

nos mes y medio antes. El mismo animal agredió a varias personas más, que se sometieron a tratamiento antirrábico y no sufrieron novedad. El sujeto de quien nos ocupamos abandonó el tratamiento apenas iniciado. Ingresó en el hospital por sus propios pies, portando un delirio obsesivo que, de no ser por el antecedente de la mordedura, pudiera haber sido tomado por un neurótico. Momentos después del ingreso se le practicaron los exámenes hemáticos que más abajo se detallan. En el transcurso de un par de horas comenzó a ser presa de crisis de furor, con cuya ocasión trató de atentar contra la vida y destrozó cuantos objetos se hallaban a su alcance. A partir de este momento fué preciso recurrir a la atadura de sus extremidades a los barrotes de la cama. Falleció diez horas después con el trágico cuadro que tantas veces ha sido descrito.

*Examen hematológico.*—Hematies, 4.800.000 por milímetro cúbico. Hemoglobina, 100 por 100 (Sahli). Leucocitos, 21.300 por milímetro cúbico.

*Fórmula leucocitaria.*—Granulocitos basófilos, 0 por 100; idem eosinófilos, 1 por 100; idem neutrófilos: cayados, 2 por 100; segmentados, 64 por 100; linfocitos, 21 por 100; monocitos, 6 por 100.

No se aprecian alteraciones morfológicas dignas de mención.

Caso núm. 2.—Fecha de la observación: 5-VII-45. J. C. H., de veintinueve años, natural de Martos y residente en Alcaudete (Jaén). Ingresa en el hospital en la fecha antes señalada, presentando un cuadro convulsivo de origen rágico. Ha sido mordido por un perro dos meses antes, en la garganta del pie izquierdo.

*Examen hematológico.*—Hematies, 5.050.000 por milímetro cúbico. Hemoglobina, 100 por 100 (Sahli). Leucocitos, 17.000 por milímetro cúbico.

*Fórmula leucocitaria.*—Granulocitos basófilos, 0 por 100; idem eosinófilos, 0 por 100; idem neutrófilos juveniles, 1 por 100; idem id. cayados, 7 por 100; idem idem segmentados, 69 por 100; linfocitos, 20 por 100; monocitos, 2 por 100.

No se observan alteraciones.

El fallecimiento sucedió diez horas después de estos exámenes en medio de violentas convulsiones.

Caso núm. 3. — Fecha de la observación: 18-I-46. A. F. V., de cinco años, natural y vecino de Chilluevar (Jaén). Con dos meses de anterioridad fué mordido por un perro vagabundo, en antebrazo derecho y párpado del mismo lado. Por ser las heridas de escasa consideración, los familiares dieron poca importancia al suceso. Ingresa en el hospital el día antes mencionado, con un cuadro indudable de hidrofobia, falleciendo a las ocho horas del ingreso, en medio de alucinaciones y movimientos convulsivos.

*Examen hematológico.*—Hematies, 4.400.000 por milímetro cúbico. Hemoglobina, 80 por 100 (Sahli). Leucocitos, 32.000 por milímetro cúbico.

*Fórmula leucocitaria.*—Granulocitos basófilos, 0 por 100; idem eosinófilos, 0 por 100; idem neutrófilos en cayado, 5 por 100; idem id. segmentados, 65 por 100; linfocitos, 23 por 100; monocitos, 7 por 100.

Como puede verse en las anteriores observaciones, la infección por el virus rágico no produce otras alteraciones hematológicas apreciables que una evidente leucocitosis. Esta alteración numérica se produce a expensas de todas las variedades de células blancas, lo que permite suponer que es una leucocitosis de repartición, mucho más teniendo en cuenta la falta de desviación de los neutrófilos hacia las formas jóvenes y la ausencia de alteraciones morfológicas de carácter degenerativo.

Con esto quedan detallados los cuadros hematológicos de tres enfermos de rabia por nosotros observados, prescindiendo de todo comentario en favor de la brevedad que desde el principio nos hemos propuesto.

## RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

### APLICACIONES CLINICAS DE LA ESTREPTOMICINA

J. M. DE PALACIOS MATEOS y J. M. SEGOVIA  
DE ARANA

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínica Médica  
Universitaria. Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ, Madrid.

Comité Nacional de la Penicilina.

En un trabajo anterior<sup>1</sup> nos hemos ocupado del estudio de las características químicas, técnica general de administración, distribución, excreción, acción "in vitro" sobre los diversos gérmenes, dosificación, etc. de este nuevo antibiótico, cuya importancia terapéutica se va marcando más y más a medida que, al disponerse de mayores cantidades e irse perfeccionando los

métodos de obtención y purificación, aumenta la experiencia clínica que sobre él se posee. Ahora vamos a ocuparnos únicamente de dar una idea general de los resultados que cabe esperar lograr con la estreptomicina en diversas afecciones, así como de los procesos tóxicos que en determinadas condiciones puede desencadenar. Este trabajo se basa en la recopilación y análisis de la mayor parte de los casos hasta ahora publicados en la literatura mundial; teniendo en cuenta el importante papel que en un futuro próximo ha de desempeñar esta medicación, y siendo lógico esperar que no pasen muchos meses sin que comience a llegar a España en cantidades superiores a las ínfimas hasta ahora recibidas, hemos creído de interés efectuar esta puesta al día, a la que sólo podremos añadir algunas interpretaciones y juicios personales y no experiencia propia, imposible de adquirir, hoy por

hoy, a quien no ejerza en los Estados Unidos o en Inglaterra, por no ser posible en los demás países disponer de esta sustancia, salvo en ocasiones aisladas y siempre en cantidades muy pequeñas.

### I) ESTUDIO CLÍNICO.

Muchas son las afecciones en cuyo tratamiento se ha ensayado la estreptomicina, pero en general el número de enfermos de cada una de ellas que ha sido tratado es demasiado pequeño para poder deducir de su estudio un concepto claro de la eficacia o la inutilidad del nuevo antibiótico. Precisamente para evitar que las limitadas cantidades de estreptomicina de que puede disponerse se dispersaran en el tratamiento de casos aislados de múltiples procesos y se perdieran en ensayos, a veces razonables, otras dudosos y en ocasiones francamente absurdos o inútiles por tratarse de enfermedades que cursan bien con otros tratamientos, el Committee on Chemotherapeutics and Other Agents of the National Research Council (C. Ch. N. R. C.), de los Estados Unidos, acordó hace unos meses limitar su empleo a cierto número de clínicas, y dentro de ellas no tratar por el momento sino un grupo determinado de enfermedades, reservando el iniciar—o proseguir—el estudio de otras muchas para cuando las disponibilidades de la droga sean mayores. De acuerdo con Ch. S. KEEFER<sup>2</sup>, presidente de dicho Comité (que al controlar esta sustancia en los Estados Unidos puede decirse que dispone de la casi totalidad de la que se produce en el Mundo), en la actualidad se están tratando con estreptomicina casos de las siguientes afecciones: infecciones urinarias por organismos Gram negativos resistentes a las sulfonamidas, bacteriemias por Gram negativos, infecciones por *Hemophilus influenzae*, infecciones por *Klebsiella pneumoniae* (B. de Friedländer), tifoidea, salmonelosis, brucellosis agudas, tularemia y endocarditis bacterianas subagudas por gérmenes Gram negativos. A ello hay que añadir que se continúa el tratamiento de aquellos casos de tuberculosis que estaban recibiendo esta medicación cuando fué dictada la disposición de control.

