

vasión por brotes que caracteriza la evolución clínica del proceso.

Si la constitución del reumatismo cardíaco evolutivo es ya un hecho, no por ello debe modificarse el criterio apuntado por lo que respecta a la forma de administración del salicilato aun en aquellos casos en que exista un cierto grado de insuficiencia cardíaca. En estas condiciones no dudamos en afirmar que la mejor medicación cardiotónica será una bien dirigida terapéutica por el salicilato de sodio, sin que pueda hacernos vacilar, el criterio arcáico y desprovisto de todo fundamento que todavía permanece arraigado en algún autor moderno de que la medicación salicilada es ineficaz cuando no nociva para el corazón reumático.

Solamente en las fases de asistolia terminal del reumatismo cardíaco evolutivo daremos preferencia a la oportuna medicación tónico-cardíaca sin perder de vista el empleo del salicilato sódico según la técnica expuesta siempre que las circunstancias se muestren propicias.

En el estado actual del problema no estamos autorizados para posponer la brillante acción del salicilato sódico cuyo tropismo terapéutico frente a la infección reumática está fuera de todo reparo, por otros procedimientos terapéuticos como son las vacunas y la proteínoterapia cuya superior eficacia no ha sido todavía demostrada.

Y con todas las consideraciones apuntadas damos fin a este trabajo cuyo único mérito es el de haber sido inspirado en su mayor parte de acuerdo con un criterio personal fruto de nuestra modesta experiencia que se remonta ya a algunos casos.

El tema ofrece ciertamente motivos de profunda discusión, pero por encima de todas las sutilezas posibles en el orden descriptivo queda siempre incommovible el *concepto clínico* único que al médico interesa y del cual obtendrá útiles enseñanzas para lo futuro.

BIBLIOGRAFIA

- L. BARD.—*Du rôle des poussées inflammatoires dans la genèse de l'asystolie lève aux affections organiques du coeur. et des indications thérapeutiques qui en resultent.*—*Lyon Médical*, 1893.
- A. CHAUFFARD.—*La découverte de l'endocardite rhumatismale.*—*La Presse Médicale*, Diciembre 1910.
- PAUL RIBIERRE.—*Endocardites secondaires des cardiaques.*—*Bulletin Medical*, 5 Junio 1920.
- O. JOSUÉ.—*Les formes frustes et larvées du rhumatisme cardiaque.*—*La Médecine*, Marzo 1921.
- ROBERT HUTCHISON.—*Importance of the pulse in the acute inflammations of the children's heart.*—*The Lancet*, 3 Junio de 1922.
- P. NOBECOURT.—*Les endocardites subaiguës et les endocardites secondaires des cardiaques dans l'enfance.*—*La Pédiatrie Pratique*, 5 Octubre 1923.
- E. PICHON.—*Le rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement.*—*Tesis de Paris*, 1924.
- A. CALUGARĂNU.—*L'endocardite a forme lente.*—*Annales de Médecine*, Junio 1925.
- CARNOT y BLAMOUTIER.—*Les injections intraveineuses de salicylate de soude.*—*Paris Médical*, 5 Diciembre 1925.

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA, POR EL BACTERIÓFAGO DE D'HERELLE

por los doctores

JOSÉ M. GRAU

Director del Hospital Municipal de Infecciosos

de Barcelona

F. DURÁN REYNALS

Asistente al Hospital Municipal de Infecciosos

Con el descubrimiento de d'HERELLE en 1917, se han abierto para la terapéutica una gran serie de posibilidades, buen número de las cuales ya actualmente han sido realizadas por clínicos y hombres de Laboratorio, quedando todavía un remanente en plan de estudio y resolución.

En la cuestión doctrinal, es d'HERELLE la persona que ha creado, no ya las bases, sino todo el edificio del nuevo capítulo de la ciencia. Como puede verse en su libro, el sabio francés ha establecido lo que podríamos llamar la segunda parte de la bacteriología. Queda en pie—y ello constituye uno de los problemas más apasionantes en el campo de la Biología en la actualidad—la cuestión de la naturaleza del Bacteriófago. La teoría primitiva de d'HERELLE, bien que su autor la defiende con igual tenacidad que en sus primitivos tiempos, habiéndose muy recientemente ratificado en todos sus puntos en la *Sociedad de Biología* de París, cuenta con escasos partidarios.

Los rudos ataques sufridos, provenientes de los investigadores belgas y rumanos, con BORDET al frente, han deshecho la sugestión de la teoría que derivaba de su extremada simplicidad.

Con la noción del Bacteriófago, ser vivo, virus filtrante, entidad taxonómica independiente, todos los hechos podían aparentemente explicarse con una gran facilidad. Como ser vivo, podría adaptarse a las condiciones del medio acostumbrándose a lisar ya una, ya otra bacteria, mediante la secreción de productos digestivos solubles. A merced de estas bacterias que son su presa, se multiplicaría el Bacteriófago como se multiplica una bacteria cualquiera cultivable en su medio de cultivo adecuado. El Bacteriófago sería uno, pero según las circunstancias podría acostumbrarse a lisar ya una ya otra de las bacterias sensibles.

