

LA ESTREPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR *

Dres. M. GONZÁLEZ-RIBAS y A. SUPERVIA PASCUAL

PUESTOS en el terreno de la enfermedad tuberculosa y dando una ojeada general, nos apercibimos de que estamos aún muy lejos de abarcar a la enfermedad en todos sus extremos y de tratarla con todos los medios.

En el estudio de los enfermos tuberculosos nos vemos limitados a tratar a los que *acuden al médico* (PAULA) y, en cambio, permanecen sin control alguno aquellos que con una lesión tuberculosa, activa la mayoría de las veces, *pasan desapercibidos*. Este segundo grupo queda excluido de todo tratamiento, unos con tuberculosis *inapercibida*, no curados, que evolucionarán progresivamente para acudir al tratamiento en fase más o menos avanzada; otros evolucionarán favorablemente a la curación, para ir a engrosar aquel contingente de *curados espontáneamente*, que constituye buena parte de la población de las grandes ciudades.

Tiene su interés la observación, ya hecha en varios grupos de población y confirmada por nosotros, que entre 2.500 personas reconocidas en el momento de su ingreso en el trabajo, un 2,8 por 100 presentaban *lesiones activas*, y un 4,18 por 100 *lesiones inactivas*, mientras que entre 6.000 personas controladas, un 0,9 por 100 *acudian al médico por lesión activa*. De ello deducimos que el número de personas con lesiones activas desconocidas es tres veces mayor que el de las que controla el médico, y que el de lesiones desconocidas curadas es cuatro veces y media mayor; esto sin contar con las lesiones invisibles, clínicamente curadas, cuyo pequeño foco latente puede ponerse en evolución, por la acción intensa de un desencadenante exógeno o endógeno, en cualquier época de su vida.

De los tuberculosos conocidos, no todos — ni la mayor parte, afortunadamente un 30 por 100 — acuden en fase avanzada, sino que lo hacen en una fase precoz. De éstos unos curan espontáneamente, no sólo sin practicar ningún tratamiento, sino más aún, algunos de ellos contra todo orden higiénico-dietético; otros, que curan con la ayuda terapéutica, quizás también curarían sin ella, pero la mayor parte sin terapéutica no curarían; y otros no curarán ni con la ayuda de la terapéutica en todas sus formas.

Ahora bien, de este estudio esquemático deducimos el hecho real de que existen dos clases de enfermos: unos que espontáneamente o con tratamiento evolucionan hacia la curación, y otros que, a pesar de toda ayuda terapéutica, evolucionan irremisiblemente hacia un fin letal a mayor o menor plazo.

¿A qué puede considerarse debida esta diferencia evolutiva?

Hoy día se acepta por todos los autores que no es precisamente por las distintas características del germen atacante, sino que el principal factor que marca la forma evolutiva de la enfermedad es el terreno orgánico en sus manifestaciones defensivas — con su reacción inmediata de hipersensibilidad, con fenómenos congestivo-exudativos locales y manifestaciones tóxicas generales — que tiende a la estabilización del equilibrio orgánico-funcional, para llegar a la re-

* Conferencia pronunciada por el Dr. González-Ribas, miembro corresponsal en la Real Academia de Medicina de Barcelona, el día 11 de Febrero de 1949. - Presidencia: Dr. F. Corominas.

acción histiocitaria local de tendencia curativa. Es la infección que, generalizada o localizada, en un brote o en brotes sucesivos, evoluciona a la curación, a la estabilización o al fracaso.

Hasta hace poco, todos los agentes terapéuticos con que se ha contado para el tratamiento de esta enfermedad han actuado favoreciendo en mayor o menor grado la defensa orgánica; no se ha poseído ningún agente bactericida, ya que los que como tal actúan no son tolerados por el organismo.

Es en la época actual, de los antibióticos y bacteriostáticos, cuando se ha logrado la adquisición de las primeras substancias que, actuando sobre el bacilo de Koch, no son perjudiciales para el organismo.

Después de vislumbrar FLOREY (1939), con cierta prevención, la posibilidad de su descubrimiento, y de los estudios de PFAFF (1942), quien indica la necesidad de que la quimioterapia no debe producir la muerte del bacilo de un modo directo, aparecen los primeros ensayos con distintas substancias cuyo poder bacteriostático sobre el bacilo de Koch se pone de manifiesto.

In vitro, y algunas de ellas *in vivo*, han mostrado su acción, y de entre ellas, que hoy día ya constituyen una lista que no nos extendemos en detallar, destacan: la Disona, el Promizol, el Promin, el Acido para-amino-salicílico y la Estreptomina. De todas ellas, la Estreptomina es la que ha manifestado mayor actividad y es de la que hoy día mejor documentación casuística se tiene. En su estudio hemos tenido en cuenta todos los artículos originales que han llegado a nuestras manos y, además, muchos de los artículos de referidores que, en forma de resumen o de editorial, han aparecido en las revistas médicas más importantes.

Descubrimiento y acción

La estreptomina ha sido descubierta y estudiada por WAKSMAN en 1944, con la colaboración de SCHATZ y BUGIE. Es una substancia producida por el *Streptomyces griseus*, con propiedades antibióticas sobre varios gérmenes y cuya actividad se desarrolla en medios de pH alto, ya que por debajo de 6,5 queda anulada. Actúa sobre las bacterias gram-negativas, algunas gram-positivas, algunos actinomicetos y sobre el bacilo de Koch. Su acción bacteriostática intensa ha sido demostrada por FELDMAN y HINSHAW; pero, en cambio, su poder bactericida no llega a demostrarse experimentalmente ni en el cobaya ni en el embrión de pollo; así lo confirman LEE y STAVITSKY. En concentración inferior a 1 por un millón entorpece el desarrollo de un cultivo de bacilo de Koch y solamente a una concentración superior a ésta, actuando durante siete días, es capaz de destruir la mayor parte de bacilos de un cultivo. Su acción parece ser debida al hecho de interferir ciertos metabolitos esenciales de la bacteria en el sentido de BERNHEIM. BERNARD, en sus estudios, demuestra la acción inmediata y observa que además de anular la actividad tóxica, inhibe la multiplicación; según él, la acción prolongada produce la degeneración, facilitando la fagocitosis. CORPER y COHN no llegan a afirmaciones tan concluyentes.

Ensayos experimentales

FELDMAN, HINSHAW, MARJORIE y MANN, de la Clínica Mayo, en sus trabajos experimentales en cobaya, logran la curación, por resolución o por calcificación, en lesiones generalizadas o progresivas existentes a los 48 días de la infección, empleando la substancia a dosis de 60 mg. para un cobaya de 700 gr., y distribuida en 4 inyecciones diarias. Observan que la evolución curativa hacia la fibrosis no produce el encapsulamiento circular, tan característico de la lesión, lo cual demuestra que la evolución es más rápida y no da tiempo para ello; este hecho, naturalmente, requiere unas condiciones de vascularización que en según qué órganos no puede efectuarse. Estos autores atribuyen las diferencias de resultados

en el hombre a la diferencia entre las sesiones del cobaya a los 48 días y las del hombre en el momento en que se acostumbra iniciar el tratamiento. En consecuencia, podemos decir que cuanto más precozmente actúe la estreptomina, mayor facilidad de acción tendrá y menos avanzado estará el fenómeno granulativo. Debe tenerse en cuenta que el hecho diferencial de estructura y vascularización de ciertos órganos, hará que, como por ejemplo los ganglios linfáticos, al no ser fácilmente abordables sus lesiones por la droga, constituyan magníficos reservorios donde el bacilo de Koch se acantone (BERNARD).

La acción sobre el bacilo de Koch queda inutilizada en el momento en que *el germen se hace resistente a la substancia*. Este hecho necesita, no obstante cierto tiempo para producirse, período útil durante el cual, según HINSHAW, MARJORIE y FELDMAN, debe administrarse la cantidad mayor posible de substancia. Youmans y colaboradores efectúan un estudio especial de la resistencia, cultivando bacilos en medios cada vez más ricos en estreptomina y logran crear razas resistentes, capaces de ser cultivadas en medios que contienen concentraciones al 1 por 1.000. Los trabajos de HAUDUROY y ROSSET sobre la sensibilidad y la resistencia según el medio de cultivo empleado, tienen cierto interés, ya que consideran que no es un aumento de resistencia lo que los medios confieren, sino más bien una variación de la sensibilidad a la droga, que variará según las substancias componentes del medio.