Nosotros estudiaremos no sólo los casos de estas enfermedades, sino también los de otras muchas que han sido publicadas por diversos autores.

#### TUBERCULOSIS.

Entre los muchos aspectos interesantes que ofrece el estudio de la estreptomicina, ninguno puede igualar en importancia al relacionado con su posible actividad sobre el *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque fracasara en todos los demás casos, si con ella se lograra curar, incluso simplemente mejorar, a los enfermos tuberculosos, la estreptomicina pasaría a ocupar un puesto que, en la jerarquía de los medicamentos úti-

les, sólo podrían compartir con ella la penicilina, las sulfonamidas, la digital, el neosalvarsán y muy pocas sustancias más. No podemos aún darle tal categoría, pero sí centrar en ella muy fundadas esperanzas; si aún son pocos los éxitos logrados, como vamos a ver, hay que tener en cuenta que también son pocos los enfermos tratados; que han sido siempre casos graves en los que las demás terapéuticas se daban de antemano por fracasadas; que aún no se tiene experiencia sobre la dosificación de esta droga y su escasez y precio hacen que, en general, se haya escatimado, y, finalmente, que aún no se ha usado conjuntamente con la colapsoterapia, ni tampoco se ha empleado, salvo muy rara vez, en procesos iniciales, o al menos no muy avanzados, y que, por ello, resultarían más fáciles de vencer.

Los primeros estudios sobre la acción de la estreptomicina en la tuberculosis experimental fueron realizados por FELDMAN y HINSHAW<sup>3</sup>, logrando resultados esperanzadores, que fueron confirmados en nuevos trabajos de estos autores con MANN<sup>4-5</sup>, así como en los de YOUNANS y MAC CARTER<sup>6</sup>. Ejemplo de los resultados logrados es el siguiente: se inocula con bacilos tuberculosos a 49 cobayas; cuarenta y ocho días después se inicia el tratamiento de 25 de ellos con cuatro dosis diarias de 1.500 unidades cada una, conservando los otros 24 animales como controles. Al dar por terminada la experiencia, a los cien-  
to sesenta y seis días de tratamiento, habían muerto dos animales tratados y 17 controles. En todos los controles se encontraron amplias lesiones tuberculosas, mientras que de los animales tratados sólo en 12 aparecían, con pequeña intensidad, y los 13 restantes no tenían nada tuberculoso, e incluso en 8 de ellos la reacción tuberculínica era negativa.

Resultados semejantes a estos de FELDMAN y HINSHAW son los logrados por SMITH y MAC CLOSKY<sup>7</sup> en sus estudios comparativos de la eficacia de la estreptomicina y el promin (sal sódica del p-p'-diaminodifenilsulfona-N-N'-dextrosa-sulfonato) en esta afección, en los que encuentran que es más eficaz la estreptomicina usada en dosis de 1/20 de su dosis tóxica que el promin, incluso administrando éste en cantidades que se aproximan al límite de tolerancia (0,5 gr. por kilogramo de peso y por día).

Ahora bien; estos resultados en sí no querían decir nada. Si no tan buenos, sí muy aceptables habían sido logrados anteriormente con el Promin, con la Diasona (formaldehido-sulfoxilato disódico), con el Prominol (4,2'-diaminodifenil-5'-tiazolsulfona) y con otras sustancias que, sin embargo, fracasaron totalmente al intentar su aplicación en la clínica<sup>8</sup>. Por eso los primeros ensayos clínicos de la estreptomicina fueron seguidos en los medios norteamericanos en que se realizaron con una mezcla de esperanza y escepticismo. Las experiencias clínicas han sido, y están siendo, en su mayor parte llevadas a cabo bajo la dirección de HINSHAW, a quien el

C. Ch. N. R. C. ha confiado la investigación. En un trabajo publicado recientemente, este autor y sus colaboradores FELDMAN y PFUETZE<sup>9</sup> comunican los resultados logrados en el tratamiento de 100 enfermos tuberculosos, sintetizando así las publicaciones fragmentarias que con anterioridad habían realizado<sup>10-11-12</sup>.

Entre sus casos se encuentran 9 meningitis tuberculosas, en 4 de las cuales la estreptomicina parece haber logrado o la curación absoluta o una franca mejoría. Desde luego no hay posibilidad de error diagnóstico, ya que, aparte del cuadro clínico típico y de las alteraciones químicas y citológicas características del líquido cefalorraquídeo, en todos los casos se aisló en éste el *Mycobacterium tuberculosis*. En los cuatro enfermos, de una a dos semanas después de iniciarse la terapéutica empezó a mejorar la sintomatología, cediendo la fiebre lentamente hasta normalizarse la temperatura a las cuatro a ocho semanas, desapareciendo la cefalea, rigidez de nuca, etc., y quedando el enfermo en muy buena situación. Únicamente persistieron, en 3 de los 4 enfermos, las alteraciones del I. c. r. (aumento de proteínas y de células, disminución de la glucosa), aunque en ningún caso fué posible volver a encontrar bacilos, pese a las numerosas investigaciones realizadas. En 3 de los casos quedaron además alteraciones neurológicas residuales: uno está ciego (por neuritis óptica retrobulbar tuberculosa), otro sordo, y el tercero tiene un síndrome cerebeloso. Sólo el cuarto enfermo quedó, al parecer, totalmente bien. A los seis meses de tratamiento se interrumpió éste; dos de los enfermos llevaban dos y tres meses, respectivamente, en perfectas condiciones, aparte de sus lesiones residuales, cuando fué publicado el trabajo de HINSHAW. El tercero recayó al mes de suspenderle el tratamiento, y ya no es de esperar que cure.