A esta interpretación simplista, BORDET y sus partidarios le han opuesto las dos afirmaciones siguientes: no hay multiplicación del bacteriófago, sino hay multiplicación de la bacteria; no hay ningún hecho cierto que demuestre la existencia de productos de secreción solubles del Bacteriófago, capaces de lisar las bacterias. Los alemanes, por su parte, han publicado muchos trabajos que parecen demostrar el origen bacteriano del Bacteriófago. El principio lítico sería una iniciación metabólica hereditaria, una toxina bacteriana, una lisina normal, un catalizador de enzimas preexistentes, etcétera, etcétera.

Sin embargo,—digámoslo enseguida—hasta hoy día, no existe un hecho irrefutable que demuestre el origen bacteriano del Bacteriófago. La acción de la pancreatina, del sublimado, la agitación en agua destilada, los

cultivos viejos filtrados, etc., medios todos que han sido enunciados por sus autores como procedimiento general de obtención del principio lítico, no han podido resistir la crítica experimental de los trabajos de comprobación. La actividad dirigida en este sentido ha sido enorme, pero, repitámoslo, hasta ahora estéril. El día que se encuentre el medio seguro para obtener artificialmente la *actividad vítica transmisible*, como entonces debería llamársela, caería, troncada por su eje, la teoría de d'HERELLE. Pero a la inversa: si algún día se consigue cultivar el *Bacteriófago*, como así se le debería seguir llamando, en otro medio que el de la bacteria sensible, viva, la teoría de d'HERELLE quedaría definitiva y sólidamente establecida.

* * *

Como en la parte doctrinal, es también d'HERELLE quien sugirió y administró por primera vez el *Bacteriófago* en las enfermedades intestinales. En su libro se citan las siete primeras observaciones de disentería bacilar tratadas y curadas en muy pocos días por el *Bacteriófago*; y las de multitud de animales en las epizootias, igualmente tratadas y curadas como en seguida veremos; pero donde es realmente formidable la obra de d'HERELLE es en el estudio de las alternativas en la existencia y virulencia del *Bacteriófago* intestinal, según la evolución y fases de la enfermedad.

D'HERELLE ha estudiado 41 casos de tifoidea y 21 de disenteria bacilar, examinando diariamente las deposiciones, desde el punto de vista de la virulencia del *Bacteriófago* contra el germen causal. Dentro de las epizootias ha estudiado la septicemia hemorrágica del búfalo, la tifosis aviar (enfermedad muy semejante a la tifoidea humana) y la peste bubónica de las ratas. El resultado de esta minuciosa serie de observaciones, le ha permitido llegar a las siguientes conclusiones: 1.ª Si el *Bacteriófago* intestinal manifiesta enseguida su actividad contra la bacteria causal, esta es destruida y la enfermedad no se declara. 2.ª Si el *Bacteriófago* intestinal permanece inactivo, la bacteria se desarrolla y se declara la enfermedad. La lucha continúa en el curso de la infección; el *Bacteriófago* puede adquirir violencia y yugularla; la bacteria se defiende, a su vez, del *Bacteriófago* adquiriendo resistencia; y las alternativas del estado del enfermo, son fiel reflejo y registro de las peripecias de la lucha. En los casos rápidamente mortales, no se encuentra *Bacteriófago* en el intestino.

Estas son las bases creadas por d'HERELLE para la terapéutica de las enfermedades infecciosas intestinales por medio del *Bacteriófago*.

A partir de aquí, se han multiplicado las experiencias de tratamiento de diversas enfermedades por el principio lítico. Vamos a exponerlas a continuación comenzando por los epizootias.

Tifosis aviar: D'HERELLE trató un centenar de gallinas enfermas de dicha infección, algunas agonizando, por la inyección de medio centímetro cúbico del *Bacteriófago*-anti. Curaron un 25 por 100 siendo así que la mortalidad en esta enfermedad es del 100 por 100.

Septicemia hemorrágica del búfalo: En la *barbonne*,

septicemia hemorrágica del búfalo, d'HERELLE ha hallado en el *Bacteriófago* por inyección, un precioso medio preventivo de la enfermedad (1).

Tifosis murina. En cambio en la tifosis murina MAX LEVY (2 y 3) dice no encontrar una acción ni preventiva ni curativa.