Experimentalmente también, ha sido estudiada la *toxicidad* de la estreptomina por FELDMAN, HINSHAW y MANN, en 1945, y por otros autores, entre ellos BUCHER últimamente, quien observa que es mucho menos tóxica que otros antibióticos como la penicilina, las sulfonas y el ácido para-amino-salicílico; dicha toxicidad es *nula sobre los tejidos*, a las concentraciones sostenidas en sangre *con las dosis terapéuticas*. A mayores concentraciones puede llegar a producir una degeneración hepática y renal, reversible, aun con la estreptomina más purificada. *Trastornos del equilibrio y de la audición* han sido reproducidos experimentalmente, pero sólo con la estreptomina impura, y no se ha logrado nunca descubrir la existencia de lesiones histológicas causantes de dichos trastornos. FLEISCH, con la instalación de Barcroft, demuestra que la estreptomina tiene efectos inhibidores, del 5 al 30 por 100, sobre la respiración celular. En cuanto al proceso defensivo, las observaciones experimentales de LEVADITI y WAISHMAN demuestran que la estreptomina no actúa sobre la acción fagocitaria, pues igual se manifiesta ésta en las lesiones de los animales tratados como en las de los animales control.

En el campo experimental, la estreptomina reúne todas las condiciones requeridas por EDLINGER para que una substancia sea considerada como un antibiótico: buena tolerancia; poder de transformación de una tuberculosis inoculada bien establecida en un proceso inactivo, o bien de resolverla, fibrosarla y calcificarla; avirulencia de los bacilos contenidos en la substancia necrosada; y brevedad y regularidad en el tiempo de curación, teniendo en cuenta el largo período curativo de la tuberculosis.

Su empleo en clínica: dosis y plan terapéutico

Se emplea en forma de clorhidrato o de sulfato. También empleamos la dihidroestreptomina, forma reducida de la misma en la que el grupo aldehídico de la estreptobiosamina se ha reducido a alcoholico, forma más estable y con mayor capacidad de difusión.

La estreptomina no se destruye en el tubo digestivo, pero a su nivel es muy mal absorbida. En inyección es eliminada con bastante rapidez por la orina. El proceso de eliminación ha sido observado por FELDMAN, HINSHAW y MANN, administrando 1 1/2 gr. por vía subcutánea en cobayas de 700 gr., observando que la sangre contiene de 3,12 a 4,7 microgramos por c. c. a la hora y media de

la inyección, con la desaparición completa a las 3 horas. ¿Ha sido eliminada completamente por la orina o ha sido en parte fijada por los tejidos? LOEWE y ALTURA-WEBBER examinan la cantidad eliminada por la orina y observan que a las 2 horas llegaba al 20-25 por 100, a las 12 horas al 50-75 por 100 y a las 24 horas al 80 por 100, lo cual demuestra que queda en parte retenida por los tejidos.

Estudios posteriores sobre *concentración en sangre* han demostrado (LOEWE y ALTURA-WEBBER) que a las 36 horas existe aún en pequeña cantidad. La máxima concentración se logra en las primeras 12 horas. Después de inyectar medio gramo se logra una concentración máxima en sangre de 18 microgramos; al cabo de una hora; a las 6 horas desciende a 8.5 y a las 8 horas a 5 y 4.5 microgramos. Con una inyección de 500 miligramos cada 6 horas se observó una acumulación, y las determinaciones de la substancia en la orina demostraron que la eliminación es más lenta que la de la penicilina. La concentración no llega a ser igual en todos los humores del organismo, pues mientras la sangre contiene 25 microgramos por c. c., el líquido céfalorraquídeo sólo contiene 2 microgramos (Estreptomiein. «J.A.M.A.», 14-9-46, pág. 170).

Su *administración en clínica* se efectúa en solución en agua destilada o en suero fisiológico estéril, y últimamente la Clínica Mayo aconseja preparar siempre las soluciones de 200 miligramos por c. c. de agua destilada. El vehículo oleoso no tiene utilidad práctica.

La dosis diaria establecida inicialmente por HINSHAW, FELDMAN y PFUETZE es de 1 a 3 gr., habiendo sido poco modificada, ya que con ella se logran concentraciones suficientes, efectos tóxicos mínimos y estímulo mínimo de la resistencia del germen. Últimamente la dosis más manejada es la de gramo a gramo y medio.

La *forma de distribución diaria* dada por los primeros autores en 4 a 8 inyecciones por vía intramuscular, en principio no ha sido modificada para la primera fase del tratamiento. Ahora bien, teniendo en cuenta que su eliminación es más lenta que la de la penicilina y con la inyección cada 6 horas se obtiene una concentración suficiente, existe la tendencia actual a reducir la frecuencia en su administración.

Los trabajos múltiples que han aparecido últimamente, iniciados por FELDMAN, HINSHAW y KARLSON, sobre los efectos y dintel mínimo logrado espaciando las inyecciones, y los de ZINTEL, FLIPPIN, NICHOLS, WILEY y RHOADS en sus ensayos con inyección única de 600.000 unidades por vía intramuscular, logrando concentraciones de 4.9 unidades por c. c. a las 6 horas, y los de otros autores, y teniendo en cuenta la evolución lenta del desarrollo del bacilo de Koch que hace innecesario mantener constantemente un dintel elevado, han orientado a todos los autores en general hacia un plan de administración más de acuerdo con estos conceptos. VALLEJO DE SIMÓN, en un concienzudo estudio de estos trabajos, confecciona una pauta que exponemos por considerarla muy acertada: Consiste en administrar al principio la dosis diaria distribuida en 5 inyecciones, cada 4 horas, dejando de darla por la madrugada. Cuando se ha logrado una franca mejoría en la fase de sostenimiento, la inyección se practica cada 8 horas y finalmente cada 12 horas.

El *tiempo de duración del tratamiento*, establecido al principio en 3 a 6 meses, representaba la administración de un total variable entre 100 y 300 gr. de substancia. Después se ha modificado, tanto en la extensión como en la cantidad total, que variarán según la rapidez con que remita el síndrome inicial y el tiempo en que se logre una franca estabilización del proceso. Además, dependerá de la localización de las lesiones, de la aparición de fenómenos de orden tóxico y de la presencia de pruebas de resistencia del germen frente al antibiótico. De ser posibles necesario proseguir el tratamiento un tiempo prudencial, con el fin de prevenir las posibles recaídas. Por varios autores, entre ellos TAPIA, se aconsejan los tratamientos en varios periodos, cuando la forma evolutiva del proceso, con

pocas manifestaciones de mejoría, así lo requiere. ORTOL y PALOT emplean dosis de 1 gr. diario, en periodos intermitentes de 15 días, o también en tandas continuadas, a dosis progresivamente descendentes, siempre por debajo de 1 gr.

Las *formas de administración* más empleadas son la intramuscular y la intrarraquídea; también se emplean la intrapleural, la intraperitoneal y en aerosol.

En el niño, las dosis deben atender a la edad y peso. FAXCONI y DOLIVO proponen la dosis de 50 mgr. por kilogramo de peso durante las 2 a 3 primeras semanas, para reducirse después a 40 mgr., continuando el tratamiento durante tres o más meses. Aconsejan administrar alcalinos cuando el pH de la orina desciende por debajo de 6.

Acción clínica

De los ensayos clínicos efectuados, los autores deducen la influencia de la estreptomycinina sobre los síntomas clínicos, las manifestaciones hematológicas y las radiológicas, y sobre los distintos síndromes y formas clínicas de la tuberculosis pulmonar.

De una manera breve iremos enumerando estas manifestaciones y probaremos, con ejemplos gráficos sacados de nuestra casuística, que hoy día abunda ya, con pruebas evidentes, el positivo valor de la estreptomycinina en la terapéutica antituberculosa.

Sobre el síndrome tóxico, manifestación clínica del proceso exudativo pulmonar del brote, tiene una acción rápida, a veces teatral, que se traduce en un descenso de la temperatura en pocos días, con la desaparición de la anorexia, astenia y demás síntomas de la impregnación tóxica. En algunos de los casos estudiados por nosotros el estado del enfermo era sumamente grave.

Los *síntomas locales* del aparato respiratorio pronto se ven influenciados, y la tos a veces rebelde a todos los antitusígenos, producida por el proceso bronquial específico, cede en 3 ó 4 días de una manera absoluta. En más tiempo la expectoración también disminuye y no es raro ver desaparecer el bacilo en poco tiempo, en menos de lo que se acostumbra ver con la cura de reposo exclusivamente.

Remitido el síndrome tóxico, observamos con mucha frecuencia la elevación del peso con bastante rapidez, aunque no de manera distinta a la que también con frecuencia vemos ascender con la cura de reposo.

Paralelamente a la remisión del síndrome agudo, *los exámenes hematológicos* demuestran la normalización de la cifra leucocitaria, la transformación defensiva del hemograma con el aumento de mononucleares y de eosinófilos, la reposición del proteinograma de Permanyer con la normalización del contingente proteico, la reversión de la cifra de serinas, el descenso de la V. S. G. y la evolución favorable de las pruebas de floculación.

En las *formas clínicas* donde más evidente se manifiesta la mejoría conjunta del síndrome tóxico, con sus manifestaciones clínicas y hematológicas y a continuación, más retardada, la mejoría radiológica, es en las *formas miliares*, en las granulias, aunque además de la localización pulmonar presenten fenómenos de determinismo laríngeo y de otras mucosas como también de las serosas. (Figs. de la 1 a la 7).