Se conocen otros casos tratados; así HINSHAW se refiere a seis mejorías que le han sido comunicadas personalmente. Por otra parte, COOKE, DURPHY y BLAKE<sup>13</sup> comunican un caso de curación (con secuelas neurológicas) en una niña de un año; KRAFCHIK<sup>14</sup>, una curación sin secuelas de ningún género en un niño de quince meses; McDERMOTT, dos casos aparecidos en pleno tratamiento estreptomicínico de tuberculosis miliares, y que, al parecer, curaron; DE BAKEY<sup>15</sup>, tres casos tratados, con una mejoría, y, finalmente, REIMANN<sup>16</sup> comunica un fracaso, y CAIRNS, DUTHIC y SMITH<sup>17</sup>, dos fracasos, en uno de los cuales se puede incluso atribuir la muerte rápida del enfermo a una acción tóxica de la estreptomicina, inyectada por vía raquídea en dosis de 100.000 unidades.

Las dosis empleadas por HINSHAW han sido: por una parte, inyección intrarráquídea, por vía lumbar o cisternal, de 100 a 200 mgr. (100.000 a 200.000 unidades) cada veinticuatro o cuarenta y ocho horas, y durante dos a seis semanas. Por otra, inyección intramuscular discontinua de 2 ó 3 gr. diarios de estreptomicina, prolongan-

do este tratamiento durante cuatro a seis meses. KRAFCHIK, en su caso, calcula la dosis intramuscular a base de administrar 40.000 unidades por kilogramo de peso y veinticuatro horas, dividiendo la cantidad total por 8 e inyectando cada tres horas la dosis correspondiente. Mantiene este tratamiento durante cincuenta y siete días (en total, 24 millones de unidades). Por vía intratecal inyecta al principio 25.000 unidades dos veces al día, elevando después la dosis a 50.000 y administrando en total 2.800.000 unidades por esta vía.

Vemos, pues, reunidos 25 casos de meningitis tuberculosa, de los cuales 7 curaron (uno de ellos, por lo menos, sin secuelas de ningún género), 8 mejoraron, aunque más tarde se produjera la recaída, y en los 10 restantes fracasó el tratamiento. Estos resultados, que en otra afección podrían considerarse como mediocres, adquieren en ésta enorme importancia, dado el carácter prácticamente mortal que hasta ahora ha tenido la meningitis tuberculosa, ya que, siendo como es proceso nada infrecuente, hasta la iniciación del empleo de la estreptomicina no se conocían sino unas 60 curaciones, más o menos espontáneas, una gran parte de las cuales pueden ponerse en duda por tratarse de diagnósticos muy verosímilmente erróneos.

**TUBERCULOSIS MILIAR.**—Son aún muy pocos los casos tratados, y los resultados no parecen ser excesivamente brillantes. Así, en tres enfermos de HINSHAW se produjo, con el tratamiento, una regresión de la sintomatología, llegando a desaparecer la fiebre en una a cuatro semanas y mejorando el aspecto radiológico de las lesiones; no obstante, todos acabaron por morir, y las autopsias dmostraron focos tuberculosos sin la menor tendencia a regresar, especialmente en los localizados en el cerebro. En otra comunicación posterior, HINSHAW se refiere a otro caso que mejoró a los dos meses de tratamiento y sigue viviendo, aunque no pueda dársele por curado. Por su parte, McDERMOTT<sup>18</sup> ha observado tres miliares que radiológicamente mejoraron enormemente, al mismo tiempo que cedia la fiebre y mejoraba el estado general. Incluso en un caso que tenía tubérculos en coroides, se vió claramente cómo éstos disminuían de tamaño. Sin embargo, en 2 de estos enfermos apareció en pleno tratamiento una meningitis tuberculosa, cosa que viene a demostrar que la mejoría no representa sino una pausa en la evolución del proceso y no, en modo alguno, la curación de éste. De todas formas, es indudable que la estreptomicina fué en estos casos de considerable utilidad; prueba de ello es el enfermo con brotes hematógenos y pericarditis tuberculosa que obligaba a realizar una punción evacuadora cada cuarenta y ocho horas y que, gracias a la mejoría producida por la estreptomicina, pudo pasar temporadas de hasta cincuenta y cinco días sin punción.

**TUBERCULOSIS PULMONAR EXUDATIVA.**—El principal contingente de enfermos de este tipo tratados con estreptomicina lo constituyen los 32 casos de HINSHAW<sup>9</sup>, todos ellos seleccionados entre aquellos en los que no se podía esperar ni remisiones espontáneas ni éxito alguno con otro tipo de terapéutica. Después de tratarlos durante dos a seis meses con dosis de 1 a 3 gr. de estreptomicina diarios, por vía intramuscular discontinua, encuentra una clara mejoría radiológica en 25, con desaparición de cavernas preexistentes en 12 y persistencia de ellas en otros 6. En 13 casos desaparecen los bacilos del esputo, persistiendo en otros 15 (los restantes nunca habían tenido baciloscopia positiva). En ningún caso (salvo en uno, en que se encontró una cepa de bacilo estreptomicinresistente) se produjo aumento de las lesiones pulmonares durante el tratamiento; en los 7 considerados como fracasos lo único que ocurrió fué que no mejoraron.

La suspensión del tratamiento fué seguida de reactivación en 6 casos, de los cuales 2 volvieron a mejorar al reanudarlo, 3 no fueron tratados de nuevo y en el último el segundo tratamiento fracasó por haberse hecho estreptomicinresistentes sus bacilos. Estas reactivaciones se produjeron sistemáticamente en enfermos que continuaban teniendo o cavernas abiertas o bacilos en los esputos.

McDERMOTT comunica 8 casos que mejoraron, reduciéndose el tamaño de las lesiones y desapareciendo las cavernas, en los casos en que las había. Trata, entre ellos, a un sujeto con neumonía caseosa, observando una reducción del tamaño de la lesión, que por lo demás no se acompañó de mejoría alguna en el estado del enfermo.

Finalmente, DE BAKEY<sup>15</sup> menciona 4 casos tratados, con una mejoría.

**TUBERCULOSIS DEL APARATO URINARIO.**—La estreptomicina se ha usado en el tratamiento de un corto número de tuberculosis renales, inoperables bien por tratarse de lesiones bilaterales, bien por ser tuberculosis en riñón único. Todas se acompañaban de cistitis tuberculosa.

COOK, GREENE y HINSHAW<sup>16</sup> comunican 12 casos, en los primeros de los cuales realizaron tratamientos consistentes en la inyección diaria de 200.000 unidades durante un mes, aproximadamente, aumentando luego las dosis a uno o más gramos diarios y prolongando considerablemente el tratamiento; así citan el caso de un enfermo aún en tratamiento, que lleva inyectados 200 gr. de estreptomicina en el transcurso de doscientos cincuenta y cuatro días.

