

## SOBRE EL VALOR TERAPEUTICO DE LA ASOCIACION TETRACICLINA - OLEANDOMICINA

V. GILSANZ, J. M. PALACIOS, J. M. SEGOVIA,  
P. SÁNCHEZ CREUS y T. ELVIRO.

Clinica Médica Universitaria. Profesor: V. GILSANZ.  
Madrid.

Un problema clínico de la máxima actualidad es el de si deben asociarse diversos antibióticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas o si, por el contrario, es preferible atenerse al uso aislado de uno de ellos. Diversas asociaciones de antibióticos se han mostrado útiles en terapéutica, destacando la de la penicilina con la estreptomicina en el tratamiento de las endocarditis bacterianas subagudas, y la de la clorotetraciclina, o la oxitetraciclina, con la estreptomicina en los procesos brucelósicos. En casos aislados, parece claro que diferentes mezclas de antibióticos surten efectos que uno sólo no habría ejercido, como si la asociación potenciara la eficacia terapéutica al sumarse las acciones de las distintas drogas mezcladas. Pero otras muchas veces el empleo conjunto de varios antibióticos no parece implicar ventaja alguna, aumentando, en cambio, no sólo el coste del tratamiento, sino las posibilidades de reacciones secundarias, y si por asociarlos se emplean en dosis menores, las de adquisición de resistencia por parte de los gérmenes.

Entre las asociaciones de antibióticos que últimamente se han preconizado figura la de la tetraciclina con la oleandomicina, las cuales se ha afirmado que actúan sinérgicamente, por lo que con dosis pequeñas de ambas se obtienen, al sumarlas, intensos efectos. Dicha asociación, designada como P. A. 775, ha sido lanzada al comercio por la casa Pfizer bajo el nombre de Sigmamicina, en forma de cápsulas de 250 miligramos, cada una de las cuales contiene un 67 por 100 de tetraciclina base (167 mg.) y un 33 por 100 de oleandomicina (83 mg.).

Habiéndonos rogado dicha casa comercial que experimentáramos este producto en nuestra clínica, hemos tratado con él los siguientes casos, que no responden a ninguna selección, sino que son simplemente los enfermos que llegaron a la Clínica, durante unas semanas, con un proceso susceptible de ser tratado con un antibiótico de amplio espectro.

Caso 1. Antonia G. R., de doce años. Desde un año antes padecía una pielonefritis con ondas febriles intermitentes y episodios de disuria, polaquiuria, etc. A su ingreso la exploración clínica era normal, el análisis de sangre era también normal, salvo una velocidad de sedimentación de 34, y en la orina existía albuminuria, discreta piuria y algún cilindro hialinogranuloso. Efectuada una separación de orinas, en ambas se encontró un colibacilo en cultivo puro.

En tanto se realizaba un estudio de la sensibilidad de

este germen a los distintos antibióticos, decidimos tratarla con Sigmamicina, administrando por vía oral 250 miligramos cada seis horas. Mantuvimos este tratamiento durante siete días, al final de los cuales la velocidad de sedimentación era de 60 y la orina presentaba iguales alteraciones que al principio, cultivándose en ella el mismo germen.

El antibiograma reveló que el germen era sensible fundamentalmente al cloranfenicol y menos a las tetraciclinas. Y, en efecto, un tratamiento con cloranfenicol negativizó el cultivo de orina.

En este caso la Sigmamicina no surtió efecto alguno, cosa lógica por lo resistente que el germen era a la tetraciclina (no se ensayó su sensibilidad a la oleandomicina).

Caso 2. Juana J. E., de treinta años. Presentaba un cuadro de pielonefritis de ocho meses de duración. Cuando fué vista por uno de nosotros tenía 11.100 leucocitos con ligera neutrofilia y V. S. de 45, encontrándose en la orina albúmina, abundantes leucocitos, hematies y cilindros hialinos. El urocultivo demostró la presencia de un colibacilo en cultivo puro. Fué tratada con Sigmamicina, en dosis de 250 mg., cada seis horas, durante quince días, sin experimentar ninguna mejoría. Al final del tratamiento se cultivó el mismo germen con un número de colonias sensiblemente igual.