Disenteria bacilar: Como ya hemos dicho, d'HERELLE trató los siete primeros casos. DAVISON (4) intentó comprobar estos resultados en diarreas infantiles sin éxito. OTTO y MUNTER (5) dicen haberla ensayado también en algunos casos con igual resultado. Hay que tener en cuenta que en estos trabajos, la posible diversidad de las especies infecciosas dando un cuadro que si bien clínicamente es una clásica disenteria, la bacteriología demostraría quizá, al lado del bacilo disentérico (y aun es posible que en algún caso no se encontrase) otros gérmenes contra los que el *Bacteriófago* no tiene acción. DA COSTA CRUZ en cambio, en auténticas disenterias bacilares, ha conseguido un éxito rotundo. Publicó primero (6) los resultados de 24 enfermos tratados por el principio lítico; 22 curaron a las 24 horas. En algunos casos, la acción benéfica del medicamento se hacia notar ya a las seis horas. Posteriormente (7) el *Bacteriófago* elaborado en el Instituto de Oswaldo Cruz, lo ha usado en gran escala tratando gran número de enfermos; los resultados fueron extraordinarios, disminuyendo los síntomas en 4 a 8 horas y entrando en convalecencia después de las 24 a 48 horas. Lo administra *per os* dos veces al día a la dosis de 2 cc. cada vez.

Infecciones coli-bacilares: BECKERICH y HAUDUROY (8 y 11) han tratado con éxito muchos casos de infecciones colibacilares, principalmente urinarias, con el *Bacteriófago*. Las pielonefritis del embarazo, parecen ser particularmente muy bien influenciadas. PHILIBERT, COURCOUX y CORDEY (9) ARLOING DUFONT y BOUVIER (10) han confirmado estos resultados. MARCUSE (12) ha producido experimentalmente cistitis colibacilares que curan con el *Bacteriófago*. GRATIA y DOROTHY DOYLE (13) han comprobado que inoculándolo en las 4 primeras horas (subcutánea o intraperitonealmente) que siguen a una inyección mortal de colibacilo en el peritoneo de un cobayo, el animal sobrevive.

Infecciones estafilocócicas: BRUYNOGHE y MAISIN (14) son los primeros en tratar con éxito forúnculos y antrax por inyección local de medio a 2 cc. de *Bacteriófago* calentado a 65°. GRATIA (15) confirma estos hechos. BASTIN (16) en su tesis publica varios casos de forunculosis, fistulas quirúrgicas, etc., considerablemente abreviadas con el *Bacteriófago* antiestafilocócico. GRATIA (17) publica más tarde cincuenta observaciones, todas con curación y sin recidivar a los seis meses. BARBOSSA (18) ha tratado osteomielitis crónicas, heridas infectadas, infecciones urinarias estafilocócicas, todas curadas por el *Bacteriófago* antiestafilocócico.

GOUGEROT y PEYRE (19) obtienen buenos resultados en las sicosis y otras dermatitis.

(1) Para detalles de estas experiencias interesantísimas tanto de la *barbonne* como de la tifosis aviar, véase el libro de d'HERELLE.

BAZY (20), consigue la retrocesión del forúnculo cuando los síntomas son puramente reaccionales, por la aplicación local o la inyección. Cuando hay tendencia a la supuración y necrosis, estas se precisan y aceleran.

Fiebre tifoidea. Los principios de la terapéutica de la fiebre tifoidea por el Bacteriófago, son las conclusiones de d'HERELLE basadas en el estudio de 41 casos ya citados anteriormente. HAUDUROY (21 y 22) por su parte, ha estudiado otros 30 casos seguidos día por día y ha comprobado plenamente las conclusiones de d'HERELLE.

Mientras el enfermo está en los períodos de comienzo y de estado de la enfermedad, nunca se encuentra el principio lítico en el intestino; más tan pronto se inicia un primer descenso, se halla en sus deyecciones un Bacteriófago de un intenso poder lítico, que persiste mientras dura la defervescencia. Además, señalan dichos autores, el Bacteriófago puede encontrarse en los hemocultivos; Se ve siempre desaparecer si la temperatura se eleva de nuevo; Estos resultados son constantes.

El investigador rumano CINCA y sus colaboradores (23 y 24) han negado el paralelismo entre la frecuencia y virulencia del principio lítico, y las fases de la enfermedad diciendo haberlo hallado solo siete veces en 60 casos estudiados. Hay que notar que su investigación no es de una técnica fácil; principios dotados de muy escaso poder lítico inicial pueden escapar, si no se movilizan técnicas finas para percibirlos. Nosotros (25 y 26) aunque en más corta escala, hemos comprobado los hechos esenciales de d'HERELLE.

En contestación a los argumentos de CINCA y sus colaboradores, HAUDUROY cita varios casos realmente demostrativos: en los hemocultivos positivos practicados durante los diez primeros días, es difícil encontrar el Bacteriófago; en los verificados al final de la enfermedad, si son negativos, pueden hallarse en ellos el Bacteriófago, cosa comprensiva; pero aun en los positivos, también a veces se le encuentra. Este hecho que parece absurdo (coexistencia del bacilo sensible y el Bacteriófago en la circulación) se debe al momento en que se hace la toma de sangre; hecho el hemocultivo un poco antes hubiera sido positivo solo para la bacteria; hecho un poco más tarde hubiera sido negativo para la bacteria y positivo para el Bacteriófago.