De los 12 enfermos, en 6 se produjo una notable mejoría de la cistitis tuberculosa asociada a su lesión renal, desapareciendo total o casi totalmente la disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico, etc. En tres casos la cistoscopia demostró franca mejoría, llegando en uno de ellos a desaparecer totalmente las lesiones. En 7 de los enfermos se produjo una aparente desaparición

de los bacilos de la orina (incluso investigándolos con el método de la auramina, más sensible que el Ziehl-Neelsen), reiterándose los análisis negativos a lo largo de tiempos más o menos largos; pero en todos, esporádicamente, apareció algún resultado positivo, seguido de nuevas series de negatividades. Parece lógico interpretar este hecho considerando que lo que en realidad ocurrió en estos casos es que disminuyó fuertemente el número de bacilos, haciéndose por ello más difícil su demostración, que sólo por azar se logra de tiempo en tiempo. Los bacilos encontrados en estos análisis demostraron ser, sistemáticamente, mucho más resistentes a la estreptomicina que lo eran los encontrados en el mismo enfermo antes del tratamiento.

Por lo que se refiere a las lesiones renales, los resultados son poco satisfactorios; en tres enfermos en los que se estudió el riñón anatomicamente después del tratamiento (dos biopsias y una necropsia), la imagen encontrada fué la típica y normal de la tuberculosis renal, y si es cierto que en uno de ellos las lesiones mostraban cierta tendencia regresiva, es también cierto que esto no es infrecuente verlo en tuberculosis renales no tratadas y, por tanto, sólo forzando las cosas puede atribuirse a la acción de la estreptomicina.

En su revisión posterior, HINSHAW habla de tres casos más, sin aportar ningún nuevo conocimiento, salvo la observación de que la mejoría de la cistitis puede ser muy duradera, habiendo observado una que persistió durante dieciocho meses.

DE BAKEY refiere haber tratado 7 casos y logrado en ellos dos mejorías.

Podemos, pues, concluir que la estreptomicina no puede, hasta el momento, considerarse como eficaz contra la tuberculosis renal y desde luego, en modo alguno dejará de operarse ningún caso en que la intervención sea factible, por ensayar la nueva terapéutica. Parece, en cambio, probado que ésta es muy útil como paliativo de las cistitis, logrando hacer desaparecer las molestias durante mucho tiempo y produciendo a veces la curación de las lesiones vesicales, que si se reproducen es por persistir el proceso renal.

**OTRAS LESIONES TUBERCULOSAS.**—HINSHAW y sus colaboradores han tratado 7 casos de tuberculosis pulmonar asociando a la terapéutica quirúrgica la administración pre y postoperatoria de estreptomicina. Los resultados, aún no publicados por extenso, parecen haber sido buenos, mostrándose especialmente eficaz esta sustancia en la evitación de las complicaciones postoperatorias tuberculosas. Por el contrario, la estreptomicina parece carecer de efecto en el tratamiento de los empiemas tuberculosos ya constituidos, aunque a la terapéutica general se agregue la inyección intrapleural reiterada de dosis crecidas del medicamento. Una posible ex-

plicación de este fracaso podríamos buscarla en el hecho de que el pus tuberculoso tiene generalmente reacción ácida, y es cosa sabida que la estreptomicina es infinitamente más activa en medio neutro o alcalino que en medio ácido. Unicamente un enfermo con un empiema tuberculoso consecutivo a una fistula broncopleural, cursó favorablemente; pero en este caso una toracotomía amplia, realizada previamente, permitió hacer varias veces al día nebulización directa de estreptomicina en la cavidad pleural. Con ello la fistula curó rápidamente y a los tres meses desaparecieron los bacilos del exudado.

Resultados infinitamente mejores son los que se logran en el tratamiento de las laringitis tuberculosas. El primer caso de curación fué comunicado por FIGI, HINSHAW y FELDMAN<sup>20</sup> hace algunos meses; se trataba de una intensa laringitis tuberculosa (confirmada por biopsia) en una enferma que, en cambio, tenía muy escasas lesiones pulmonares. Sometida a tratamiento por vía intramuscular (un gramo diario en ocho dosis) y por nebulización (50 mgr. en 3 c. c. de suero fisiológico diez veces al día, en diez horas consecutivas) durante cuarenta y cinco días, al décimo de tratamiento se inicia una franca mejoría, y al terminar, la curación es completa. Posteriormente, HINSHAW y colaboradores<sup>9</sup> se refieren a un total de 7 casos de tuberculosis laringea, faríngea, traqueal y bron-

quial, de los cuales 5 mejoraron rápidamente y alcanzaron la curación, sin que se hayan producido recaídas en más de un año de observación posterior. Los dos restantes también parecen haber evolucionado favorablemente, aunque aún es pronto para sacar conclusiones.

HINSHAW ha tratado también un total de 15 enfermos con fistulas tuberculosas comunicantes con adenopatías, tuberculomas óseos, etc. En todos ellos desaparece la supuración al cabo de cuatro a seis semanas de tratamiento, si bien de interrumpirse la administración en este momento la recidiva es sistemática. Por ello es preciso prolongar el tratamiento durante varias semanas más; haciéndolo así, en 10 enfermos la curación persiste al cabo de cuatro a doce meses. Las dosis recomendadas son de 1-2 gr. diarios durante tres-cuatro meses.

Finalmente se han comunicado tres casos de peritonitis tuberculosa en los que se logró una franca mejoría; tres lupus vulgaris con una mejoría y dos resultados dudosos, y tres tuberculosis oculares, en las que aún no se sabe el resultado que se obtendrá.

Resumimos en el siguiente cuadro los datos fundamentales de cuanto llevamos dicho, añadiendo las dosis de estreptomicina y vía de administración que, en el estado actual de nuestros conocimientos, parece recomendable emplear.

CUADRO I.—Tuberculosis.

	Número de casos	Curaciones	Mejorías *	Fracasos	Dosificación y vía de administración aconsejables
Meningitis tuberculosa...	25	7	8	10	2-3 gr. diarios, intramuscular discontinua, durante cuatro a seis meses, más 200 miligramos cada veinticuatro-cuarenta y ocho horas, por vía lumbar o cisternal, durante uno-dos meses.
Tuberculosis miliar .....	7	—	7	—	3 gr. intramusculares diarios durante cuatro-seis meses.
Tub. pulm. exudativa...	44	—	34	10	Idem id. id.
Tub. lar., traq., bronq.	7	7	—	—	1 gr. intramuscular diario durante uno-dos meses, más nebulización de 500 mgr. diarios.
Tub. del ap. urinario:					
a) Cistitis .....	22	1	10	11	1-2 gr. diarios intramusculares durante varios meses.
b) Tub. renal .....	22	—	—	22	Idem id. id.
Empiemas tuberculosos.	7	1	—	6	1-2 gr. intramusculares diarios durante cuatro-seis meses, más inyecc. intrapleural.
Fistulas tuberculosas...	15	10	5	—	1-2 gr. intramusculares diarios durante varios meses.
Tub. osteoarticular .....	5	—	5	—	Idem id. id.
Peritonitis .....	3	—	3	—	Idem id. id.
Lupus vulgaris .....	3	—	1	2	Idem id. id.