Ensayada la sensibilidad del germen a los antibióticos, encontramos que el más activo era la tetraciclina, por lo que, a pesar del fracaso del tratamiento que entre tanto se le había hecho con Sigmamicina, iniciamos la administración de tetraciclina en dosis de 1 gr. al día, en cuatro tomas (o sea, iguales a las anteriores de Sigmamicina). A los siete días de este tratamiento la orina era estéril.

Este caso nos parece muy significativo y luego lo comentaremos detenidamente.

Caso 3. Agustín S. M., de cuarenta y tres años. Un año antes había tenido un proceso febril intenso con tos, gran expectoración y dolor en el costado derecho, desapareciendo todo ello al ser tratado con penicilina. Seis meses después se repitió este cuadro, cediendo con un tratamiento de penicilina-estreptomicina, y quedándose tos y abundante expectoración por las mañanas. Y a los tres meses tuvo un nuevo brote febril, con acentuación de la expectoración, que cedió al darle terramicina; pero desde entonces, siempre que deja de tomarla, reaparece la fiebre.

A su ingreso, y además de una disminución del murmullo vesicular en hemitórax derecho, con abundantes estertores húmedos en la zona media del mismo, se encontró la adjunta imagen radiológica (fig. 1). La expectoración era purulenta, llegando su volumen a 250 c. c. diarios. Tenía 10.000 leucocitos y V. S. de 30.

Con el diagnóstico de absceso de pulmón se efectuó un tratamiento con Sigmamicina, en dosis de 500 miligramos, cada seis horas, durante treinta días. Con ello la expectoración fué disminuyendo hasta llegar a 80 c. c. diarios, siempre con carácter purulento. El estado general mejoró, y al final del tratamiento la leucocitosis había desaparecido y la V. S. era de 3. Las imágenes radiográficas (figs. 2, 3 y 4) muestran una progresiva disminución de la sombra del absceso, hasta dar lugar a un campo indurativo residual.

Indudablemente, en este caso la Sigmamicina fué eficaz. Sin embargo, hay que tener en cuenta dos cosas: 1.º Que se empleó en dosis de 2 gr. diarios, que equivalen a 1.336 gr. de tetraciclina. 2.º Que continuó existiendo expectoración purulenta abundante. El resultado es, por tanto, al parecer, análogo al que previamente habían producido la penicilina, ésta más estreptomicina y la terramicina (aunque no conocemos en detalle la evolución de los episodios previos), por lo que no puede afirmarse que la asociación tetraciclina-oleandomicina haya sido más eficaz que los antibióticos convencionales.

Caso 4. Aurelio F. A., de cuarenta años. Hace tres años tuvo un episodio febril con tos, abundante expectoración, a veces hemoptoica, y disnea, cediendo todo

res húmedos en ambas bases. Tenía una V. S. de 33 y la radiografía (fig. 5) mostraba la existencia de bronquiectasias generalizadas, que la broncografía con li-

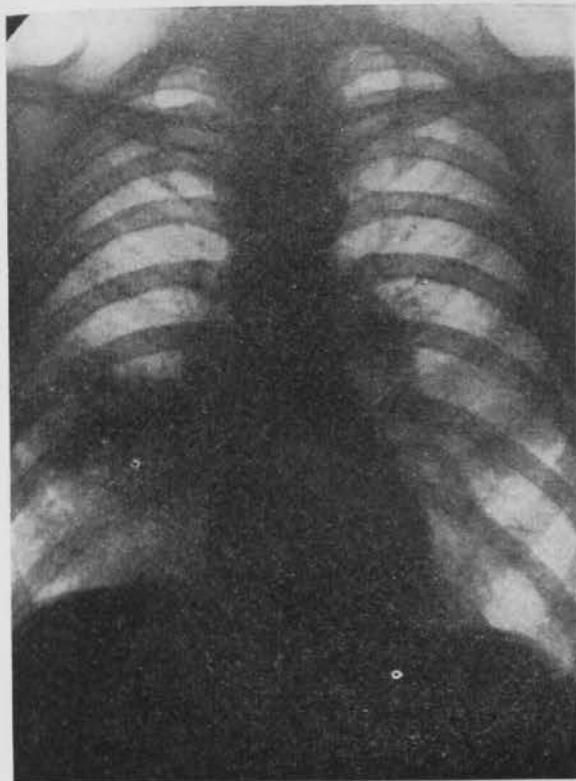


Fig. 1.

