

## ESTREPTOMICINOTERAPIA

Dr. Juan Montoya Álvarez Resumen

de la Literatura hasta el Presente

**HISTORIA.** — La Estreptomicina es un agente antibacterico de baja toxicidad que posee una actividad, terapéutica selectiva contra diversos microorganismos patógenos. Aislada por primera vez en 1944 por Selman A. Waksman en la Universidad de Rutgers, de la Estación Agrícola Experimental de New Jersey, la estreptomicina es producida por ciertas cepas del actinomiceto, *Streptomyces griseus*. Las características antibacterianas de esta substancia, eran similares aunque no idénticas a las de la estreptomicina, aislada por Waksman y Woodruff de *Streptomyces lavendulae*, pero pronto se vio que ciertas propiedades tóxicas de esta última, muchas de las cuales de naturaleza retardada, no eran compartidas por la estreptomicina. Teniendo en cuenta que el espectro antibacteriano de la estreptomicina se complementaba en muchos aspectos con el de la penicilina, se pensó que se había hallado un notable elemento más p-ara la lucha contra las enfermedades infecciosas. Pronto se demostró su actividad en las enfermedades producidas experimentalmente en animales, por bacterias gran negativas y ácido resistentes y se comenzó a realizar con la mayor precaución ensayos en el hombre.

En los dos años posteriores a los primeros ensayos clínicos, se han producido algunos hechos que indican el grado probable de utilidad de la droga, sus ventajas y sus defectos. En la práctica

---

Allá la madre desamparada porque el marido está incapacitado para el trabajo. Allá la infortunada viuda indigente o desvalida, la divorciada o abandonada por el marido, en plena tristeza y desilusión después de haber soñado con la dicha de un hogar apacible y feliz! Allá todavía le, situación de la soltera que sacrificó su esperanza en el desliz pasional y que vio desvanecerse la ilusión del casamiento con el hombre que le ofrendara sus caricias y su corazón.

Pero no más. . . para qué multiplicar los ejemplos. Si el mundo supiera cuántas madres abandonadas por la sociedad, por la ley, se encargan heroicamente, sublimemente, del peso de una -grave responsabilidad, que la naturaleza desearía dividir con el sexo más fuerte, no cesaría de protegerlas.

La madre desamparada reclama de la sociedad moderna, no piedad, sino justicia. Se debe favorecer y apoyar en ella el sentimiento de madre y prepararla moral y materialmente, a cumplir con los sagrados deberes de la maternidad que la naturaleza le ha impuesto, para la perpetuación de la especie humana, ya que como ha dicho un gran pensador "no es la tierra de les padres sino de loa hijos".

Tegucigalpa, Abril, 1948.

clínica, la estreptomycinina es útil principalmente en el tratamiento de infecciones debidas a cepas sensibles de microorganismos gram negativos. La estreptomycinina no es un sustituto de la penicilina en el tratamiento de las infecciones debidas a microorganismos gram positivos **penicilina-sensibles**, o de aquellas causadas por la **Neisseria gonorrhoeae** o **Neisseria intracellularea**. Sin embargo, como la estreptomycinina inhibe el desarrollo de algunos microorganismos gram positivos, es a veces útil contra aquellos que son resistentes a la penicilina pero susceptibles a la acción de las concentraciones terapéuticas de estreptomycinina.

Cuando se trata de un microorganismo que sea susceptible a la acción de ambos medicamentos, la elección de aquel que se va a emplear, se hará **únicamente** después de probar la sensibilidad del microorganismo infectante respecto a la penicilina y a la estreptomycinina **in vitro**.