\* Consideramos como mejorías aquellos casos en que la estreptomicina ha producido un efecto beneficioso perceptible, aunque fuera ligero.

¿Qué conclusiones pueden sacarse de estos hechos? Sería seguramente precipitado hacerlo con tan escasos datos clínicos que valorar. Si algo se desprende de lo hasta ahora hecho es que la estreptomicina es capaz de detener la marcha del proceso tuberculoso en muchas oca-

siones, dando con ello lugar a que las defensas orgánicas (y en el futuro los procedimientos colapsoterápicos y quirúrgicos, hasta ahora no simultaneados con esta medicación, salvo en raros casos), puedan, en cierto número de enfermos, dominar al proceso infeccioso. La precocidad con

que se inicie el tratamiento, la cuantía de las dosis, la duración de la terapéutica, etc., son factores de los que depende, en gran parte, el éxito o el fracaso de esta medicación.

#### INFLAMACIONES PULMONARES.

La estreptomicina se ha mostrado muy útil, en términos generales, en el tratamiento de los procesos pulmonares causados por organismos resistentes a la penicilina y a las sulfonamidas, especialmente si su empleo se inicia de modo precoz; cuando los procesos son ya crónicos (bronquiectasias infectadas, etc.), en el momento de comenzar el tratamiento el efecto logrado es infinitamente menor.

El grupo principal de este tipo de procesos pulmonares lo constituye el de los causados por alguna de las variedades del bacilo de Friedländer (*Klebsiella pneumoniae*), cuya sensibilidad a la estreptomicina fué demostrada primeramente por HEILMAN<sup>21</sup>, y ha sido confirmada posteriormente tanto en la experimentación como en la clínica. En ésta no es frecuente encontrar infla-

maciones pulmonares producidas por él; así, de los 4.416 casos de neumonía revisados por PERLMAN y BULLOWA<sup>22</sup> sólo un 1,1 por 100 estaban producidos por *Klebsiella pneumoniae*, y una cifra análoga, 1 por 100, encuentra JULIANELLE<sup>23</sup> en su casuística. En cambio, hasta ahora el coeficiente de mortalidad ha sido extraordinariamente elevado, oscilando entre el 70 y el 100 por 100 en las diversas estadísticas.

Además de las afecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae*, son susceptibles de ser tratadas con estreptomicina las producidas por *Hemophilus influenzae* (PFEIFFER), *Escherichia coli*, neumococos, estreptococos y estafilococos resistentes a la penicilina, y, en general, todas aquellas afecciones pulmonares cuyos gérmenes causantes se muestran "in vitro" sensibles al nuevo antibiótico.

Resumimos en el siguiente cuadro los resultados logrados por BISHOP y RASMUSSEN<sup>24</sup>, por el C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup>, por NICHOLS y HERRELL<sup>26</sup>, que aportan la experiencia de la Clínica Mayo, y por DURANT, SOKALCHUK, NORRIS y BROWN<sup>27</sup> (cuadro II).

CUADRO II.—*Inflamaciones pulmonares.*

Germen causante	N.º de casos	Mejorías y curaciones	Fracasos
B. Friedländer	13	9	4
Idem más <i>H. influenzae</i>	1	1	—
Idem más idem más estafilococos	1	—	1
Idem más estreptococos	1	1	—
Idem más una asociación de Gram negativos y Gram positivos	2	—	2
<i>Escherichia coli</i>	2	1	1
Idem más <i>Proteus vulgaris</i>	1	1	—
Idem más estrepto y estafilococos	2	2	—
Idem más <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , más estreptococos	1	1	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	—
Idem más estafilococco	1	1	—
B. paracoli	1	1	—
Bacilos Gram negativos	13	5	8
Idem más estreptococos	1	—	1
Bacilos Gram negativos más Gram positivos	2	1	1
<i>H. influenzae</i>	8	6	2
Idem más <i>H. pertussis</i>	1	—	1
Idem más estrepto y neumococos	3	2	1
Estafilococos	2	1	1
Estreptococos	1	1	—
Neumococos	1	1	—

Vemos, pues, que los resultados pueden considerarse, en general, como favorables. Los procesos agudos evolucionan rápidamente a la curación en la mayor parte de los casos; peor es el pronóstico en los casos crónicos, en los que, si bien de momento suele producirse una mejoría, llegando a desaparecer los gérmenes de los esputos, no pasa mucho tiempo sin que reaparezcan, con el agravante de que en muchos casos un segundo tratamiento resulta inútil por haber adquirido los gérmenes resistencia a la estreptomicina.

Todos los autores hacen resaltar la convenien-

cia de asociar la administración de estreptomicina con la de penicilina (ambas por nebulización y por vía intramuscular) en el tratamiento de estos procesos. Parece demostrado que cuando se emplea una de estas sustancias y desaparecen los gérmenes a ella sensibles, se exacerban y proliferan de modo extraordinario los a ella resistentes, y en general sensibles al otro antibiótico; el uso conjunto de ambos previene y anula este fenómeno.

La dosis media de estreptomicina que debe emplearse en este tipo de procesos (siempre teniendo en cuenta las características de sensibi-

lidad del germen, extensión y naturaleza de la lesión, estado del enfermo, etc.), oscila entre 1,5 y 2 gr. diarios durante unos siete días, administrados por vía intramuscular, en inyección discontinua cada tres o cuatro horas. A ello debe asociarse la nebulización, que si por sí misma no suele ser capaz de dominar la infección, es, en cambio, un eficaz auxiliar de la terapéutica general.

#### INFECCIONES URINARIAS.

Entre los procesos infecciosos susceptibles de ser tratados con estreptomicina se encuentran las infecciones de las vías urinarias producidas por gérmenes resistentes a los demás antibióticos, y que, en cambio, se muestran "in vitro" sensibles a ella. Demostrada por ELIAS y DURSO<sup>28</sup> la eliminación urinaria de estreptomicina después de su administración por vía intramuscular o subcutánea, HELMHOLZ<sup>29</sup> procedió a la realización de una serie de experiencias "in vitro" con la orina de un enfermo que recibía dos millones diarios de unidades; en esta orina encontró una concentración de estreptomicina de 1.330 unidades por centímetro cúbico, concentración que se mostró suficiente para destruir, en menos de un minuto, a las dos bacterias de la infección urinaria que más resistentes se han mostrado a la droga: el estreptococo fecalis y el *Pseudomonas aeruginosa* (B. Piocianico). Con concentraciones de 100 unidades por centímetro cúbico de orina logra hacer desaparecer en veinticuatro horas gran número de gérmenes, siempre y cuando que la infección—experimental en estos casos—no sea masiva.