En las *formas congestivas de grandes infiltrados* y en las *activas siembras avasculares exudativas*, mientras el proceso destructivo quede reducido a pequeñas zonas, puede esperarse un excelente resultado en breve tiempo. (Figs. 8 a 18).

En las *formas caseosas* puede lograrse la desaparición del síndrome tóxico general y del factor exudativo de las lesiones, pero poco o nada ha de lograrse en lo que se refiere a modificaciones de la imagen radiológica en las *formas fibrocaseosas y fibrosas*. (Fig. 19). Si alguna modificación se logra, será gracias

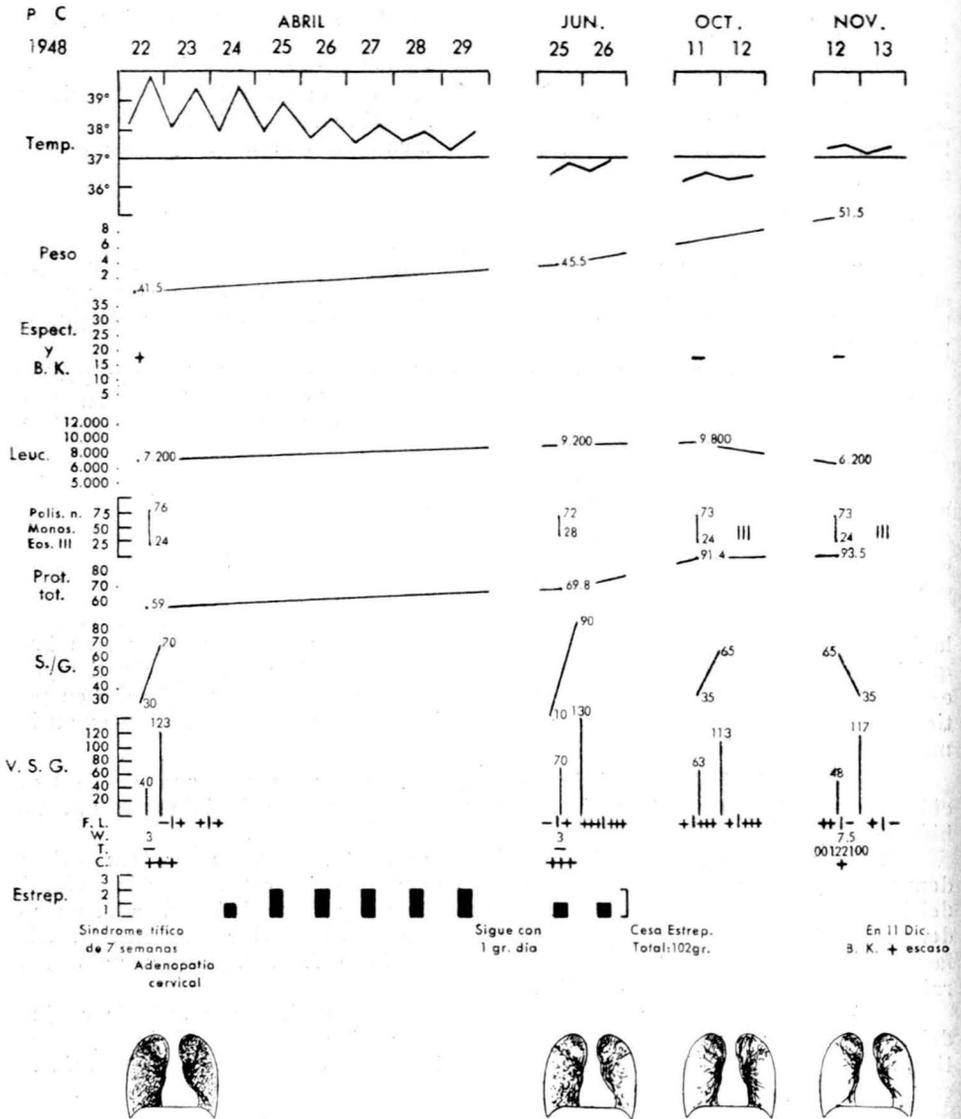


Fig. 1. - P. C. 39 años. Síndrome hipertóxico tífico durante 7 semanas. Radiografía a las 3 semanas, ligera infiltración vértice izquierdo; hematología imprecisa. A las 7 semanas adenopatía cervical. B. K. +. Radiografía: siembra hematogena de nódulo blando con confluencias. Fig. 2. - Tratado con 102 gr. de Estreptomycin. Al terminar logra una gran regresión de la siembra con retracciones en las zonas de confluencia. Fig. 3.

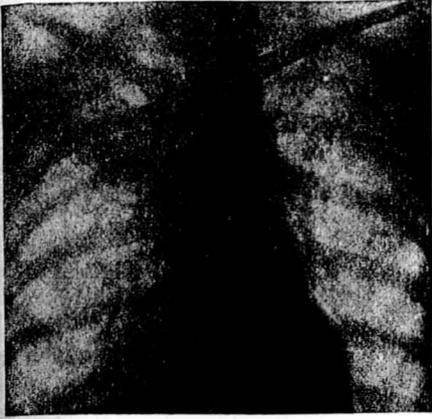


Fig. 2



Fig. 3



Fig 4

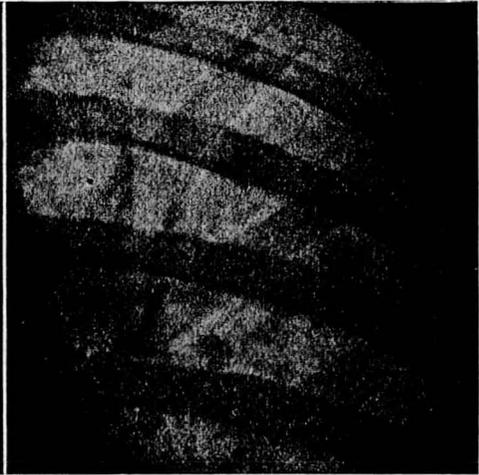


Fig 5

Fig. 4. - T. B. 19 años. Artritis de rodilla con síndrome de impregnación durante unos 3 meses. Siembra miliar con múltiples focos de confluencia. Tratamiento con Estreptomina a razón de 1 gr. diario.
Fig. 5. - T. B. Al mes de tratamiento mejoría subjetiva y objetiva de la artritis y reducción de los focos de confluencia. Disminución considerable del carácter exudativo de la siembra miliar.

a la desaparición del proceso agudo y al mejor estado inmunitario local que facilita el proceso de la fibrosis y con ello la retracción y limitación.

La reducción de lesiones ulcerativas mediante el tratamiento directo de la cavidad ha sido observado por TANNER con la instilación intracavitaria.

Las modificaciones radiológicas que hemos apreciado en este proceso curativo pueden resumirse en la reducción y desaparición de las lesiones exudativas extensas, únicas o múltiples, y las de carácter miliar, al cierre de pequeñas imágenes cavitarias, mayormente en las que el factor mecánico predomina (figs. 8 y 9), y, finalmente, a la reducción del fenómeno exudativo que rodea a lesiones antiguas fibrosas y las siembras acinosoexudativas procedentes de dichas lesiones por vía canicular. (Fig. 20).

Juntamente con la mejoría del síndrome general, hemos visto desaparecer rápidamente los procesos infiltrativos *bronquiales* con su intensa tos, los *laríngeos* con su disfagia y disfonía, así como también las lesiones de *mucosas pala-*



Fig. 6

Fig. 6.—E. C. 16 años. Proceso febril que termina en una siembra miliar de nódulo muy fino. Tratamiento con Estreptomicina en un total de 175 gr.



Fig. 7

Fig. 7.—E. C. A los 3 meses de iniciada la cura, desaparición completa de la imagen miliar.

linas y linguales. En dos casos hemos visto mejorar considerablemente las lesiones óseas concomitantes, uno de ellos con una fistula de más de un año, que se cerró al poco tiempo de tratamiento con la estreptomina. En los que presentaban, además, adenopatías cervicales reblandecidas, la instilación intraganglionar resolvió rápidamente el proceso.

De todo lo expuesto, se deducen las *indicaciones* del empleo de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Así, pues, *está completamente indicada* en los *procesos exudativos parenquimatosos y de mucosas*, y en estos casos, como hemos apuntado ya, los resultados logrados pueden ser totales, tanto en el síndrome clínico como en la lesión del parénquima. Igual indicación tiene en las *formas militares*.

Puede emplearse también en las *formas caseosas* y en las *formas ulcerativas*, lográndose solamente, en estos casos, una mejoría en el síndrome general y con

poca frecuencia se modificará la lesión; en el segundo de estos casos, tendrá la ventaja, además, de haber preparado al organismo para proceder a la colapsoterapia.

Donde no cabe la indicación es en los procesos fibrosos y fibrocáseos, ulcerados o no, *estabilizados*, en los cuales no existe síndrome tóxico que tratar, ni es posible que la estreptomina produzca modificación alguna en la lesión.

En ninguno de los casos la estreptomina podrá retardar el establecimiento de los procedimientos que sin ella serían empleados.