En tres casos, se hallaron hemocultivos que siendo en las primeras horas positivos, se mostraron negativos en los días siguientes; se habían sembrado junto el Bacteriófago y la bacteria y aquel había ejercido su acción sobre esta en el caldo, acción que no fué tan rápida que permitiese obtener subcultivos en las primeras horas. Pues bien: en estos tres enfermos comenzó la defervescencia, precisamente el día que se verificó el hemocultivo.

RUBISTEIN ha comunicado a la *Sociedad de Patología Comparada* la siguiente observación realmente sugestiva: un matrimonio contrae la fiebre tifoidea; al hacer las aglutinaciones—practicadas con bacilos vivos y frescos—después de una noche de estufa se encuentra que el bacilo de la emulsión ha sido lisado por el suero del marido; el correspondiente a la mujer solo

estaba aglutinado; había pues el Bacteriófago solo en la sangre del hombre; este curó y la mujer murió.

Nosotros hemos comprobado una vez el paso del Bacteriófago en el hemocultivo, coincidiendo con un comienzo de defervescencia. Hay que notar que la bilis, medio excelente para el bacilo tífico puede tener a veces una acción antibacteriofágica que dificulta mucho el hallazgo del bacteriófago.

Queda otro punto a tratar. Hemos visto los extraordinarios resultados del Bacteriófago en el tratamiento de la disenteria bacilar. Como veremos luego, en la tifoidea con todo y ser excelentes, no llegan al grado que en la disentería. ¿Puede intentarse una explicación del fenómeno? Creemos que sí. Nosotros hemos abordado la cuestión en esta forma: en su libro afirma d'HERELLE que de igual modo que una bacteria inicialmente poco virulenta es capaz de adquirir una virulencia máxima haciéndola experimentar pases a través de un animal sensible, así mismo el Bacteriófago adquiere una máxima virulencia por pases a través del germen sensible. D'HERELLE ha establecido este hecho como resultado de sus experiencias hechas principalmente con el bacilo de SHIGA; realmente con esta bacteria, como nosotros hemos comprobado, el hecho es cierto. De los dos factores que intervienen en el fenómeno de la lisis, el bacteriófago y la bacteria, en el caso de bacilo de SHIGA el factor bacteria es constante y uniforme; solo el factor bacteriófago es variable. Todos, absolutamente todos los bacilos de SHIGA, tienen la propiedad de llegar a ser lisados por el bacteriófago. En el caso del bacilo de Eberth, los dos factores, bacteriófago y bacteria son variables; si aumentamos la virulencia del bacteriófago por pase a través de una muestra de bacilo, solamente habremos aumentado su virulencia para aquella muestra mas no para todas las demás. El bacilo tífico presenta individuos capaces de llegar a ser totalmente lisados por el principio lítico pero también presenta individuos que son absolutamente resistentes sean cuantos sean los pases que hayamos hecho realizar al bacteriófago a través de ellos.

Además de los casos citados por d'HERELLE y HAUDUROY (27) han obtenido buenos resultados de la bacteriofagoterapia en la fiebre tifoidea, ARSIMOLES (28) RICHET, HAZERAN, DELARUE (29), y J. SMITH (30).

Los clínicos italianos ALESSANDRINI y DORIA (31) han publicado su experiencia de 20 casos de tifoidea tratados con el Bacteriófago; afirman que la administración del principio lítico, fué seguida en un 50 por 100 de casos de un inmediato comienzo del anfibolismo, llegando a la apirexia en 6-8 días; mejoraba además el estado general; obtienen los mejores resultados en los dos primeros septenarios, aunque más adelante obtuvieron también buenos efectos terapéuticos.

Particularmente (loc. cit. 26) hemos tratado 20 casos. En 16 de ellos se obtuvieron resultados francamente buenos remitiendo la fiebre por completo en 3-5 días en cuatro de ellos. En otros ocho, a los 8-10 días; en otros cuatro más, el Bacteriófago administrado desde el principio, no consiguió de momento ningún efecto, suspendiéndose su administración; mas tan pronto se inició el primer débil descenso en el período de estado,

se obtuvo rápidamente, con el Bacteriófago administrado de nuevo, una mejoría de todos los síntomas y una rápida convalecencia. Finalmente, dos casos no fueron modificados en su curva térmica que duró cuatro semanas y en un muchacho de catorce años comenzado a tratar en gravísimo estado de intoxicación, el Bacteriófago no consiguió desviar la terminación fatal.

En el Hospital Municipal de Infecciosos, hemos comenzado a tratar las infecciones endodigestivas eberthianas durante el año último (1925); en conjunto, tenemos historiadados 35 casos, de los cuales los 25 primeros han sido publicadas sus historias clínicas detalladas en nuestro folleto aparecido en Septiembre de 1925; (32) los diez restantes tratados con posterioridad a dicha fecha, confirman en un todo el resultado y las conclusiones que sentábamos en aquel entonces.