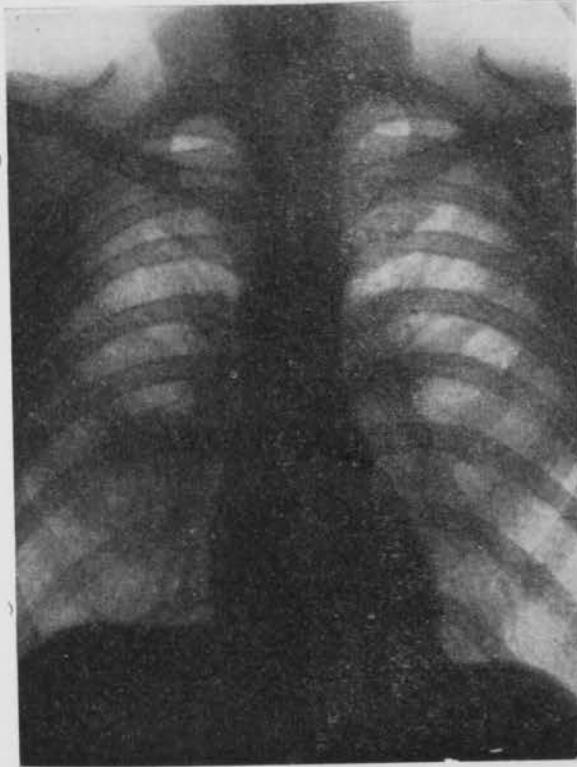


Fig. 2.

con un tratamiento de penicilina-estreptomicina, pero quedando algo de expectoración y febrícula intermitente, hasta que hace un año la fiebre se elevó de nuevo, acompañándose de abundante expectoración de mal olor, disnea y adelgazamiento.

En la exploración se encontraban abundantes esterto-



Fig. 3.

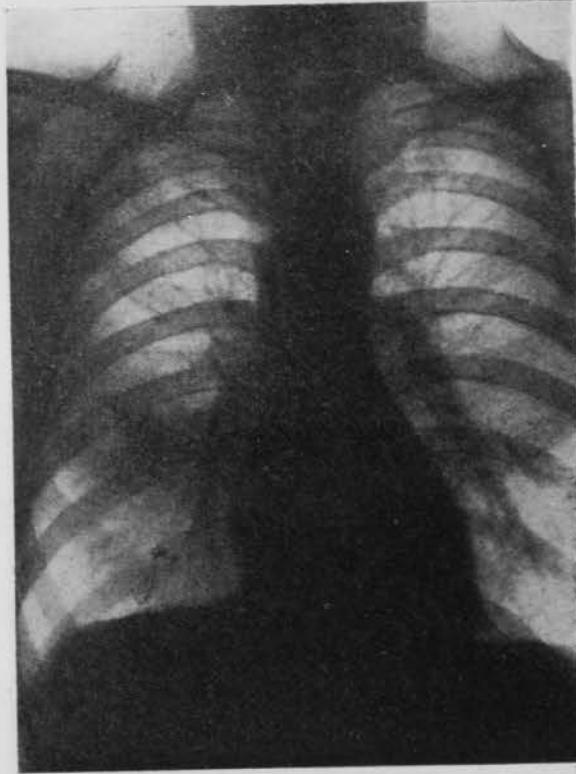


Fig. 4.

piodol confirmó (figs. 6 y 7). La expectoración era de 310 c. c. diarios.

Este enfermo había sido tratado numerosas veces con penicilina y estreptomicina y una vez con aureomicina (1 gr. diario durante ocho días).