**USOS CLÍNICOS:** Desde los primeros ensayos clínicos, se han producido algunos hechos que indican el grado probable, de utilidad de la droga, sus ventajas y sus defectos. No será posible en una **revisión** tan corta como ésta, referirme a todas las valiosas publicaciones que han sentado estos hechos. Muchas de ellas son ya conocidas y me referiré específicamente sólo a aquellas que consignan **características** importantes. La estreptomycinina se ha mostrado particularmente eficaz en la tularemia, en las infecciones por **H. influenzae** y **K pneumoniae**, y en muchos tipos de meningitis o septicemias producidas por bacterias gram negativas. La estreptomycinina se ha mostrado eficaz en la terapéutica del 50% de las infecciones génito-urinarias agudas por bacterias gram negativas. La estreptomycinina ha, sido usada con éxito en el tratamiento de peritonitis agudas, sobre todo, en aquellos casos de infecciones mixtas, en las que había bacterias gram negativas. A pesar de que el juicio decisivo sobre este punto no puede hacerse por el momento, los resultados son tan favorables que aconsejan el empleo de la estreptomycinina en tales casos.

De todas las enfermedades en las cuales la estreptomycinina ha sido una esperanza, ninguna hay más importante que la tuberculosis. Parece que las mayores posibilidades de la terapia estreptomycinina residen en el tratamiento de esta enfermedad. No se posee otro agente antibacteriano de parecida actividad contra el bacilo tuberculoso. Además, este germen sigue siendo sensible a la droga durante varios meses, antes de desarrollar resistencia frente a ella, o que permite un tratamiento eficaz, sobre todo, en tuberculosis incipiente. También se ha demostrado que sujetos poco resistentes para las intervenciones quirúrgicas radicales que tratan la tuberculosis pulmonar, pueden soportar en muchas mejores condiciones el riesgo después de pocos meses de estreptomycinoterapia.

Desgraciadamente, muchos tipos de infección tuberculosa determinan cambios destructivos que no pueden beneficiar directamente de la estreptomycinina. La terapia es únicamente antibacteriana, dando resultados permanentes sólo cuando los mecanismos de curación pueden sanar las lesiones durante el limitado período

de pocos meses en que el bacilo es sensitivo a la acción de la estreptomycinina, antes de tornarse resistente.

La selección de enfermos tuberculosos que se someterán a la estreptomycinina, debe ser efectuada con el mayor cuidado. De una manera general, puede decirse:

1) Los enfermos que mejoran satisfactoriamente con los tratamientos habituales de la tuberculosis pulmonar, no recibirán estreptomycinina.

2) Los pacientes con tipos terminales de tuberculosis pulmonar, sobre todo cuando tienen lesiones destructivas bilaterales, no siendo candidatos para el tratamiento quirúrgico, tampoco reaccionan favorablemente con la estreptomycinoterapia.

3) Los enfermos con lesiones crónicas fibrocaseosas o cavernosas no progresivas, no sacarán beneficio y no deben ser tratados.

4) Se ha dado prioridad en el tratamiento a la tuberculosis pulmonar aguda, progresiva, de origen reciente.

Los mejores resultados se han alcanzado en pacientes con síntomas generales severos pero con pocas lesiones pulmonares destructivas. Son enfermos con resistencias naturales bajas vis a vis del bacilo, o con sus resistencias exhaustas, necesitando, en consecuencia, la ayuda de una terapia antibacteriana. Todos están de acuerdo en que la estreptomycinoterapia será empleada antes de que la enfermedad haya originado cambios en los pulmones que no podrán ser reparados en pocos meses. Todos los pacientes con tuberculosis pulmonar seleccionados para recibir estreptomycinina, tendrán un gran componente exudativo, y cuanto mayor sea la predominación de lo exudativo sobre lo proliferativo, tanto mejor.

Los resultados clínicos del tratamiento en pacientes de este tipo, son a menudo sorprendentes. En las primeras semanas, la fiebre declina, la tos y espectoración decrecen, el apetito y la sensación de bienestar vuelven y el enfermo comienza a recuperar el peso perdido. Pasadas 6 a 8 semanas de estreptomycinoterapia, se empiezan a notar señales de mejoría en el examen radiográfico. Habitualmente se alcanzan dentro de los 3 a 5 meses los beneficios clínicos y radiológicos máximos. Parece ser el momento para tratar quirúrgicamente la enfermedad remanente, especialmente para intentar el cierre de cualquier cavidad residual, capaz de servir de fuente para una subsiguiente diseminación broncogena de la enfermedad.