Resumiendo aquí los datos que sacamos de dicha estadística, haremos constar que solo dos casos fueron seguidos de muerte (5'31 por 100). Uno de ellos era un caso de profunda toxemia; la temperatura mantúvose siempre alrededor de 40° y los síntomas endodigestivos eran tan poco acusados que solo la aglutinación de B. Eberth al 1/300 nos confirmó el diagnóstico. En el segundo caso, también predominaba el cuadro de profunda intoxicación; al segundo día de tratamiento, sin que se modificara su estado tífico acentuadísimo, sobrevino una enterorragia seguida de colapso cardíaco. En otros cuatro casos el Bacteriófago, si actuó, fué su acción muy problemática y si bien curaron, no vimos modificar el curso de la infección de una manera ostensible en el sentido de remisión de síntomas o acortamiento del curso de la infección. Otros tres casos tratados ya en el cuarto septenario, declinando ya la enfermedad, tiene poco interés la acción sobre ella de cualquier tratamiento. Quedan 26 casos (75 por 100) de la estadística que fueron positivamente beneficiados por el Bacteriófago con modificación más o menos rápida o de la curva térmica o del estado general o—y es lo más frecuente—de ambas cosas a la vez.

En los cinco casos tratados desde el primer septenario se obtuvo la apirexia en un promedio de seis días en tres de ellos: en otro a los diez días y en el restante a los once días; pero con una mejoría rápida del estado general. El promedio de duración de la enfermedad fué en estos cinco casos, de doce días.

En los 17 casos del segundo septenario, en tres de ellos se conseguía la apirexia en un promedio de cinco días siendo de quince días la duración total de la enfermedad; en diez casos más, se consiguió la apirexia en un promedio de 11 días y si bien en alguno de ellos la temperatura rebasaba dicho promedio la acción del Bacteriófago se manifestó claramente por una rápida mejoría de su estado general. De los cuatro casos restantes uno murió y los otros tres no vino modificación alguna en el curso de la infección que creamos debida a la administración del agente lítico.

En los 10 casos tratados dentro del tercer septenario, cuatro de ellos tardaron de cuatro a cinco días en llegar a la apirexia completa; los demás también mejoraron aunque más lentamente estando comprendidos en

este grupo dos casos de complicaciones pulmonares que cedieron rápidamente con el tratamiento del Bacteriófago. En uno solo de los casos de este grupo no vimos acción manifiesta del tratamiento instituido; la enfermedad curó lentamente.

Por fin, en los 3 casos empezados a tratar durante el curso del cuarto septenario la apirexia se consiguió a los 2, 5 y 7 días de tratamiento.

Debemos hacer constar algunos datos de técnica de laboratorio que hemos tenido en cuenta al hacer nuestras experiencias cuyo resultado acabamos de exponer. Los hemocultivos se han practicado siempre en caldo bilis al 10 por 100 de un Ph. = 7'2 — 7'8, cuya superioridad ya reconocida sobre el caldo ordinario, se nos ha evidenciado una vez más; en cinco casos negativos en este último medio, fueron positivos en el caldo bilis. Las aglutinaciones con técnica corriente de las diluciones progresivas de suero, usando como antígeno emulsiones formoladas de los bacilos (cultivos de 24 horas). Las otras investigaciones no difieren en nada de los procedimientos corrientes.

Preparación del Bacteriófago. Las muestras usadas fueron aisladas de enfermos en defervescencia, asistidos en este Hospital y fueron estudiadas y aumentadas en su virulencia en el Laboratorio Municipal, por medio de pases. Una vez en posesión de virus de gran poder lítico, se obtenía el Bacteriófago en gran escala del modo siguiente: a cultivo de 12 horas de B. E. en caldo ordinario de un Ph = 7'6, se añadían algunas gotas de Bacteriófago y se volvían a la estufa durante el número de horas suficiente para obtener su lisis; después se filtraban con papel de filtro denso, con tierra de infusorios y finalmente se pasaba por bujía Chamberland F. en el aparato de Martín. Se envasaban en tubos de 5 cc. y se comprobaba su esterilidad a 37 grados.

Hemos comenzado utilizando sólo muestras de Bacteriófago antitífico. Actualmente usamos una asociación de muchas muestras de B. antitífico, anticoli y antidisentérico, con preponderancia, sin embargo, de las muestras antitíficas. Todas ellas son llevadas a un máximo poder, o sea la lisis total del germen sensible, por los pases necesarios. Los bacilos sensibles (un promedio de 15 muestras) han sido asimismo seleccionados de los más recientemente aislados con capacidad de sufrir la lisis total.

Modo de administración. El Bacteriófago, dotado de una gran resistencia a los agentes físicos y a los antisépticos, presenta como las bacterias una gran sensibilidad a los cambios de reacción del medio. La zona compatible conseguida determinada por ELIAVA y POZERSKY oscila entre un Ph. = 2'5 y 8'54 que corresponde a un ácido 1/160 N. y una base 1/260 N. En un medio ácido, aun que no mortal por sí, el Bacteriófago es el doble más sensible a los agentes físicos, que en medio neutro. Además la lisis no se efectúa en un medio ácido por ligeramente que lo sea. Para salvar la acidez gástrica, pues, hay que administrarlo después del máximo de horas de haber ingerido alimento; pero como su administración debe ser frecuente, es de

aconsejar la ingestión previa de algunos gramos de bicarbonato sódico.

