerrar las fistulas externas pleurocutáneas, tras las instilaciones en su trayecto de la solución de Estreptokinasa-Estreptodornasa.

E) *Indicación antisinfisaria.* — El procedimiento puede ser muy útil en las llamadas sínfisis cabalgantes, que amenazan la rápida obliteración de la cavidad pleural en el neumotórax, así como de aquellos casos en que las capas de fibrina en la bolsa extrapleural acorazan el muñón, aislando del efecto de las insuflaciones, quedando abierta la caverna. Basta la supresión de esos depósitos fibrinosos para que el pulmón se retraga, se cierren las cavidades y se amplie de modo notable el espacio extrapleural, como sucedió en algunos de nuestros casos.

F) *Cavernoterapia intracavitaria.* — Descartada para nosotros la administración intracavitaria de remedios quimioterápicos por punciones transpiratales repetidas por su peligrosidad, consideramos de aplicación el método a través de la sonda de Monaldi, implantada en la cavidad. Puede afirmarse que en los últimos tiempos esta sonda se ha aprovechado más que para la aspiración endocavitaria como vía de administración de antibióticos. El empleo de los enzimas en el interior de las cavidades tuberculosas, lo mismo a través de la sonda que cuando se ha hecho la cavernotomía o amplia apertura de la caverna, contribuirá a la eliminación del cáseos y modificación de las paredes cavitarias que, al vascularizarse y proliferar, favorecerán la acción de los antibióticos y quimioterápicos antituberculosos.

G) *Meningitis tuberculosa.* — CATHIE y WILSON, independientemente, atribuyeron el fracaso en muchos casos de tratamiento de la meningitis tuberculosa con la estreptomicina a la existencia de exudados fibrinosos, que bloquean el canal cefalorraquídeo y que impiden una acción directa del antibiótico, estimando necesaria la eliminación de esa fibrina. Con esta finalidad han empleado una Estreptokinasa, elaborada por los Laboratorios Burrough-Wellcome, que contiene por ampolla 6 unidades de dicho enzima, que disuelven en la misma solución de estreptomicina. Su administración introrraquídea, cada 24 horas durante diez días, seguida de otra serie de 10 ampollas en días alternos, les ha llevado a resultados halagüeños.

H) *Otras indicaciones.* — En los abscesos de pulmón, bronquiolitis fibrinosas, neumonías de resolución lenta. Prevención de adherencias post-operativas tras la toracocautia. Y quién sabe si con el tiempo pueden tener aplicación por vía raquídea para la resolución de los coágulos en la hemorragia cerebral y evitar su organización y, por consiguiente sus consecuencias focales.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Estreptoquinasa y estreptodornasa en el absceso hepático amebiano. — Los exudados espesos y viscosos, de aspecto de salsa de anchoas, que son característicos del absceso hepático, se componen en gran parte de desoxirribonucleoproteínas, resultantes de la intensa destrucción celular en la vecindad del absceso. "In vitro" es posible producir una rápida lisis del exudado, mediante la incubación con desoxirribonucleasa estreptocócica (estreptodornasa), y tal efecto es aplicable también "in vivo". SHERRY, MCCARTY y TILLETT ("A. M. A. Arch. Int. Med.", 88, 752, 1951) han tratado a un enfermo mediante la administración oral de fosfato de clo-roquina y terramicina, asociadas a la instilación en la cavidad del absceso, mediante dos catéteres, de 10 c.c. de solución salina, con 50.000 unidades de estreptodornasa y 100.000 unidades de estreptoquinasa. La instilación se repitió hasta cuatro veces en veinticuatro horas, realizando cuatro horas después

de cada instilación un lavado de la cavidad con solución salina. Rápidamente se modificaron los caracteres del exudado, y a los cuatro días de iniciada la terapéutica había desaparecido la fiebre y la secreción y el sujeto estaba aparentemente curado.

Ginecomastia por vitamina D. — Entre las posibles complicaciones del tratamiento con vitamina D no había sido mencionada hasta ahora la ginecomastia. LEVRAT y BRETE ("Presse med.", 59, 1454, 1951) han observado un caso y refieren otro estudiado por CHAUDRON, y un tercero por FERRARI. Las dosis de vitamina D oscilaron entre 3.000.000 y 12.000.000 de unidades, y los enfermos no tenían anteriormente alteraciones endocrinas. En uno se estableció el tratamiento por un reumatismo, y en los otros dos por afecciones tuberculosas. No se conoce el mecanismo por el que la vitamina D puede originar en algunos casos una ginecomastia, sugiri-