Basándose en este y otros estudios, varios autores iniciaron el tratamiento con estreptomicina de diversos tipos de infecciones urinarias. Los resultados logrados pueden calificarse de buenos, ya que si bien es cierto que al lado de las curaciones hay casos en que aunque la orina se esterilice la respuesta clínica es nula, otros en que la mejoría clínica que se produce no va

acompañada de desaparición de los gérmenes de la orina y, finalmente, otros en los que el fracaso es total, si enjuiciamos los resultados logrados guiándonos no ya por las cifras globales de número de casos tratados y número de éxitos y de fracasos, sino deteniéndonos a averiguar en qué tipo de infecciones predominan las curaciones y en cuáles los fracasos, encontraremos que las primeras se producen fundamentalmente en los procesos causados por *E. coli* y por *Proteus*; es decir, en los que, con mucho, son más frecuentes en la clínica y tienen, por tanto, mayor importancia práctica.

Pero incluso en ese tipo de infecciones se produce un elevado tanto por ciento de resultados nulos de la terapéutica estreptomicínica; este fracaso puede deberse a varias causas. Una de ellas es que la terapéutica se realice sin haber hecho desaparecer previamente el estasis urinario (suprimiendo el trastorno que lo motivara), estasis sin el cual la infección urinaria es rara, y sin cuya eliminación muy poco puede esperarse de los antibióticos. Otra causa de fracaso es la facilidad con que determinados gérmenes adquieren resistencia a la estreptomicina; esta interesante cuestión ha sido ya discutida en otra parte<sup>1</sup>, y sólo repetiremos que es quizás el mayor inconveniente con que ha de tropezar la terapéutica estreptomicínica cuando se generalice, puesto que poca podrá ser su eficacia contra gérmenes que, como el *Aerobacter aerogenes* de un caso de BONDI, OTTENBERG, DIETZ y BROWN<sup>30</sup>, tienen al iniciar el tratamiento una sensibilidad de una unidad por centímetro cúbico, y en menos de veinticuatro horas pasan a resistir 1.000 unidades por centímetro cúbico, conservando esta resistencia indefinidamente.

NICHOLS y HERRELL<sup>26</sup> comunican un total de 64 casos tratados, a los que podemos añadir los dos de BONDI y colaboradores<sup>30</sup>, 409 del C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup> y 6 de FINLAND, MURRAY, HARRIS, KILHAM y MEADS<sup>31</sup>. En el siguiente cuadro reunimos los resultados logrados por estos diversos autores:

CUADRO III. — *Infecciones urinarias.*

Germen causante	N.º de casos	Curaciones	Mejorías	Fracasos
<i>Escherichia coli</i> .....	178	91	44	43
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	48	21	10	17
<i>Proteus vulgaris</i> .....	29	15	8	6
<i>Proteus ammoniae</i> .....	5	4	1	—
<i>Aerobacter aerogenes</i> .....	30	18	5	7
<i>Alkaligenes fecalis</i> .....	6	3	2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	8	3	1	4
<i>H. influenzae</i> .....	1	1	—	—
<i>E. paracoli</i> .....	1	—	—	1
Gram negativos no identificados .....	23	12	1	10
Estafilococos .....	3	1	2	—
Estreptococo fecalis .....	3	2	1	—
Estreptococos no identificados .....	1	1	—	—
Estafilococos más estreptococos .....	4	1	1	2
Infecciones mixtas por Gram negativos .....	72	13	36	23
Idem por mezcla de Gram positivos y negativos .....	69	13	38	18

A los cuales habría que sumar los 364 casos de DE BAKEY<sup>15</sup>, de los cuales no conocemos sino resultados globales: 141 mejorías y 223 fracasos.

Las dosis empleadas en estos tratamientos han variado entre 250.000 y 2 millones de unidades diarias, administradas casi sin excepción por vía intramuscular discontinua, y durando el tratamiento de cinco a ocho días.

Una precaución que parece aconsejable, dadas las características de la estreptomicina, es realizar una alcalinización previa de la orina para con ello potenciar el efecto de esta medicación.

#### BACTERIEMIAS.

La estreptomicina parece haber probado su utilidad en el tratamiento de las bacteriemias por gérmenes sensibles a ella, sea cualquiera su foco de origen, aunque no en todos los casos se logre la curación, ya que, aparte de los fenómenos de adquisición de resistencia por parte del

germen, intolerancia a la droga, etc., hay que tener en cuenta la influencia que sobre las posibilidades de curación ejerce el carácter del proceso causante de la bacteriemia, el estado general del enfermo, su edad, etc. Si tenemos en cuenta que ya antes del empleo de las sulfonamidas se curaban una gran parte de las bacteriemias (ROSENOW y BROW<sup>32</sup>), que con la aplicación de éstas mejoró el porcentaje de curaciones y que éste se elevó aún más al generalizarse el uso de la penicilina, encontraremos que son relativamente pocos los casos de este proceso que en estos últimos tiempos no se pueden dominar. Si de ellos deducimos ahora un elevado tanto por ciento que la estreptomicina vence, podremos llegar a la conclusión de que el futuro serán muy pocos los casos de bacteriemia en los que no podamos hacer nada eficaz.

En el cuadro IV resumimos los resultados logrados por NICHOLS y HERRELL (que engloban también los casos de HAZEL) y los comunicados por el National Research Council.

CUADRO IV.—*Bacteriemias.*

Germen causante	N.º de casos	Efecto bueno	Efecto dudoso	Sin efecto
Escherichia coli	41	30	1	10
Proteus vulgaris	5	5	—	—
Proteus ammoniae	1	1	—	—
Pseudomonas aeruginosa	11	7	—	4
Aerobacter aerogenes	7	5	—	2
Klebsiella pneumoniae	2	2	—	—
Hemophilus influenzae	7	6	—	1
Espirilos	1	1	—	—
Neisseria	1	—	—	1
Brucella	6	3	2	1
Shigella flexneri tipo Y	1	—	—	1
Salmonella	4	2	—	2
Bacilos Gram negativos no identificados	5	3	—	2
Estafilococos	7	3	2	2
Estreptococos no identificados	7	3	1	3
Estreptococo fecalis	3	2	—	1
Enterococos	2	2	—	—
Bacillus anthracis	1	1	—	—
Organismos Gram positivos no identificados	1	1	—	—
Infecciones mixtas	4	1	1	2

Setenta y ocho resultados buenos, 7 dudosos y 32 fracasos son cifras que autorizan a considerar a la estreptomicina como medicación francamente útil en estos procesos, impresión que confirma DE BAKEY al comunicar 13 éxitos en 16 casos tratados.