Uno de los factores más importantes para el buen tratamiento es la cantidad y frecuencia en las dosis. Después de una serie de tanteos hemos llegado a fijar la dosis en 10 cc. cada seis horas. Mejor todavía en ciertos casos de gravedad, llegar a dar dicha dosis cada cuatro horas. Combinamos esta administración con el alimento del enfermo, dando las tomas de este al cabo de una hora de ingerir el medicamento el cual se vuelve a administrar después de cuatro o cinco horas más; la primera dosis la damos siempre de 20 cc. El Bacteriófago lo hacemos tomar continuamente no interrumpiéndolo hasta llegar a la completa apirexia. No debe pensarse en el fracaso del remedio, hasta haber pasado diez días seguidos de ingerirlo sin éxito. No olvidemos que el Bacteriófago no es una droga y que, por ingesta, es absolutamente inócuo. La quinina ejerce una enérgica acción antilítica; hay que proscribirla de la medicación sintomática del enfermo.

Creemos que la mejor vía de administración del Bacteriófago es la digestiva. Hemos usado también la vía subcutánea y a la intramuscular. No hemos hallado efectos suficientes marcados para preferir estas últimas vías a la primera, molestando al enfermo con la reacción producida. Recurrimos a la vía parenteral cuando fracasa la ingesta repetida, aunque apenas si poseemos un caso neto de mejoría por aquella vía, habiendo fracasado esta. También hemos usado a veces la vía rectal especialmente en aquellos casos con lesiones bajas de intestino con abundante diarrea; no le hemos hallado superioridad alguna sobre la vía bucal; se puede conservar para aquellos casos en que la agitación o delirio del enfermo dificulten la ingestión.

Prueba "in vitro" de lisis y modo de actuar el Bacteriófago. En todos los casos en que ha sido posible hemos verificado la prueba *in vitro* de lisis, la cual consiste en emulsionar en dos tubos de caldo ordinario algunas asas de platino, de cultivo en agar de 24 horas procedente directamente de la primera resiembra del caldo del hemocultivo. A uno de estos tubos se añade unas gotas del Bacteriófago terapéutico; el otro queda como control y se llevan los dos a 37°; las observaciones de la clasificación practicadas a las 6, 18, 24 y 48 horas dan indicaciones sobre el grado de sensibilidad del bacilo al Bacteriófago. Según que el caldo quede indefinidamente límpido (caso muy raro) o que se vuelva a enturbiar con más o menos rapidez, se colegirá si la lisis ha sido completa o si han quedado individuos vivos capaces de proliferar ulteriormente. Los diversos grados de sensibilidad del bacilo a la lisis los expresamos por los signos 0, +, ++, +++, etc., indicadores desde la completa resistencia del bacilo hasta su lisis total. El Bacteriófago se ha mostrado activo, sobre once de las doce muestras de bacilos estudiadas. Solo en un caso el bacilo se mostró resistente; a pesar de ello, el enfermo benefició claramente del tratamiento. En dos casos en que el Bacteriófago no consiguió ningún efecto sobre la enfermedad, el bacilo fué lisado. Además, en todos los otros casos de acción neta del principio lítico, el bacilo, si bien lisado hasta

llegar a una aclaramiento completo del caldo, que vuelve a adquirir los caracteres ópticos del medio virgen, dió abandonado a la estufa, un cultivo secundario que enturbió en más o menos horas el medio hasta llegar a igual opacidad que el tubo control; señal de que quedaban individuos resistentes, capaces de continuar la infección. Por tanto, si bien la acción curativa del Bacteriófago estriba principalmente en su poder lítico frente al microbio (aunque cabe también pensar que es posible que los productos bacterianos lisados coadyuven ejerciendo una acción vacunante local a modo de los filtrados de Besredka), también opinamos en vista de estos ensayos que la prueba *in vitro* en las condiciones que acabamos de describir no puede tomarse como índice pronóstico de la enfermedad o como indicador previo del éxito del tratamiento, como creen ALESSANDRINI y DORIA.

Las condiciones de actuación *in vivo* son extraordinariamente más complejas que *in vitro*. Sin embargo, intentamos actualmente aproximar las dos, repitiendo la prueba, fijándonos especialmente en la rapidez de proliferación de los cultivos secundarios transportados al medio sólido. Para estos estudios hay que tomar una serie de precauciones, con ola utilización de cultivos, siembras directas del hemocultivo (ya que los pases del bacilo por medios artificiales, pueden hacerle perder su resistencia inicial—como ya determinó d'HERELLE), cantidades iguales de bacilo y bacteriófago, observaciones al cabo del mismo número de horas, etcétera. Creemos apropósito señalar respecto a la primera de estas precauciones un hecho curioso: mientras las muestras recientemente aisladas se han demostrado sensibles en la gran proporción indicada, en las muestras del archivo del Laboratorio Municipal, cuatro en quince se han mostrado resistentes a pesar de llevar todas ellas varios años en medios artificiales.