Causas de fracaso

Han sido estudiadas por KEEFER, EDLINGER y FISHER, quienes distinguen, como más importantes, por un lado la *resistencia del germen*, que puede ser debida a iniciar el tratamiento con pequeña dosis, y, por otro lado, a la *dosificación inapropiada*, por excesiva o escasa, a su empleo en casos con *ineficacia*

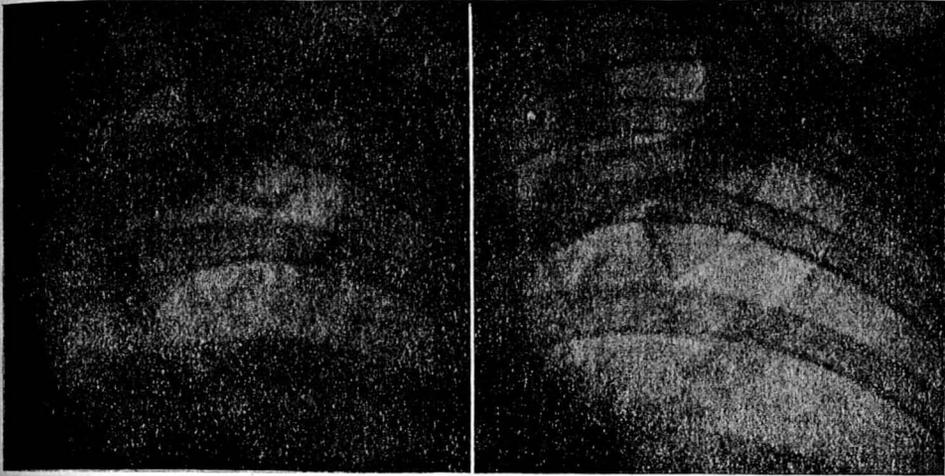


Fig. 8

Fig. 9

Fig. 8.—J. D. 34 años. Síndrome tóxico. Siembra bilateral exudativa con focos miliares y zonas muy extensas exudativas. Imágenes pollicavitarias en ambos vértices. Tratamiento con Estreptomina a dosis de 2 gr. al principio y de 1 gr. más tarde.

Fig. 9.—J. D. A los 3 meses de iniciado el tratamiento desaparición de la siembra y de las imágenes cavitarias.

prevista, a la localización en un órgano poco abordable por la substancia, a la existencia de lesiones bronquiales con estenosis cicatricial, y a los fenómenos tóxicos de reacción local histamínica, o de carácter general como fiebre, eosinofilia, exantema, cefalea y trastornos nerviosos del octavo par. Las recidivas y accidentes después de la interrupción de la cura son particularmente frecuentes en las formas hematógenas, y si se trata de accidentes encefálicos son rápidamente mortales.

El tiempo de aparición de la resistencia del germen a la estreptomina es muy variable. PARTEARROYO cita casos en que después de una cura de 30 gr. abandonada por ceder el brote, una nueva cura para tratar un nuevo brote fué ineficaz por resistencia. Corrientemente, tarda mucho más en aparecer, haciéndolo con la máxima frecuencia pasados los tres meses de iniciado el tratamiento.

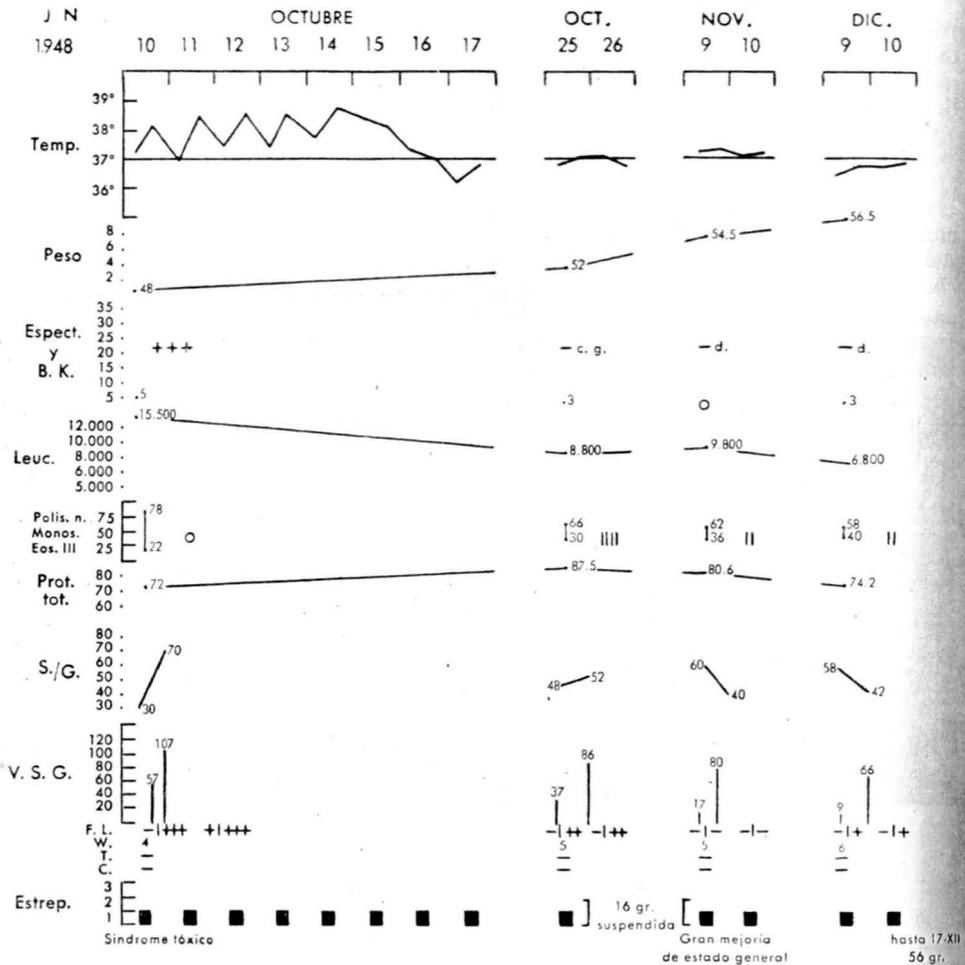


Fig. 10.—J. N. 18 años. Proceso infiltrativo perihilar izquierdo ulcerado. B. K. positivo. Fig. 11. Con gran impregnación tóxica, Tratamiento con Estreptomina en un total de 56 gr. Reducción considerable de la infiltración. Fig. 12. Baciloscopia negativa.

Los hechos de carácter tóxico en general, como hipertermia, cefalea, náuseas, eosinofilia, exantema, artralgias, etc., son reversibles y ceden al poco tiempo de su aparición.

Los trastornos nerviosos del octavo par, estudiados por BROWN, HINSHAW, MAZZEI y otros, que se manifiestan por trastornos del equilibrio y de la audición, con vértigo, nistagmos, diplopia y sordera, acostumbran a ser reversibles y, en general, mientras no se manifiestan de una manera intensa, no obligan a abandonar el tratamiento. En contra de lo que se creía hasta ahora, según RUEDI, FURRER, ESCHER y LUTHY, la acción continuada e intensa de la estreptomicina puede llegar a producir algunos cambios histológicos en los centros del octavo par. Según GRAF, estos trastornos no acostumbran a presentarse mientras el tratamiento no pase de las dosis corrientes; sólo las observa en intensidad aumentada según la elevación de la dosis empleada. La pureza del producto, como hemos

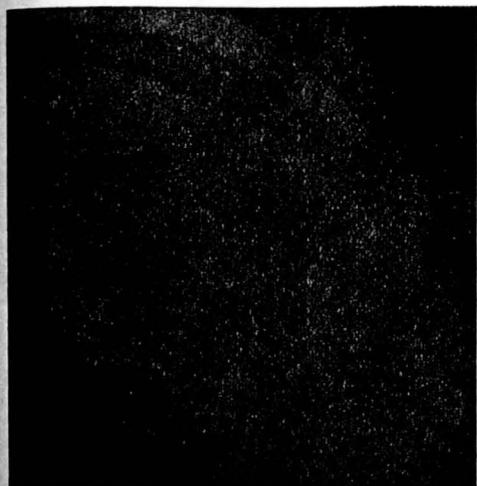


Fig. 11



Fig. 12

citado en la parte experimental, influye en gran manera en la aparición de los hechos de intolerancia.

Asociación con otros preparados

Es bien patente la acción intensa de la estreptomicina en la fase inicial del tratamiento de un brote exudativo. Ahora bien, después de lograda esta acción, el tratamiento no puede sostenerse de una manera continuada por los peligros a que su acción tóxica puede conducir. Por otro lado, la supresión del medicamento puede acarrear el peligro de la reactivación. Con el fin de soslayar estos dos problemas y, por lo tanto, emplear la substancia el tiempo necesario sin provocar intolerancias y continuar la cura sin exponerse a la reactivación, se ha intentado su asociación con el empleo de otras substancias que, por su acción, reduzcan el peligro de recidiva y no tengan los inconvenientes de resistencia e intolerancia.