En la Clínica se le trató, primero, con eritromicina,

en dosis de 800 mg. diarios durante veintiún días, con lo que la fiebre descendió a febrícula, sin que se modificara la expectoración, que venía oscilando alrededor de los 250 c. c. diarios. Tratado luego con Sigmamicina, en

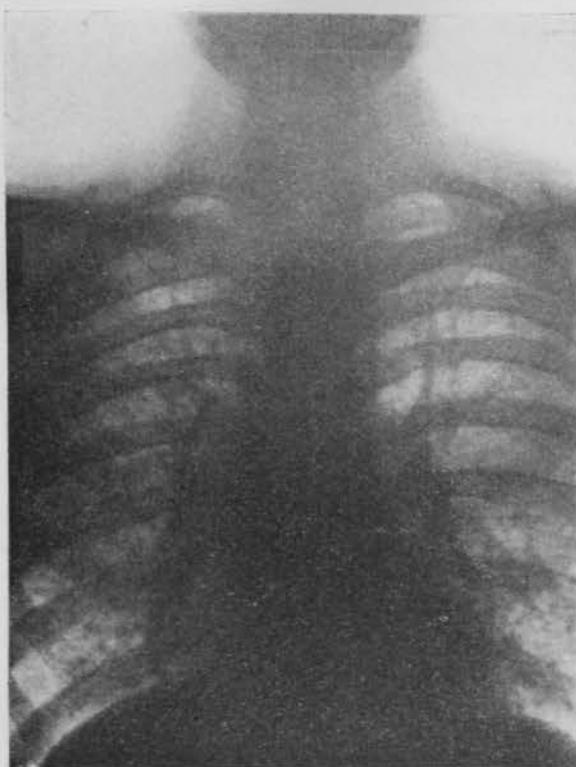


Fig. 5.

Caso 5. Alejandra M. S. Enferma con una estenosis mitral, que un año antes de su ingreso tuvo un proceso febril con tos, expectoración y dolor en el hemitórax derecho, que cedió con penicilina, para repetirse un mes



Fig. 7.

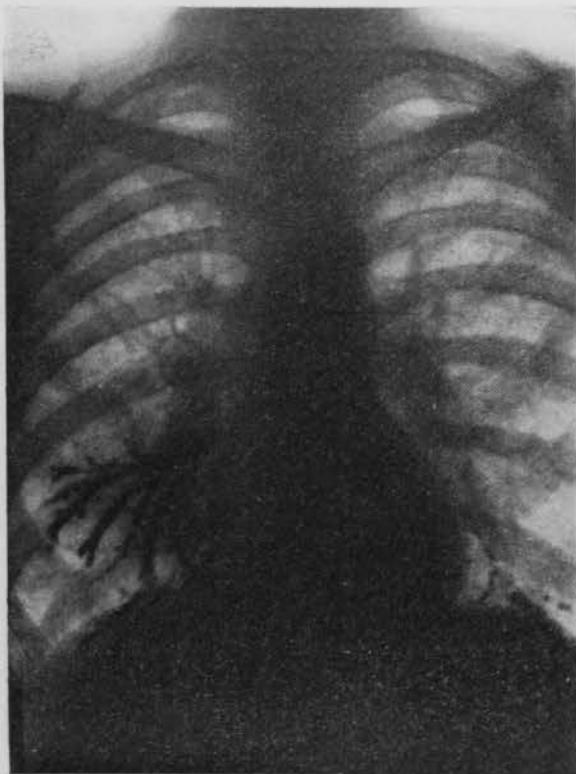


Fig. 6.

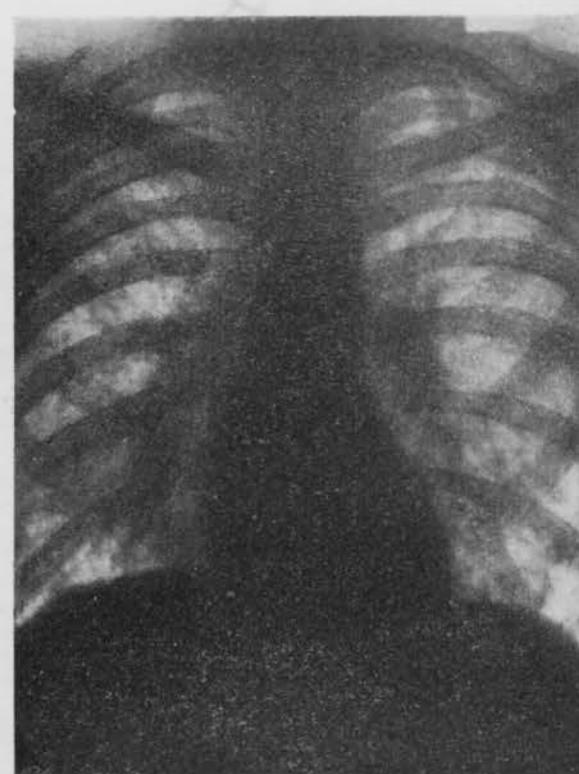


Fig. 8.