Reacciones. La ingestión del Bacteriófago, nunca ha provocado reacción alguna. HAUDUROY, cita unas crisis sudorales siguiendo a cada ingestión. Nosotros las hemos comprobado en dos casos solamente.

La inyección endovenosa no la hemos usado nunca. ALESSANDRINI y DORIA dicen que provoca reacciones generales indeseables. La inyección intramuscular ha sido a menudo usada; no la hemos visto provocar reacciones generales pero localmente puede producir reacción que llega a dificultar mucho los movimientos; la reacción molesta unas 24 horas y al día siguiente está casi desaparecida. La inyección subcutánea la hemos usado poco; parece que provoca menos reacción que la intramuscular.

Este punto de las reacciones del Bacteriófago reviste interés no ya sólo de orden práctico sino teórico; es muy discutido por BRUYNOGHE y MAISIN (34 y 35), los cuales creen que las reacciones son producidas por el principio lítico y por GRATIA y JAUMAIN (36) que creen son debidos a los productos bacterianos lisados.

Nosotros para orientarnos hemos recurrido a la intradermo-reacción con una dosis de 0'1 - 0'2 del mismo Bacteriófago terapéutico elaborado de bastantes días antes. Hemos realizado unas 20 intradermos en un conjunto de 15 tífóicos y otras tantas en otras quince

personas sanas o con otros procesos patológicos. De un modo general podemos decir que la intradermo-reacción provoca siempre reacción en este último grupo de personas, a veces intensamente positiva (dolor, calor, edema y eritema) ya a las pocas horas y sin reacción general; en los tifódicos convalecientes o con formas benignas provoca siempre reacciones intensamente positivas. En los períodos de más gravedad y especialmente en las formas con gran adinamia, se obtienen reacciones negativas o debilmente positivas.

Estos resultados, de un modo general, ya que hay excepciones, coinciden con los datos recientemente publicados por COSTA, BAYER y GIRAUD (37) que usan como antígeno los filtrados de cultivos viejos; con estos, a juzgar por lo que dicen los autores, los resultados son mucho más netos; el Bacteriófago, parece, pues, complicar los resultados. Las inyecciones intramusculares y subcutáneas siguen una pauta semejante; no hay reacción, o es débilmente positiva en aquellos casos con profunda intoxicación o adinamia.

Consignemos, por fin, que en el curso de nuestras experiencias no hemos observado recaídas, secuelas ni complicaciones dignas de tenerlas en cuenta para hacerlas pesar en el balance de nuestro estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 F. D'HERELLE.—*Le Bacteriophage.—Son role dans l'immunité.*—Masson et Cie. edit. Paris, 1921.
- 2 MAX. M. LEVY.—*Essai de traitement de la typhose murine par le Bacteriophage.*—Soc. Biol. 1925, núm. 21.
- 3 MAX. M. LEVY.—*Essai d'immunisation contre la typhose des souris a l'aide du Bacteriophage.*—Soc. Biol. 1925, núm. 21.
- 4 DAVISON.—*Am. Journ. dis. Child.*, 1922, pág. 551.
- 5 OTTO y MUNTER.—*Deut. Med. Woch.*, 1921, Diciembre.
- 6 DA COSTA CRUZ.—*Brazil-Medico.*—Julio 1922.
- 7 DA COSTA CRUZ.—*Le traitement des dysenteries bacillaires par le Bacteriophage.*—C. R. Soc. Biol., 1924, pág. 845.
- 8 BECKERICH-HAUDUROY.—C. R. Soc. Biol.—Enero 1922.
- 9 COURCOUX-PHILIBERT-CORDEY.—*Bul. de la Soc. Med. des Hospitiaux de Paris.*—Julio 1922.
- 10 ARLOING-DUFONT-BOUVIER.—*Soc. Med. des Hospitiaux de Lyon.*—Mayo 1924.
- 11 BECKERICH-HAUDUROY.—*Le Bulletin Médical.*—1923.
- 12 K. MARCUSE.—*Deut. Med. Woch.*—1924.
- 13 A. GRATIA-DOROTHY DOYLE.—*Les effets des injections de Bacteriophage dans les septicemias coli-bacillaires experimentales.*—Soc. Biol. 1925, núm. 23.
- 14 BRUYNOGHE-S. MAISIN.—*Le principe Bacteriophage du Staphylocoque.—Essai de Therapeutique au moyen du Bacteriophage Staphylocoque.*—Soc. Biol. 1921, pág. 1118.
- 15 A. GRATIA.—*La lyse transmissible du Staphylocoque. Sa production. Ses applications therapeutiques.*—Soc. Biol., 1922, pág. 276.
- 16 BASTIN.—*These du Doctorat.* Lille.—1922.
- 17 A. GRATIA.—*Academie Royale de Belgique.*—Febrero, 1924.
- 18 BARBOSSA.—*Brazil Medico.*—Julio, 1923.
- 19 GOUGEROT-F. PEYRE.—*Le Bacteriophage dans le traitement des affections cutanees.*—Soc. Biol. 1924, pág. 452.
- 20 L. BAZY.—*Traitement des infections chirurgicales a Staphylocoques par le Bacteriophage anti-Staphylocoque.*—Soc. Biol. 1925, núm. 7.
- 21 P. HAUDUROY.—*Le role du Bacteriophage dans le fièvre typhoide.*—Soc. Biol. 1925, núm. 21.
- 22 P. HAUDUROY.—*Le role du Bacteriophage dans la guérison de la fièvre typhoide.*—*Presse Medicale.* núm. 32, 1925.
- 23 M. CINCA-E. MANOLIU.—*Action inhibitrice du filtrat de culture et lyse transmissible au cours de la fièvre typhoide.*—Soc. Biol., 1924, núm. 24.
- 24 E. MANOLIU.—*Sur la presence d'un principe lytique anti-Shiga dans un exsudat pathologique du au B. Typique.*—Soc. Biol., 1925, núm. 9.