Las lesiones tuberculosas ulceradas de la laringe, hipofaringe, y árbol traqueobronquial, han respondido rápidamente a la estreptomycinoterapia intramuscular combinada con inhalaciones de estreptomycinina aerosol.

Ciertos tipos de tuberculosis extrapulmonar han respondido a la estreptomycinina con notable uniformidad. En especial los trayectos fistulosos crónicos que cierra por lo común a las pocas horas de iniciado el tratamiento, pero la curación suele alcanzarse de una manera definitiva solamente cuando el tratamiento se prosigue varias semanas después de la aparente curación.

En materia de tuberculosis renal y de cistitis tuberculosa, se han observado frecuentemente efectos paliativos temporarios, pero raramente se ha alcanzado la curación, quizás porque el riñon carece del poder de curar su tuberculosis con rapidez.

En relación con la meningitis tuberculosa, considerada hasta la fecha por la profesión médica como algo irremediamente fatal, la estreptomycin ha abierto un campo de posibilidades. Los reportes, entusiastas al principio y sombríos y pesimistas después, han vuelto -a recobrar muy recientemente, un tono de placentera esperanza. Antes del advenimiento de la estreptomycin, no podían modificarse el curso de la meningitis tuberculosa ni de la tuberculosis miliar. Aun con su empleo, todavía es muy elevada la tasa de mortalidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos precoces de meningitis tuberculosa, los enfermos responden prontamente a un tratamiento estreptomycinico adecuado. Es casi la regla una temporaria remisión en las formas de tuberculosis meníngeas agudas y severas, tomadas tempranamente. Se recupera la conciencia a menudo en POCGS días, la fiebre declina en pocas semanas, vuelve la sensación de bienestar y con frecuencia el enfermo parece normal, inclusive durante varios meses. Pero es posible que aparezca una subsiguiente exacerbación que ya no responde al tratamiento. Felizmente no es siempre así, pues la curación radical ha podido observarse después de una terapia intensa durante seis meses.

La tuberculosis miliar per diseminación hematogena, no había respondido hasta ahora a ningún tratamiento y las curaciones espontáneas son muy raras. Con la estreptomycin es posible obtener en gran proporción de casos, una remisión clínica y radiológica completa, pero desgraciadamente ha sido alta la proporción de recaídas.

Aún no se ha estudiado adecuadamente su acción sobre la tuberculosis del tracto digestivo y la peritonitis tuberculosa, pero la mejoría sintomática de 5 pacientes tratados en la Mayo Clinic, ha sido sorprendente.

Aunque la efectividad de la estreptomycin es fácil de demostrar en muchos tipos de infección tuberculosa, los resultados a menudo no son permanentes, no pudiéndose comparar con los resultados que logran en las enfermedades agudas otros agentes antibacterianos como la penicilina. Deben destacarse las limitaciones de la estreptomycinoterapia frente a la tuberculosis, debiéndose todavía dar gran valor a los métodos clásicos para tratarla, como cura sanatorial y colapsoterapia.

**PREPARACIÓN Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN:** La ampolla de 1 gr. se disuelve en 20 c.c. de agua destilada estéril o en suero fisiológico; se toman 4 c. c. de esta solución y se le agrega 1 c. c. de novocaína al 1% o de procaína o meticaína también al 1%, y la solución está lista para ser inyectada por vía intramuscular con un intervalo de 3 a 4 horas, día y noche. También puede ser inyectada intratecalmente y en este caso se inyectan, 25 a 100 mg. disueltos en 5 a 10 c. c. de agua cada 12 horas.

**TOXIDAD.**— La estreptomocina es más tóxica que la penicilina, pero cuando se la emplea en las enfermedades agudas durante una o "dos semanas, no acarrea mayores inconvenientes. Cuando, en cambio, el tratamiento es proseguido más allá de 3 a 4 semanas, casi todos los pacientes experimentarán ciertas perturbaciones del equilibrio que pueden llegar a ser severas. Entre las más importantes, tenemos:

1°— Reacciones semejantes a las de las de histamina, frío, fiebre, enrojecimiento de la cara, cefalea y descenso de la presión. Este grupo de manifestaciones ha disminuido notablemente con la purificación de la estreptomocina y es atribuible a la carencia de histamina que la estreptomocina comercial contiene. El **National Research Council**, de los Estados Unidos de Norte América, ha hecho recientemente estipulaciones concretas acerca de la cantidad máxima de histamina que la estreptomocina comercial puede contener, y con esto se ha dado un gran paso hacia la reducción de reacciones debidas a la histamina presente en el antibiótico

2°— Reacciones de sensibilidad; urticaria, prurito, también atribuibles a impurezas en la estreptomocina comercial.