dosis de 1 gr. al día, durante diez días, se produjo una mejoría con desaparición de la fiebre y reducción de la expectoración a 10-15 c. c. diarios. La radiografía posterior al tratamiento (fig. 8) demostró una disminución de la reacción inflamatoria perilesional.

antes de su ingreso. En la exploración, y además de su lesión mitral, bien compensada, se encontraba disminución de función y abundantes estertores en base derecha. Tenía 8.600 leucocitos con ligera neutrofilia y V. S. de 40. El hemocultivo era negativo. Interpretamos este

cuadro bien como una embolia pulmonar con infección secundaria, bien como una neumonitis.

Tratada con Sigmamicina, en dosis de 1 gr. al día durante catorce días, desapareció la sintomatología respiratoria y la V. de S. disminuyó a 10, normalizándose la fórmula leucocitaria.

Caso 6. Eulampia A. C., de cincuenta y dos años. Presentaba un síndrome de ictericia obstructiva que por sus características (falta de antecedentes vesiculares, obstrucción completa y permanente, gran pérdida del estado general) parecía de carácter maligno. Tenía además una fiebre de tipo bilioséptico, con elevaciones intermitentes a 39°. El hígado se palpaba muy aumentado, duro e irregular. Tenía 17.400 leucocitos con 74 neutrófilos (9 en cayado) y V. de S. de 53.

Con el diagnóstico de ictericia obstructiva maligna (neoplasia de vías biliares, pues radiológicamente no parecía existir una neoplasia de cabeza de páncreas) con colangitis secundaria, fué tratada, aparte de con otras medidas, con Sigmamicina, un 1 gr. al día, durante siete días, sin que la fiebre se modificara ni variara apreciablemente la fórmula.

Fallecida pocos días más tarde, la sección demostró la existencia de una gran neoplasia que invadía la vesícula y vías biliares, infiltrando profundamente el hígado.

Caso 7. María S. D. Presentaba un típico cuadro de cirrosis de Laennec, que confirmó la biopsia hepática. Además del tratamiento de protección hepática, etc., se le administró Sigmamicina, en dos ciclos de quince días cada uno, separados por un intervalo de otros quince días. La dosis diaria fué de 1 gr. en cuatro tomas.

No se pudo objetivar la menor mejoría clínica ni bioquímica.

Caso 8. Julia P. G., de veintitrés años. Presentaba una cirrosis posthepatitis, confirmada por biopsia hepática. Fué tratada igual que la enferma anterior sin que se advirtiera mejoría alguna en su cuadro.

Caso 9. Julio S. M., de veinticinco años. Desde seis años antes venía teniendo ictericia de tipo obstructivo (heces acólicas, etc.) sin episodios dolorosos y con épocas de remisión parcial y otras de acentuación. En la exploración se encontraba un hígado duro, cortante y no doloroso, aumentado cuatro traveses de dedo. Moderada esplenomegalia.

Las pruebas de función hepática (Hanger, McLagan, Kunkel, determinación de la gamma-globulina) fueron casi normales. La colema era de 6,2 mg. con predominio de directa. La fosfatasa alcalina era de 15 unidades.

Tratado con protección hepática y Sigmamicina (un gramo al día durante treinta días) mejoró el estado general, disminuyó la colema a 3,1 mg. y la fosfatasa alcalina a 9 unidades.

Fué intervenido, encontrándose una cirrosis biliar y una adenopatía, del tamaño de una nuez, que comprimía el conducto hepático. El estudio histológico de la misma acusó sólo alteraciones inflamatorias inespecíficas.