Un análisis más detenido de estos casos, cuyos detalles omitimos para no hacer innecesariamente larga esta revisión, nos lleva a la convicción de que estos resultados no pecan ciertamente de optimistas, sino que, por el contrario, pueden muy bien ser mejorados en estadísticas futuras, no sólo por conocerse ahora mejor la dosificación, etc. de la droga, sino también al ser aplicada a enfermos en mejores condiciones que aquellas en que se encontraban los pacientes a

quienes estos datos se refieren; así, uno de los casos de salmonelosis en que el tratamiento fracasó corresponde a un sujeto que además tenía una cirrosis hepática; uno de los enfermos de bacteriemia por estafilococo tenía una enorme tromboflebitis, etc., cosas éstas que hacen punto menos que imposible que ni éste ni ningún otro antibiótico logre el menor efecto.

Las dosis empleadas, con las variaciones individuales de rigor, oscilaban alrededor de 2 gr. diarios por vía intramuscular discontinua, durante doce o más días. En algunos enfermos —y ésta parece ser técnica llamada a generalizarse en el futuro—se asoció la inyección de penicilina a la de estreptomicina, lográndose la curación en todos ellos.

## ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA.

En los casos en que esta afección está producida por gérmenes sensibles a la estreptomicina, puede esta sustancia ser de enorme utilidad terapéutica. No nos vamos a extender en el estudio de los diferentes gérmenes que se ha encontrado pueden causar afecciones de este tipo, por haber sido este asunto ampliamente tratado en el Symposium sobre Endocarditis realizado por el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ y su escuela<sup>33</sup> hace algunos meses; tan sólo recordaremos que la inmensa mayoría de los casos (86 por 100, según LIBMAN<sup>34</sup>; 95 por 100, según WHITE<sup>35</sup>; 78 por 100, según ARJONA y ALÉS<sup>36</sup>) están producidos por estreptococos del grupo viridans, cuya sensibilidad a la penicilina, generalmente buena, es a veces muy escasa; tal ocurre con los pertenecientes a la especie *s. b. e.*, descrita hace unos meses por LOWE, PLUMMER, NIVEN y SHERMAN<sup>37</sup>. Aunque aún se carece de experiencia suficiente sobre la sensibilidad de éstos y otros gérmenes a la estreptomicina, los resultados logrados en los casos hasta ahora tratados son francamente alentadores. Así PRIEST y McGEE<sup>38</sup> comunican tres casos en los que, fracasada la penicilina, la estreptomicina se mostró eficaz. Uno de ellos estaba producido por un estreptococo viridans (aunque en los primeros cultivos presentaba caracteres atípicos), sensible "in vitro" a la penicilina en concentraciones de 0,8 unidades por centímetro cúbico, a pesar de lo cual no se negativizaron los hemocultivos tras varias semanas de administrar uno y dos millones de unidades diarias de esta droga. Demostrado que el germen era sensible "in vitro" a concentraciones de estreptomicina de 0,1 unidades por centímetro cúbico, los autores inician el tratamiento con 500.000 unidades diarias por vía intramuscular, estando ya el sujeto en situación desesperada. Si bien la muerte se produjo a los cinco días, el cultivo de las valvas enfermas no permitió encontrar ningún germen, por lo que PRIEST y McGEE creen que de haberse iniciado más precozmente el tratamiento, hubiera sido posible la curación.

En los otros dos casos los gérmenes causantes eran estreptococos no hemolíticos, sólo sensibles a la penicilina en concentraciones de 4 a 6 unidades por centímetro cúbico; como era de esperar, no obedecieron a este medicamento, pese a las fuertes dosis usadas. Al encontrar que los gérmenes eran sensibles "in vitro" a la estreptomicina en concentraciones de una unidad por centímetro cúbico, proceden al tratamiento con medio millón diario de unidades, administradas por vía intramuscular. En un caso la mejoría se produjo en cuarenta y ocho horas, negativizándose el hemocultivo, que persistió negativo definitivamente. Prolongan el tratamiento durante setenta y tres días; a los seis meses de terminado, el paciente sigue estando perfectamente bien. El otro caso es menos concluyente, ya que hicieron varias interrupciones en el tra-

tamiento con estreptomicina para intercalar temporadas de penicilina; afirman haber logrado hemocultivos alternativamente positivos y negativos (cosa en desacuerdo con nuestras ideas y que hace pensar en defectos de técnica) y, finalmente, abandonada la terapéutica estando el sujeto con hemocultivos positivos, afirman que éstos se negativizaron espontáneamente y el enfermo curó.

HUNTER y DUANE<sup>39</sup> publican otro caso en que el germen causante no pudo ser filiado por no corresponder sus caracteres con los de ninguna especie bacteriana conocida. Fracasada la penicilina y la sulfadiazina, y demostrado que "in vitro" era inhibido por la estreptomicina en dosis de 3,75 unidades por centímetro cúbico, le tratan durante diez días con 3 gr. diarios, administrados por gota a gota intramuscular; presenta una reacción tóxica (cefalea, hipertermia, diaforesis, etc.), pero a las veinticuatro horas de interrumpido el tratamiento cede todo el cuadro y el enfermo lleva ocho meses totalmente bien.

FINLAND y colaboradores<sup>40</sup> publican un caso causado por *Aerobacter aerogenes*, en el que la estreptomicina fracasó por adquirir el germen, en el curso del tratamiento, una extraordinaria resistencia a la droga, ya que al principio era inhibido por 6,2 unidades por centímetro cúbico, y a los pocos días resistía perfectamente nada menos que 50.000 unidades por centímetro cúbico.

Para lograr efectos terapéuticos, la estreptomicina, en estas afecciones, debe administrarse en dosis capaces de producir una concentración en sangre que sea de 4 a 8 ó más veces mayor que la que "in vitro" basta para inhibir el germen. El tratamiento debe prolongarse durante varios meses, siendo de recomendar como vía de administración la intramuscular discontinua, con inyecciones cada dos o tres horas.