SMITH y McWLOSKEY en sus trabajos experimentales asocian la estreptomicina al *Promin* y logran efectos que pueden ser considerados con carácter de potencialización, empleando la estreptomicina a una dosis 20 veces más débil que la dosis tóxica y el *Promin* 2 veces más débil. En clínica humana, WAKSMAN aconseja esta misma asociación por sus efectos sinérgicos, particularmente en la

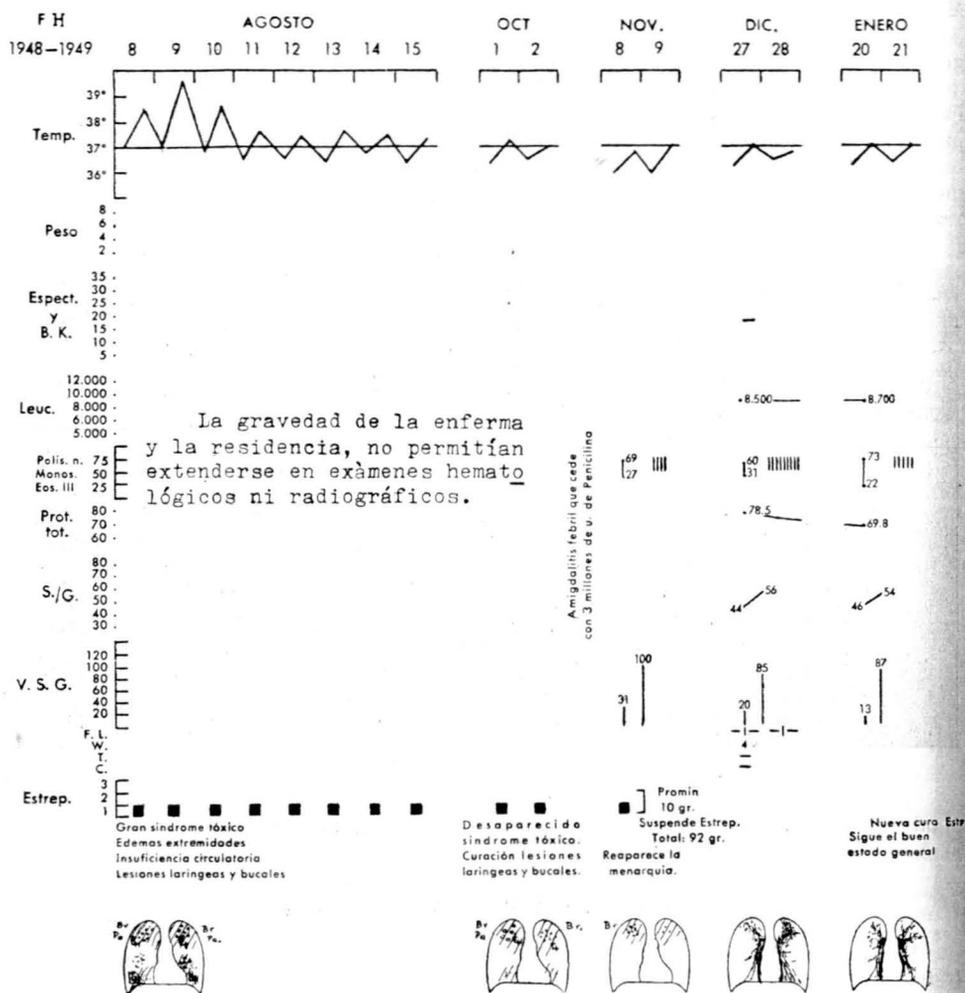
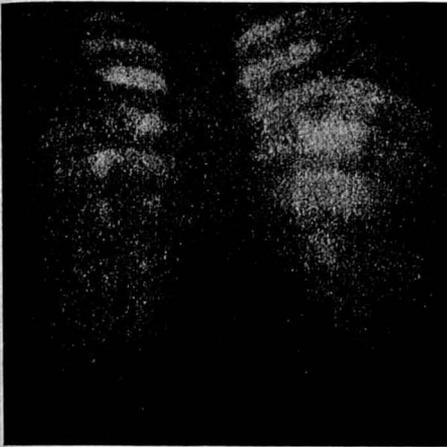


Fig. 13.—F. H. 21 años. Forma bronconeumónica hipertóxica con lesión laríngea. Fig. 14, de evolución maligna, con destrucciones. A los 6 meses, con úlceras de lengua y velo de paladar, síndrome de insuficiencia circulatoria, disnea, etc., y en este estado muy grave, inicia tratamiento con Estreptomina que llega a 92 gr. Mejoría progresiva, curación de lesiones de mucosas bucofaríngeas y laríngea. Regresión del proceso exudativo y transformación hacia una fibronodular retráctil. Fig. 15.

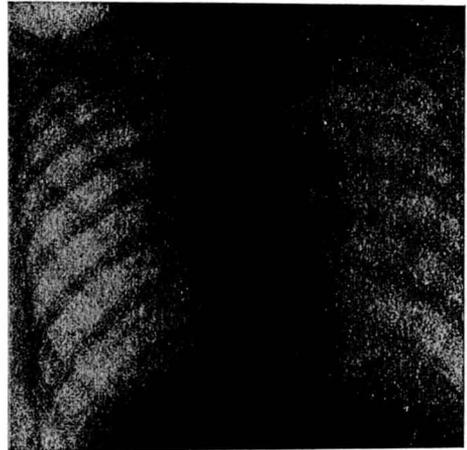
tuberculosis miliar, y a dosis de 4 gr. diarios por vía endovenosa; el plan de cura consiste en 2 semanas con las dos sustancias y una sola con Promin, repitiendo así, en alternancia, hasta los efectos convenientes. MADIGAN, SWIFT y BROWNLEE la asocian con la *Sulfetrona*.

En distintas formas clínicas de tuberculosis, particularmente la miliar, YOUNG ensaya la asociación con *Acido para-amino-salicílico* y logra una acción más intensa que con los dos preparados por separado. Experimentalmente, MOESCHLIN, JACCARD, BOSSHARD y MUEHLON ensayan el empleo combinado de la estreptomycin, con la *sulfona* y con el *Acido para-amino-salicílico* y observan que, aisladamente, el P. A. S. no es de efecto tan completo como la estreptomycin, pero las lesiones observadas son menos manifiestas que en el control. Dichos autores aprecian un claro refuerzo de los efectos terapéuticos, observando un 1,0 de gravedad, con la asociación, frente a un 1,5 en animales con estreptomycin sola y un 3,6 en los animales control.

GODWARD en sus ensayos de asociación con *agentes lipotróficos*, emplea la *metionina* a dosis de 3 gr. y la *colina* a la de 2 gr. diarios, durante 6 meses.



F.g. 14



F.g. 15

WARING también preconiza la asociación con otros antibióticos para reforzar los efectos.

Resultados

De todo lo leído en la abundante bibliografía que existe hasta la fecha y de todo lo visto en los casos estudiados por nosotros, podemos deducir que su acción es *extraordinariamente manifiesta* en unos casos, *acceptable* en otros y *nula* en otros. Para aceptar estos posibles resultados, debemos someter los casos clínicos a una comparación reflexiva.

¿El resultado logrado en un enfermo al que se ha aplicado la estreptomycin en dosis y durante el tiempo suficiente, podría haberse logrado con el empleo de los procedimientos clásicos de la tisiología?

Hecha esta pregunta y aceptando que verdaderamente en ciertos casos los resultados logrados por el fármaco no habrían sido obtenidos con otros procedimientos, pensamos en la forma como podemos colocar a la estreptomycin dentro de la gama de los procedimientos terapéuticos admitidos como útiles. Unas técnicas han ido dirigidas a ayudar al organismo en su defensa *contra la enferme-*