#### DISCUSIÓN.

Presentamos estos casos sólo como aporte a la casuística general, ya que, en sí, su número es demasiado escaso y sus características demasiado diversas para que pueda darse significación a los resultados logrados ni se pueda extraer de ellos ninguna conclusión firme. Ha de tenerse en cuenta que no se trata de una investigación sistemática, y sí tan sólo del empleo incidental, en los enfermos que fueron llegando al Servicio durante unas semanas, de un anti-

biótico ofrecido por una casa comercial, que solicitó lo ensayáramos, a lo que accedimos dado la indudable solvencia de la misma.

Las preguntas que en relación con la Sigmamicina cabe plantearse son dos: 1.º ¿Es eficaz? 2.º A igualdad de dosis, ¿es más eficaz que la tetraciclina sola?

La primera pregunta se contesta por sí misma; desde el momento en que contiene dos antibióticos bien conocidos, como la tetraciclina y la oleandomicina, es obvio que la nueva droga ha de ser eficaz en los procesos producidos por gérmenes sensibles a ellos, con tal de que se administre en dosis suficientes. El interés hay, pues, que centrarlo en el segundo interrogante: ¿es cierto que la asociación con oleandomicina hace, en virtud de una acción sinérgica, que la tetraciclina sea más eficaz permitiendo así usar menores cantidades de ésta? Si nos basamos en nuestra reducida experiencia, hemos de decir que no hemos visto que con la Sigmamicina se logre nada que no hubiera podido conseguirse con la tetraciclina sola, e incluso en algún caso la Sigmamicina se mostró menos eficaz que la tetraciclina.

En ninguno de los dos casos de pielonefritis colibacilar fué eficaz la Sigmamicina. En el primero, ello no tiene nada de extraño, pues el germen era bastante resistente a la tetraciclina. Pero en el segundo caso, el germen era sensible a ella. Creemos este caso muy aleccionador, ya que en él, tras haber fracasado la administración de 1 gr. diario de Sigmamicina durante quince días, la infección desapareció con sólo dar tetraciclina sola, en dosis de 1 gr. al día, durante siete días. Esto quiere decir seguramente que el germen resistió la acción de los 668 miligramos de tetraciclina, que supone 1 gr. de Sigmamicina, y en cambio fué vencido por un gramo diario del primer antibiótico. Por lo tanto, la oleandomicina no ejerció en este caso ningún efecto (como no fuera antagónico) y su mezcla sólo indujo a usar dosis insuficientes del antibiótico activo.

En el caso 3, absceso de pulmón, la Sigmamicina fué relativamente eficaz, igual que lo habían sido sucesivamente la penicilina, la estreptomicina y la terramicina. Pero hay que recordar que en este enfermo se administraron 2 gramos diarios de Sigmamicina, equivalentes a 1,336 gr. de tetraciclina, que por sí solos nos parece muy probable que hubieran ejercido igual efecto.

En el caso 4 (bronquiectasias), la Sigmamicina se mostró eficaz y desde luego superior a la eritromicina. Igualmente, en el caso 5 (neumonitis), la Sigmamicina fué claramente útil. ¿Qué hubiera pasado en ellos dando la tetraciclina sola? Naturalmente, no lo podemos decir, aunque nos inclinemos a pensar que hubiera ocurrido lo mismo. Es decir, pensamos que la Sigmamicina es útil por la tetraciclina que contiene, sin que la oleandomicina ejerza efecto aprecia-

ble si bien esta creencia no pasa de ser una impresión clínica, basada en nuestra experiencia del uso de antibióticos, pero que estos casos no permiten afirmar en rotundo.

El caso 6 no es demostrativo, pues era en verdad una situación terminal en la que poco podía esperarse de los antibióticos. Desde luego, la Sigmamicina no modificó para nada la fiebre de la enferma.

En los casos 7, 8 y 9 usamos la Sigmamicina para ver si con ella obteníamos los resultados beneficiosos que con otros antibióticos de amplio espectro han logrado diferentes autores (SHAFER, GRAEF, REGNIERS, COLBERT, etc., y entre nosotros JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES y ORTEGA) en las hepatitis y en las cirrosis. Rara vez pueden verse claramente los efectos de los antibióticos en estos procesos, ya que su acción, bien sea modificando la flora intestinal y con ella la síntesis endógena de vitaminas y la producción de tóxicos enterógenos, bien sea sobre el supuesto componente infeccioso de las cirrosis, no es nunca espectacular y sólo a la larga y comparando grupos de enfermos tratados con otros no tratados, puede llegar a afirmarse aparentemente efecto alguno ni en la cirrosis de Laennec ni en la posthepatítica. En el caso 9, que presentaba una cirrosis biliar posiblemente secundaria a la compresión del conducto hepático por una adenopatía inespecífica, cuya etiología no pudo aclararse, la Sigmamicina, asociada al resto del tratamiento, mejoró claramente el estado del enfermo.