3°— Reacciones neurológicas: consistentes en zumbidos de oídos, vértigo y sordera, que pueden ser parciales, transitorias ó permanentes. La sordera permanente, la más grave de las complicaciones neurológicas, es rara, en 1 000 casos reportados por el Comité de Estreptomocina del National Research Council, hubo sordera permanente en sólo 6. de los cuales todos recibieron el antibiótico en dosis grandes de períodos de no menos de 30 días. Este grupo de reacciones se debe, según evidencia actual, única y exclusivamente a la estreptomocina como tal.

4°— Reacciones misceláneas: diarrea, albuminuria, presencia de tubos en la orina, púrpura hemorrágica y artralgias, todas infrecuentes.

La frecuencia de las reacciones tóxicas depende de la dosis de estreptomocina usada. De los 1000 casos reportados por el National Research Council de los Estados Unidos, el 20.5% tuvo alguna o varias de las reacciones arriba enumeradas. Las reacciones ocurrieron así:

- a) En el 8% de los pacientes que recibieron de uno a dos gramos diariamente.
- b) En el 46% de los pacientes que recibieron 3 gramos diariamente,
- c) En el 60% de los pacientes que recibieron 4 gramos o más diariamente.

**RESISTENCIA A LA ESTREPTOMICINA:** Un punto relacionado con estreptomocina que cada día adquiere mayor importancia, desde punto de vista clínico, es la extraordinaria facultad que este antibiótico tiene para producir resistencia de parte de las bacterias a él susceptibles. El problema de la resistencia adquirida por las bacterias a un agente quimioterapéutico, que no ha sido considerado algo importante en el caso de la penicilina (uno de cuyos grandes méritos se basa en la incapacidad relativa de la gran mayoría de las bacterias para convertirse en resistente a ella), y que ha tenido importancia considerable en el caso de las sulfona-

**TOXIDAD.**— La estreptomina es más tóxica que la penicilina, pero cuando se la emplea en las enfermedades agudas durante una o dos semanas, no acarrea mayores inconvenientes. Cuando, en cambio, el tratamiento es prolongado más allá de 3 a 4 semanas, casi todos los pacientes experimentarán ciertas perturbaciones del equilibrio que pueden llegar a ser severas. Entre las más importantes, tenemos:

1°— Reacciones semejantes a las de la histamina, frío, fiebre, enrojecimiento de la cara, cefalea y descenso de la presión. Este grupo de manifestaciones ha disminuido notablemente con la purificación de la estreptomina y es atribuible a la cantidad de histamina que la estreptomina comercial contiene. El National Research Council, de los Estados Unidos del Norte América, ha hecho recientemente estipulaciones concretas acerca de la cantidad máxima de histamina que la estreptomina comercial puede contener, y con esto se ha dado un gran paso hacia la reducción de reacciones debidas a la histamina presente en el antibiótico

2°— Reacciones de sensibilidad; urticaria, prurito, también atribuibles a impurezas en la estreptomina comercial.

3°— Reacciones neurológicas: consistentes en zumbidos de oídos, vértigo y sordera, que pueden ser parciales, transitorias o permanentes. La sordera permanente, la más grave de las complicaciones neurológicas, es rara, en 1 000 casos reportados por el Comité de Estreptomina del National Research Council, hubo sordera permanente en sólo 6, de los cuales todos recibieron el antibiótico en dosis grandes de períodos de no menos de 30 días. Este grupo de reacciones se debe, según evidencia actual, única y exclusivamente a la estreptomina como tal.