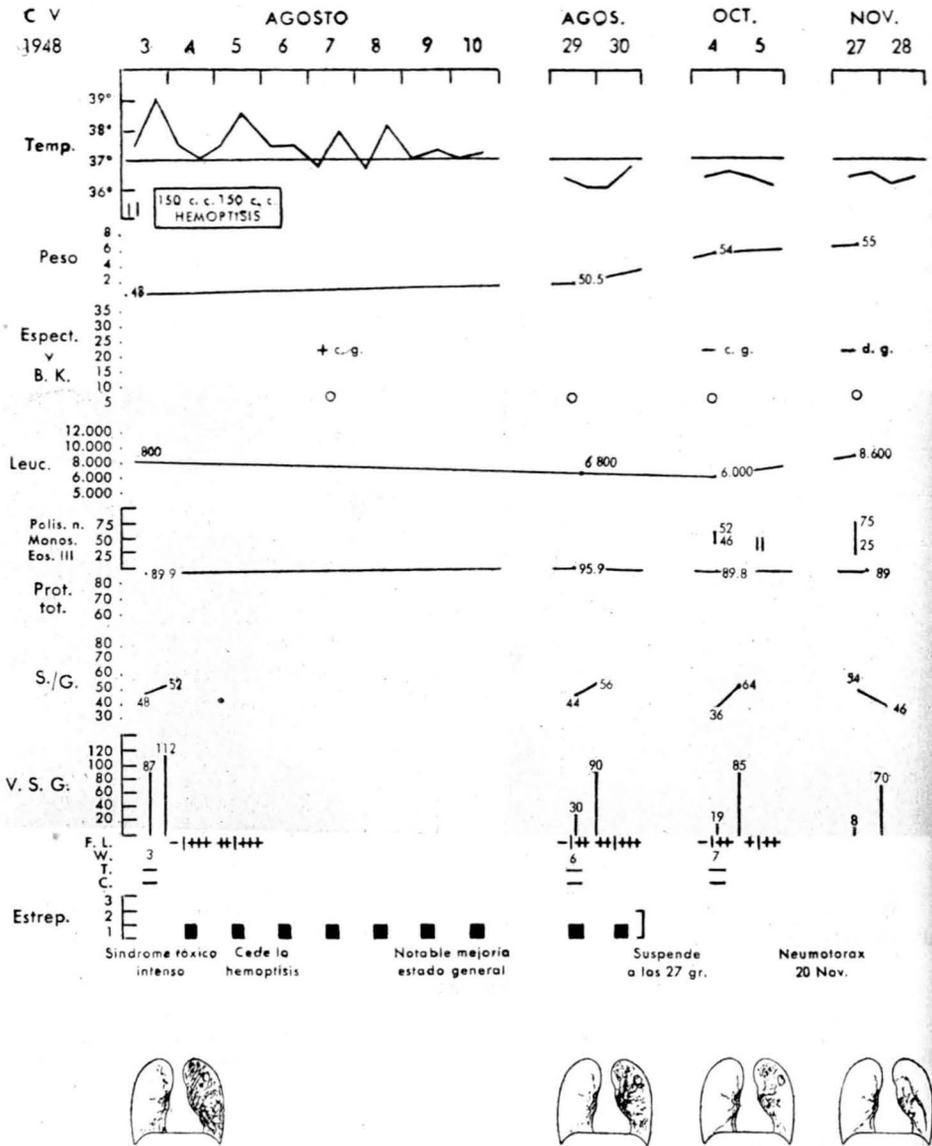


Fig. 16.—C V. 15 años. Lesión ulcerativa infraclavicular izquierda con siembra acinosoexudativa colateral. Fig. 17.— Hemoptisis intensa. Síndrome hipertóxico. Tratamiento con 27 gr. de Estreptomicina. Cede completamente el cuadro tóxico, mejora considerablemente el fenómeno exudativo y se procede al tratamiento neumotorácico. (Fig. 18.)

dad general y pudiendo repercutir sobre las lesiones locales (cura higiénico-dietética, curas climáticas, etc.); otras se han orientado hacia la curación de la *lesión localizada* (colapsoterapia); y otras hacia la curación de *una fase de la evolución* de la enfermedad, caracterizada por los signos locales inflamatorios y generales tóxicos (desensibilizantes, etc.).

La estreptomycinina, por su acción bacteriostática sobre el germen, actúa principalmente en la tercera forma descrita, reduciendo de una manera rápida, y a veces espectacular, el cuadro clínico del brote, y en consecuencia influyendo, sin duda alguna, tanto en beneficio de la defensa general contra la enfermedad, como en la limitación de la lesión localizada, reduciéndola completamente o preparándola para ser sometida a la colapsoterapia.

Su acción puede considerarse *extraordinariamente manifiesta*: en las formas exudativas extensas, neumónicas, en fase precaseosa, en las miliares, en los brotes por reactivación, tanto aislados como si van acompañados de lesiones de vías respiratorias bronquiales, laringeas y bucofaringeas, y su efecto es más aparatoso



Fsg. 17

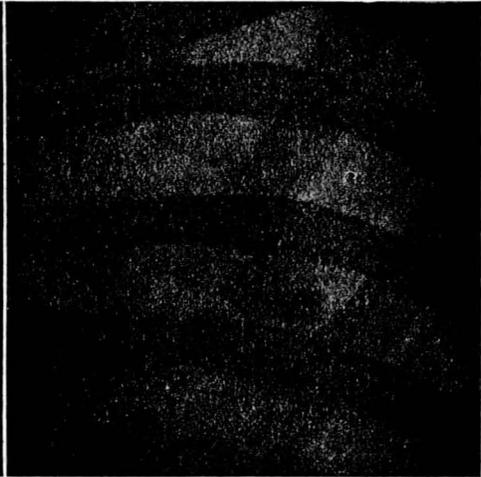


Fig. 18

aún en aquellas formas que se manifiestan con gran síndrome hipertóxico.

Su acción es *aceptable*: en las siembras hematógenas discretas y en los procesos ulcerativos con reacción pericavitaria y con siembra, especialmente cuando se practica el tratamiento en preparación del establecimiento de las técnicas colapsantes.

Y su acción es *nula*: en las formas estacionarias fibronodulares, fibrocaseosas y fibrosas, y en las caseosas extensas con grandes destrucciones.

Con el criterio más concreto de su acción, consideramos el valor de los consejos de HINSHAW y de otros autores, entre ellos MORDASINI, de que la estreptomycinina no puede substituir a los demás procedimientos terapéuticos, sino solamente colaborar actuando como agente de choque en la fase aguda y preparando al organismo, poniéndole en mejores condiciones, para llevar a cabo la práctica de aquellos procedimientos; en este sentido, PARTEARROYO califica su acción como terapéutica de «protección».

Consideraciones

Después de esta revisión del estado actual de la terapéutica de la tuberculosis por la estreptomycinina, hacemos las siguientes consideraciones:

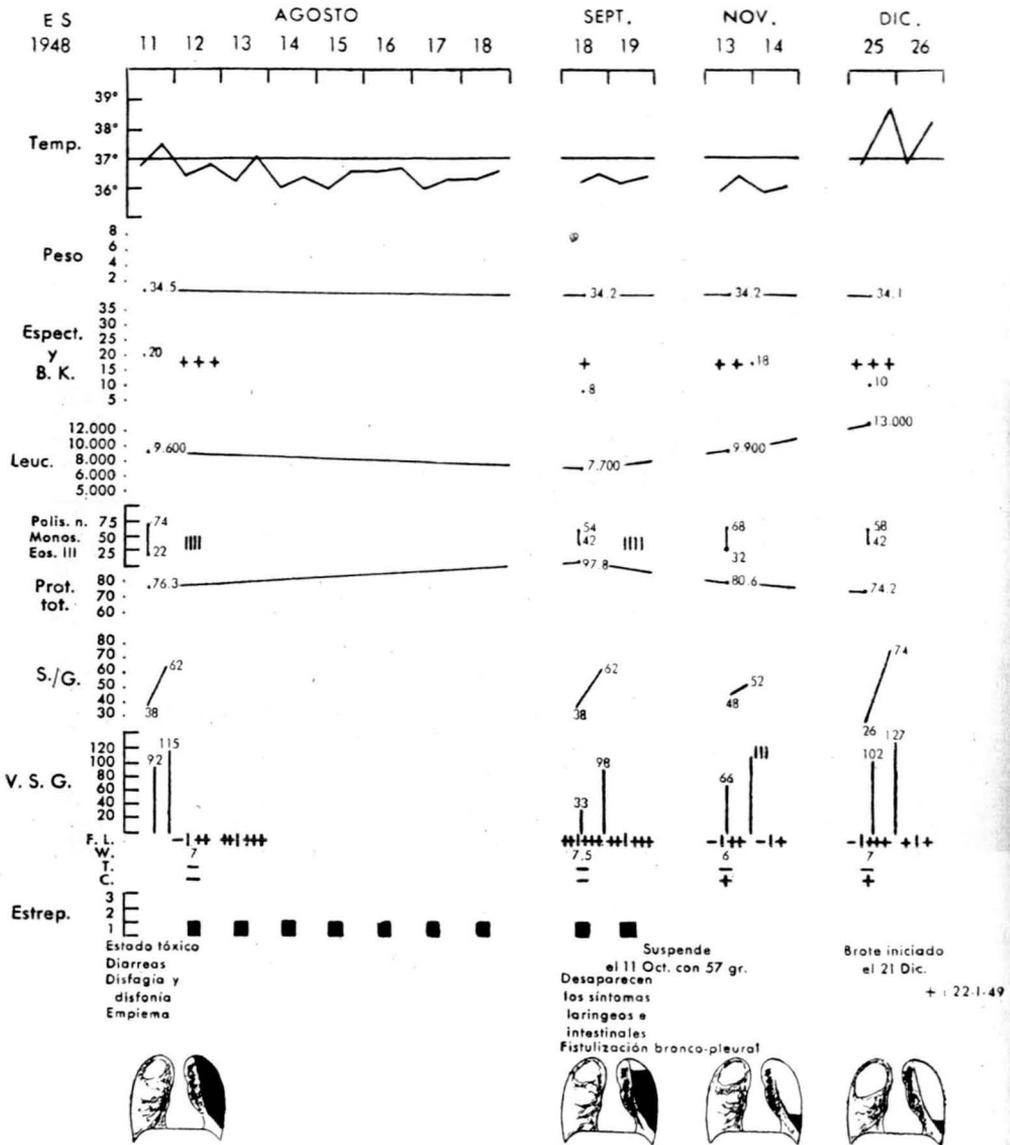


Fig. 19.—E. S. 24 años, Fibroulcerosa. Empiema enquistado, Laringitis específica. Mal estado general. Tratamiento con Estreptomicina en un total de 57 gr. Mejoría del estado general. Curación de la lesión laringea. Nuevo brote después de suspender el tratamiento, fistulización del empiema. Progresión y aumento de tamaño de la úlcera. Agravación.