#### CONCLUSIONES.

La asociación tetraciclina-oleandomicina fué ineficaz en dos pielonefritis colibacilares, una de las cuales curó más tarde con un tratamiento de tetraciclina sola.

Se mostró útil, pero usándola en dosis de 2 gramos diarios, en un absceso de pulmón. En un enfermo de bronquiectasias y en una neumonitis produjo una mejoría clínica evidente.

No manifestó efecto alguno en una cirrosis de Laennec, en una cirrosis posthepatitis y en una colangitis secundaria a una neoplasia de vías biliares. Y produjo cierta mejoría en una cirrosis biliar, al parecer relacionada con la compresión del conducto hepático por una adenopatía inespecífica.

A nuestro juicio, estos resultados los hubiera logrado igualmente la tetraciclina sola o cualquier otro antibiótico de amplio espectro. El caso 2, en el que tras fracasar la Sigmamicina la tetraciclina tuvo éxito, nos induce a pen-

sar que la oleandomicina no ejerce ninguna acción sinérgica ni potencia para nada la acción de la tetraciclina.

No parece, pues, justificada la asociación de estos dos antibióticos. Esta conclusión, que obtenemos con todas las salvedades antes expuestas, del estudio de estos casos, parece confirmada por los resultados logrados "in vitro" por GARROD (1957), LEVITT y HUBLE (1957) y JONES y FINLAND (1957), quienes no encuentran tampoco ventaja alguna en el uso de dicha asociación de antibióticos.

La tolerancia en todos nuestros casos ha sido excelente, confirmando la baja toxicidad de esta asociación, demostrada en el perro por KAISE, MAZZARINO y cols. (1957).

#### SUMARIO.

Los autores tratan con la mezcla de tetraciclina y oleandomicina, llamada Sigmamicina, nueve casos. Dos pielonefritis colibacilares no mejoraron con la Sigmamicina, curando una de ellas, días más tarde, al administrarle tetraciclina sola, en las mismas dosis que las usadas de Sigmamicina. En un absceso de pulmón la asociación de antibióticos se mostró relativamente eficaz, pero usándola en dosis de 2 gramos diarios. En una neumonitis y en un enfermo con bronquiectasias la Sigmamicina fué eficaz. En una cirrosis de Laennec, otra posthepatítica y una colangitis secundaria a una neoplasia de vías biliares, no se objetivó efecto alguno. Y en una cirrosis colostática se observó cierta mejoría, posiblemente achacable al antibiótico, puesto que su causa era aparentemente una gruesa adenopatía inespecífica que comprimía el conducto hepático.

Aunque haciendo resaltar que estos casos no permiten obtener ninguna conclusión, los autores sacan la impresión de que la Sigmamicina es sólo útil por la tetraciclina que contiene y que la adición de la oleandomicina (antibiótico por lo demás de escasa eficacia casi siempre) no supone ninguna mejora de la acción terapéutica de aquélla, pudiendo en cambio conducir, como en su caso 2, al empleo de dosis insuficientes del antibiótico eficaz.

#### BIBLIOGRAFIA

ENGLISH, A., McBRIDE, T., VAN HESSELMA, G. y CARLOZZI, M.—Antibiotics and Chemother., 6, 511, 1957.  
 GARROD, L.—Brit. Med. J., 2, 56, 1957.  
 JONES, W. y FINLAND, M.—New England J. Med., 257, 481 y 536, 1957.  
 KAISE, J., MAZZARINO, C., BAJEK, E. y P'AN, S.—Antibiotics and Chemother., 7, 255, 1957.  
 LEVITT, R. y HUBLE, R.—New England J. Med., 257, 180, 1957.