- 25 F. DURAN REYNALS.—*Estudi del Bacteriòfag tífic.*—Soc. Biol. Barcelona, 1925. Sessió Febrer.
- 26 F. DURAN REYNALS.—*El Bacteriòfago en el tratamiento de la fiebre tifoidea.*—*Revista Médica de Barcelona.* Abril 1925.
- 27 BECKERICH-HAUDUROY.—*Le Bacteriophage dans le traitement de la fièvre typhoide.*—C. R. Soc. Biol., Enero 1922.
- 28 HAUDUROY-ARSIMOLES.—*Le Progrés Médical.*—Febrero 1924.
- 29 CH. RICHET (fils)-AZERAD-DELARUE.—*Bul et memoires de la Soc. Med. des Hospitiaux de Paris.*—Junio de 1924.
- 30 J. SMITH.—*The British Med. Journ.*—Julio de 1924.
- 31 ALESSANDRINI y DORIA.—*Il Bacteriophage nella terapia del tifo addominale.*—*Il Policlinico.* 1924, núm. 4.
- 32 GRAU, CABEZA y DURÁN.—*Estudio sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea por el bacteriòfago.*—Barcelona, Septiembre de 1925.
- 33 P. HAUDUROY.—*Le Bacteriophage de D'Herelle.*—Paris, 1925.—Librería "Le François".
- 34 R. BRUYNOGHE, J. MAISIN.—*Au sujet de la reaction consecutive a l'injection du Bacteriophage.*—Soc. Biol. 1922. página 294.
- 35 R. BRUYNOGHE, J. MAISIN.—*Reponse a la note de M. M. Gratia et Jaumain relative aux reactions produites par l'injection du Bacteriophage.*—Soc. Biol. 1923.
- 36 A. GRATIA, D. JAUMAIN.—*Au sujet de les reactions consecutives aux injections du principe lytique staphylococcique.*—Soc. Biol. 1922. pag. 519.
- 37 I. COSTA, L. BOYER, GIRAULD.—*Essai d'intradermo-reaction dans la fièvre typhoide.*—Soc. Biol. 1925, núm. 2.

CRÓNICA

PLÉTORA PROFESIONAL

Apareció, no ha mucho, en las páginas de uno de nuestros rotativos la noticia de que el Estado había expedido en el pasado curso académico cerca de dos mil nuevos títulos de Licenciado en Medicina.

Esta cifra, exagerada a todas luces, pone sin embargo de manifiesto un aspecto del candente problema de la plétora profesional en nuestro país.

Es innegable que, año tras año, aumenta en España el número de adscritos a las clásicas carreras liberales y esto que, enunciado escuetamente, podría tomarse como índice de cultura, entraña en realidad graves problemas de difícil resolución.

Significa ante todo, la orientación masiva de las nuevas generaciones por senderos de suyo trillados lo que evidencia, las más de las veces, falta de espíritu de iniciativa, por no decir déficit de personalidad.

Entre el contingente numeroso que invade anualmente las aulas de nuestras tradicionales escuelas universitarias, existen, ciertamente, vocaciones decididas, capacidades manifiestas, espíritus selectivamente predestinados; pero, junto a estos, son muchos los equivocados, los irresolutos que abrazan al azar una carrera sin parar mientes en la trascendencia de su elección.

Aparte de ello, la plétora de una profesión determinada acarrea peligros reales para la clase, que repercuten sobre la colectividad.

Toda sociedad bien organizada precisa, para su normal desarrollo, de una prudente ponderación de los factores que la integran. El incremento exagerado de uno de ellos en detrimento de los restantes producirá perturbaciones, al principio mínimas, pero que, poco a poco,