4°— Reacciones misceláneas: diarrea, albuminuria, presencia de tubos en la orina, púrpura hemorrágica y artralgias, todas infrecuentes.

La frecuencia de las reacciones tóxicas depende de la dosis de estreptomina usada. De los 1000 casos reportados por el National Research Council de los Estados Unidos, el 20.5% tuvo alguna o varias de las reacciones arriba enumeradas. Las reacciones ocurrieron así:

- a) En el 8% de los pacientes que recibieron de uno a dos gramos diariamente.
- b) En el 46% de los pacientes que recibieron 3 gramos diariamente.
- c) En el 60% de los pacientes que recibieron 4 gramos o más diariamente.

**RESISTENCIA A LA ESTREPTOMICINA:** Un punto relacionado con estreptomina que cada día adquiere mayor importancia, desde punto de vista clínico, es la extraordinaria facultad que este antibiótico tiene para producir resistencia de parte de las bacterias a él susceptibles. El problema de la resistencia adquirida por las bacterias a un agente quimioterapéutico, que no ha sido considerado algo importante en el caso de la penicilina, fue de cuyos grandes méritos se basa en la incapacidad relativa de la gran mayoría de las bacterias para convertirse en resistente a ella, y que ha tenido importancia considerable en el caso de las sulfona-

midas, adquiere enormes proporciones con estreptomycin. Numerosos investigadores han probado conclusivamente que bacterias, originalmente susceptibles a estreptomycin, adquieren con facilidad y muy rápidamente una resistencia extraordinaria a este antibiótico. El solo hecho de la edición de suero humano a un cultivo de *Escherichia coli*, aumenta 20 la resistencia de este organismo a la estreptomycin. Mediante el uso de dosis pequeñas de estreptomycin se han obtenido, en el término de sólo unas pocas semanas, grupos de *Escherichia coli*, que han resultado al fin de cuentas 10.000 veces más resistentes in vivo que las cepas originales in vitro.

**FALLAS TERAPÉUTICAS:** La estreptomycin, como cualquier otro agente terapéutico, falla cuando no se la usa a base de un conocimiento adecuado de sus méritos, deméritos y limitaciones. Las principales fallas terapéuticas son debidas a:

1°— Uso contra organismos no susceptibles.

2°— Dosis inadecuadas.

3°— Desarrollo de resistencia a la estreptomycin in vivo.

4°— Cambio en las especies de organismos causantes, en el curso del tratamiento, o sea, que lo que se comenzó a combatir como una infección causada por determinado organismo o grupo de organismos susceptibles a la estreptomycin, se ha convertido en el curso del tratamiento, en una infección causada por organismos de otra naturaleza, no susceptibles a ella.

5°— Localización de la infección en una parte del organismo a la cual la droga no puede llegar por la ruta que se ha usado en su administración.

De todo lo reunido, se deduce, que el problema de los antibióticos, sobre todo, de aquellos derivados de hongos, está apenas en sus comienzos. El paso dado por Fleming y sus colaboradores, ha abierto el umbral de un brillante campo en el cual la estreptomycin es un nuevo eslabón que, si no nos lleva a rutas amplias trascendentales, por lo menos nos ayudará mucho en la solución de problemas que apenas si habían sido vislumbrados hace una generación.

#### B I B L I O G R A F Í A

HINSHAW, H. C. and FELDMAN W. H. Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 20: 313 318, 1945.

BUGGS, C. W.; BRONSTEIN, B.; HIRSHFELD, J. W. and PILLING, M. A.: In Vitro Action of Streptomycin on Bacteria. J. A. M. 130: 64-67, Jan. 12, 1946.

WAKSMAN, S. A, and SCHATZ, A.: Streptomycin, origin, nature and properties. J. Am. Pharm. Assoc. 34: 273. Nov. 1945.

THE COMMITTEE ON CHEMOTHERAPEUTIC AND OTHER AGENTS, NATIONAL RESEARCH COUNCIL: Streptomycin in the Treatment of Infections. Journal Am. Med. Assoc. Vol. 132, N° Sept. 7, 1946.

Tegucigalpa, Marzo, 1948.