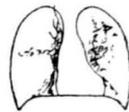
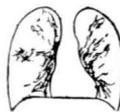
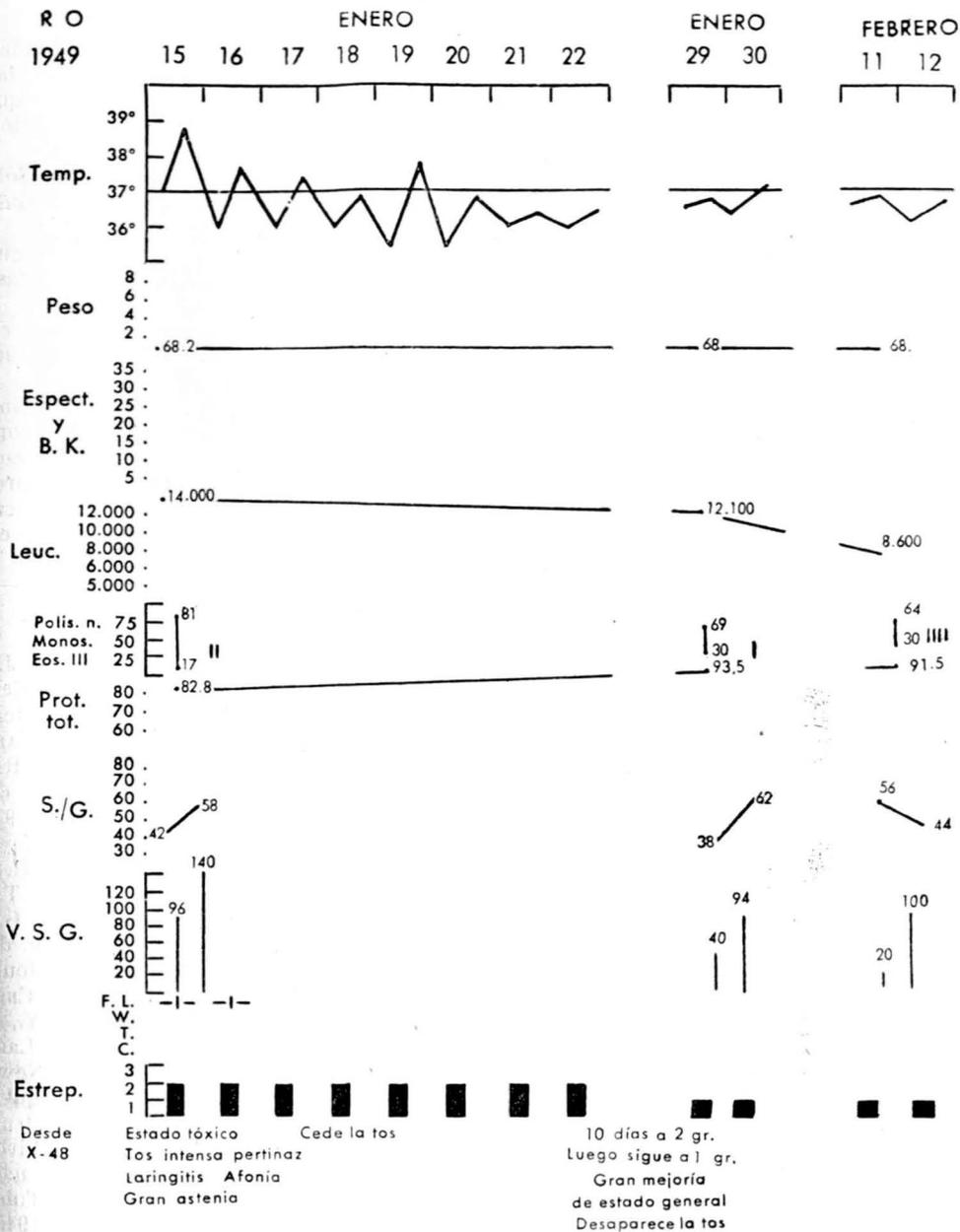


Fig. 20.—R. O. 47 años. Fibronodular reactivada. Impregnación tóxica desde hace medio año. Bronquitis específica, Reacción exudativa. Regresión de los fenómenos exudativos, desaparición de síntomas bronquíticos y gran mejoría de estado general en 1 mes de tratamiento a razón de 2 gr. diarios.

No debemos caer en el acostumbrado error de aceptar un tratamiento como panacea — tal cual sucedió con tantos procedimientos como la tuberculina, las sales de oro, los tiosulfatos, etc. —, pero debemos tener en cuenta, esto sí, que cada uno de ellos tiene sus indicaciones limitadas; la desmesurada valorización

inicial repercute muy desfavorablemente sobre el prestigio del producto. Sólo podemos aceptar el éxito logrado al emplear un procedimiento terapéutico, cuando el resultado no tiene explicación con la cura de reposo exclusivamente.

Por ahora, sólo podemos considerar a la estreptomycinina como un agente que actúa sobre el bacilo y que prácticamente tiene un efecto antitóxico en la fase aguda, con repercusión general y local.

En resumen, podemos decir: *que actúa sobre el brote tuberculoso, que en ciertos casos no impide la producción de nuevos brotes y, finalmente, que no actúa en la lesión crónica.*

De todo ello se deduce que implantaremos una cura con estreptomycinina siempre que nos encontremos con lesiones en fase aguda, para establecer a continuación y con todo rigor y pulcritud el plan terapéutico clásico. Hasta el momento actual no podemos atribuir a ningún agente terapéutico la exclusiva propiedad de haber curado a un enfermo tuberculoso. Serán, acaso, todos los procedimientos los que han ayudado a la resolución del proceso; sólo el reposo, en algunos casos, puede escapar a esta regla.

Bibliografía

- ALEGRET GUASCH, E.: Rev. Esp. Tub., julio 1947, pág. 571. — ALMELA GUILLÉN, J.: Med. Esp., febrero 1947, pág. 145. — ALVARO GRACIA y SANFIZ, E.: Rev. Ser. núm. 70, Madrid 1948, pág. 47. — ANDREU URRA, J.: Prog. Terap. Clínica, vol. II, fasc. 2.º, 1949, pág. 254. — BARNWELL, J. B., P. A. BUNN y A. M. WALKER: Amer. Clinic., vol. XIII, julio 1948, núm. 1, pág. 27. — BARTON, R.: Semana Méd. Esp., junio 1946, pág. 718. — BERNHARD, ETIENNE, M.: Rev. de la Tub., tomo XII, núm. 5-6, 1948, pág. 348. — BERNHEIM, F.: Science, 92, 1940, pág. 204. — BROWN y HINSHAW: Proc. of the Staff. Meed. of the Mayo Clinic., 1946, 21, 347. — BUCHER, O.: Strep. und Tub. Fanconi y W. Löffler, Basilea 1948. — CERVIÁ, T.: Gaceta Méd. Esp., julio 1947. — CERVIÁ, T.: Rev. Esp. Tub., noviembre 1947, pág. 845. — COCCHI, C., PASQUINUCCI, G.: Riv. Ped., 1947, 45, 193. — CORNUDELLA: Sesión 21 mayo 1948 de la Ac. de Ciencias Méd., Asoc. Tisiología. — CORPER, H. J., y COHN, M. L.: The Jour. of the Med. Ass., 137, 4, 22, mayo 1948. — COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY: Jour. Am. Med. Ass., 1947, 135, 641. — CHAUVET, M., GOBAT, Y., y SULZER: Schweiz Med. Wochenschrift., 1947, 77, 989. — EDITORIAL: The Lancet, núm. 6439, 25, pág. 144, 1947. — EDITORIAL: Condensed. Medical News del The Medical World, septiembre 1947, pág. 283. — EDITORIAL: Commitee en Chemotherapy del Estaff Meetings of the Mayo Clinic., vol. XXII, diciembre 1947, núm. 25, pág. 565. — EDLINGER, E.: Wiener Klin. Wochenschrift., núm. 6, 13 febrero 1948, pág. 91. — FANCONI, G., y DOLIVO, G.: Estrep. und Tuberk. Fanconi y Löffler, 185. — FELDMAN y CORWIN: Am. Rev. of Tub., LII, 299. — FELDMAN, W. H., CORWIN y FRANCK: Am. rev. of Tub., 1945, 111, pág. 269. — FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C., y MANN, F. C.: Am. rev. of Tub. 25, 1945, 269. — FELDMAN, KARLSON y HINSHAW: Am. rev. Tub. vol. LW1, n.º 4, 1947, pág. 346. — FISSCHER, M.: Am. rev. Tub. 11948, 57, 1, 58. — FLEISCH, A. O.: Estrep. und Tuberk. Fanconi y Löffler, 1948, pág. 25. — FLOREY. — GARCÍA, E.: Rev. Clin. Esp. Madrid, 48, pág. 329. — GILBERT ELIZALDE, R.: Anales Soc. Med. Quir. del Guayas, n.º 1-9, Septiembre 1947, pág. 1.759-1.764, Guayaquil. — GODWARD, A.: Am. rev. Tub. 1947, 5, 412. — GRAF, K. v.: Estrep. und Tuberk. Fanconi Löffler, pág. 259. — HANDUROY, P.

y ROSSET, W.: *Comp. rend. Soc. Biol.*, vol. CXLII, pág. 486, Lausanne. — HEILMAN, D. H., HEILMAN, F. R., HINSHAW, NICHOLS, HEREL: *Proc. of the Staffmeet. of the Mayo Clinic*, 20, 22, 1945. — HINSHAW, H. C.: *Proc. Mayo Clinic.*, vol. 20, pág. 313, 1945. — HINSHAW, H. C.: *The Jour. of Ped.*, vol. 28, n.º 3, Marzo 1946, 269. — HINSHAW y FELDMAN: *Proc. of the Staff. Meet. Mayo Clinic*, Septiembre 1945, pág. 313. — HINSHAW, MAJORIE y FELDMAN: *Am. Jour. Med.* Nueva York, Mayo 1947. — HINSHAW, FELDMAN y PFUETZE: *Jour. Am. Med. Ass.*, 1946, 132, 738. — HINSHAW, H. C.: *Sarg. Gynec. and Obs.* 1947, 84, 579. — HOLLAND, M. O.: *El Farmacéutico*, 1946 (Abril), pág. 28. — IBÁÑEZ, R. y RUIZ GIJON: *Ser.* 72, 1948, pág. 27. — J. M. B.: *Rev. Esp. Tub.* Marzo 1948, 195. — J. A. M. A.: 14-9-49, pág. 170. — KEEFER, CH. S.: *Am. Clin. Febrero* 1947, pág. 179. — KEEFER, CH. S., BLAKE, F., LOERKWOOD, LONG, P., MARSHALL y WOOD, W.: *Am. Clinic.* Marzo 1947, pág. 240. — KRAFCHIK, L.: *Journ. Amer. Med. Ass.* vol. 132, Octubre 1946, pág. 375. — LEE, H. F. y STAVITSKY: *Jour. Balter.* 53, 1947, pág. 256. — LEVADITI y VAISMAN: *Bull. Acad. Nat. Med.* n.º 34-35, 1947, pág. 71. — LINCOEN, E. M., KIRMSSE, T. W., DEVITO, E.: *Jour. Am. Med. Ass.* 1948, 136, 593. — LOEWE, L. y E. ALTURA-WERBER: *Bull. New-Yorck, Acad. Med.* 1947, 23, 589. — MADIGAM, D. H., P. N. SWIFF y G. BROOWNLEE, con un addendum de J. PAYLING WRIGHT: *The Lancet.* 6484, 1947. — MATTEI: *Bull. Acad. Nat. Med.* n.º 32-33, 1947, pág. 640-642. — MAZZEI, E.: *Prensa Med. Arg.* Enero 1948, pág. 203. — MEYER, A.: *Rev. de la Tub.* tomo C11, n.º 5-6, 1948, pág. 362. — MOESCHLIN, S., JACCARD, G., BOSSHARD y WMUEHLON, W.: *Estrep. und Tub. Fanconi y Löffler*, Basilea 1948, pág. 207. — MUSCHENHEINN, F. A. C. P., WALSH Mc. DERMOTT, SUSAN J. HADLEY, HARRIET HULL-SMITH and ALICE TRACY: *Anal. of Internal Med. New-Yorck*, vol. 27 (o.s. vol. XXXI) Diciembre 1947, n.º 6, pág. 989. — ORIOL y PALOU: *Comunicación Acad. Ciencias Med. Barcelona*, Diciembre 1948. — PARTEARROYO, F. R.: *Rev. Clin. Esp.* tomo 31, Octubre 1948, n.º 2, pág. 121. — PAYLE, M. M.: *Prac. Staff. Meed. Mayo Clinic*, 1947, 22-21. — PENA LUENGO, T.: *Medicina*, Junio 1948, pág. 482. — PLYE: *Proc. Mayo Clinic*, 1947, 33, 465. — RAUCHWEIGER, S. M. y colaboradores: *Jour. Am. Med. Ass.* 1948, 136, 614. — RIST, N.: *Bibl. Tuber.* F. 1, I, 1948, pág. 55. — RUEDÉ, L. W., W. FURRER, F. ESCHER y F. LUTHY: *Estrep. und Tub. Fanconi Löffler*, Basilea 1948. — SANCHO CARRINO, J.: *Rev. Esp. Tub.* Abril 1948, 251. — SANFORD, H. y O'BRIEND, D.: *Am. Med. Ass.* vol. 133, 1947, pág. 691. — SEGOVIA DE ARANA, J. y PALACIOS MATEOS, J.: *Estreptomycin*, Madrid, 1947, VII, pág. 103. — SMITH, M. P. y KLOSKI: *Pub. Health. Rev.* 60, 1945, pág. 1.129. — SMITH, VOLLUNN y CAIRROS: *Lancet*, 254, 1948, 627. — TANNER, E.: *Estrep. und Tub. Fanconi Löffler*, Basilea, 1948, 218. — TAPPELLA, P.: *Preña Med. Arg.* 1.º agosto 1947, pág. 1.419. — TAPIA, M., CELSO ORTA, ANTONIO A. FIGUEIREDO y ANTONIO LUCENA SAMPAIO: *Librería Luso-Española*, 1948. — VALLEJO DE SIMÓN, A. M.: *Medicina*, Año XVI, n.º 6 (II), Diciembre 1948, pág. 340. — YOMANS, J. P. y CARTER, C. Mc.: *Am. Rev. Tub.* 52, 1945, pág. 432. — YOMANS, J. P., WILLISON, E. H., FELDMAN, W. H. y HINSHAW, H. C.: *Proc. Staff. Meed. Mayo Clinic*, 21, 1946, pág. 126. — YOMANS, J. P. y WILLINGTON, E. H.: *Proc. Soc. Ex. Biol. and Meed.* 63, 1946, 131. — YOMANS, J. P., GORDON W. RALEYGH y YOMANS, A. S.: *J. Bact.* 54, 1947, pág. 409. — WAKSMAN y BUGIE: *Proc. staff. Meed. Mayo Clinic.* 19. 1944, 537. — WAKSMAN, S.: *Jour. Am. Med. Ass.* 1947, 135, 8, 478. — WARRING, J. J.: *Jour. Am. Med. Ass.* 1948, 136, 5, 311. — ZAPATERO, J.: *Rev. Clin. Esp.* 1948, (febrero), pág. 190. — ZINTEL, A. H., NICHOLS, H., WILLEY, A. C. y RHOADS, J.: *Am. Jour. Sc.* 210, 421.

Resumen

Los autores hacen un estudio general de los trabajos aparecidos sobre la

estreptomomicina y a continuación exponen las características clínicas de la acción de la substancia sobre las distintas formas de la tuberculosis pulmonar, presentando gráficas en esquemas clínicos evolutivos y en radiografías localizadas. Exponen las indicaciones y a continuación hacen consideraciones sobre la utilidad de la estreptomomicina, que no puede ser considerada como una panacea, sino que debe ser empleada en los procesos agudos o en la preparación de las técnicas colapsoterápicas.

Summary

The A. present a general work on the published reserches on Streptomycine and follow by giving the clinic characteristics action of this substance on the various forms of pulmonary tuberculosis, producing graphs of evolutive clinic sketches and localized radiographs. They explain their indications and follow by considering the utility of streptomycine, that cannot be considered as a mere panacea but should be used or adopted in all acute processes or in the preparation of colapsotherapy technic.



TIROTRICINA

ANTIBIÓTICO INALTERABLE

La tirotricina es el específico natural antibacteriano que ha demostrado ventajas sobre la penicilina tóptica.

En aplicaciones locales la tirotricina actúa con eficacia y rapidez sobre las bacterias Gram positivas; la acción letal de la tirotricina sobre los microbios es directa.

TIROCITRÁN CUSI, a base de tirotricina, es eficaz en cirugía, dermatología otorrinología y venereología. No es tóxico. No sensibiliza al paciente. Conservación indefinida. No requiere refrigeración.

Tubos de 10 gramos.



POMADA ANTIBIÓTICA DE TIROTRICINA

TIROCITRÁN CUSI