## MENINGITIS NO TUBERCULOSA.

Hemos recogido en la literatura<sup>17-25-26-40</sup> un total de 142 casos de meningitis no tuberculosas tratadas con estreptomicina. De ellas 119 estaban producidas por el *H. influenzae* (PFEIFFER), habiéndose logrado 94 curaciones y 3 mejorías y fracasando la terapéutica en 22 enfermos. Los otros 23 casos corresponden a meningitis por distintos gérmenes: *alkaligenes fecalis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Achromobacterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morganii* y bacilos Gram negativos sin identificar, habiéndose logrado en conjunto 8 curaciones, 5 mejorías y 10 fracasos. Es demasiado escaso el número de casos de cada uno de estos gérmenes que ha sido tratado para poder sacar conclusiones definitivas; sin embargo, parece que los más resistentes son los *B. de Friedländer* y los casos más fácilmente influenciables los debidos a *H. influenzae* y, en segundo lugar, a *E. coli*; en algún caso de meningitis producida

por este último germen, como el de ALEXANDER<sup>40</sup>, el tratamiento ha tenido resultados teatrales, pues en menos de dieciséis horas se normaliza la temperatura, cesan los vómitos, la cefalea y la rigidez de nuca y el enfermo queda aparentemente curado, aunque al cuarto día aún se cultivaron *E. coli* en l. c. r. La curación, sin embargo, fué total, cosa nada frecuente hasta ahora en las meningitis por este germen, ya que sólo algún caso afortunado, como el de STRONG y EDWARDS<sup>41</sup>, obedeció a la sulfodiazina.

Las dosis empleadas en estos enfermos han sido, en términos generales, medio gramo intramuscular diario durante unos nueve días y de 60 a 100 mgr. intrarraquídeos durante siete a quince días. En algunos casos se ha usado únicamente una de estas dos vías de administración, y tanto en un grupo como en el otro ha habido éxitos y fracasos; no obstante, parece lo más seguro y aconsejable simultanear ambas. La terapéutica debe iniciarse lo más precozmente posible, pues el éxito depende en gran parte de ello; la actual existencia de distintos antibióticos, cada uno con sus indicaciones precisas, debe hacer que en la práctica común se tome la costumbre de al mismo tiempo que se pide al laboratorio que determine qué germen hay en un líquido cefalorraquídeo, en una sangre, en una orina, etc., se pida sistemáticamente informen de a qué antibiótico responde mejor dicho germen. Así se evitará la pérdida de tiempo que supone el ensayar la penicilina en un caso sólo sensible a la estreptomicina, o el usar ésta contra un germen que responde infinitamente mejor a las sulfonamidas. Otro punto de gran interés es saber que en este tipo de meningitis no es nada infrecuente se produzcan, en el curso del tratamiento, infecciones secundarias por estafilococos u otros gérmenes que, al producir una nueva elevación de la temperatura con reaparición de los signos meníngeos, etc., hacen pensar en una recidiva del proceso primitivo; como con frecuencia estos nuevos gérmenes no son sensibles a la estreptomicina, la vida del enfermo depende en estos casos de un buen estudio bacteriológico, que al aislar el estafilococo nos dirá la necesidad de, sin suspender la estreptomicina para evitar una verdadera recidiva, iniciar el tratamiento con penicilina o sulfodiazina, etc.

#### FIEBRE TIFOIDEA, SALMONELOSIS, BRUCELOSIS Y DISENTERÍA BACILAR.

Desgraciadamente la fiebre tifoidea, tan frecuente en nuestro país, y en la que tanta falta está haciendo encontrar una terapéutica eficaz, no parece obedecer a la estreptomicina con la intensidad que sería de desear. Son aún pocos, sin embargo, los casos tratados; el C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup> comunica 51 casos, en 26 de los cuales se inició el tratamiento antes del dieciocho día de enfermedad; de éstos, 18 tenían temperatura normal antes del veintiocho día de enfermedad, y 8 permanecieron con fiebre de veintinue-

ve a cincuenta y seis días. En los restantes 25 casos el tratamiento se inició después de más de dieciocho días de fiebre, y en ellos la estreptomicina no parece haber producido efecto alguno; así, uno de estos enfermos evolucionó, a pesar de las altas dosis de estreptomicina que recibía, de modo estrictamente paralelo a un hermano suyo que enfermó al mismo tiempo que él y no fué tratado. Por el contrario, un caso que empezó a recibir la droga durante la primera semana del proceso, quedó apirético a los cinco días, aunque aún persistían los gérmenes en heces.

Las dosis empleadas han sido de 1 a 5 gr. diarios durante cinco a diecinueve días. En algunos casos se administró la estreptomicina por vía oral (para lograr altas concentraciones en la luz intestinal), sin que se apreciara ninguna eficacia de esta medida.

Resultados semejantes son los referidos por REIMAN, ELIAS y PRICE<sup>42-43</sup>, NICHOLS y HERRELL<sup>26</sup> y otros autores. No puede, en verdad, decirse que la estreptomicina sea eficaz en la tifoidea; sin embargo, cabe la esperanza de que reduzca la cifra de mortalidad (cosa que sólo podrá saberse cuando sea mucho mayor el número de casos tratados) y de que, usada precoz e intensamente, acorte la duración del proceso.

Conocemos 26 casos de salmonelosis (paratípicas, etc.) tratadas con estreptomicina, de los cuales 10 curaron, 2 mejoraron, 6 no acusaron ningún efecto y 8 murieron a pesar de ella. En general, los resultados son tanto mejores cuanto más precozmente se inicie el tratamiento y más altas sean las dosis; en estas afecciones está indicado usar las dosis más altas toleradas (3-4 gr. diarios), prolongando su administración alrededor de una semana.

Tampoco en las brucelosis puede calificarse de brillante el efecto logrado con la estreptomicina. Los primeros resultados logrados en el terreno experimental por LIVE, SPERLING y STUBS<sup>44</sup>, fueron, sin embargo, esperanzadores; trabajando en cobayas, estos autores demuestran que la inyección de 5.000 unidades diarias durante veinte a veintisiete días basta para producir un intenso efecto bacteriostático, de tal forma, que los cultivos realizados un día después de terminado el tratamiento son negativos en el 40 por 100 de los animales, si bien ocho días después sólo en muy pocos casos se logra este resultado. Aumentando la dosis a 20.000 unidades diarias durante veinticuatro días, al terminar el tratamiento los cultivos son negativos en un 23 por 100 de los cobayas; ocho días más tarde, en un 20 por 100, y en un 12 por 100 a los quince días de suspendida la terapéutica.

En la clínica humana la efectividad de la estreptomicina no pasa de ser dudosa. Hay que tener en cuenta, ante todo, lo variable del curso de esta afección, que hace muy difícil afirmar si la mejoría ha sido o no debida a la medicación; pero, aun descartado este posible factor de error, tenemos que, según se desprende de la

experiencia reunida por HARRIS<sup>45</sup>, SPINK y HALL<sup>46</sup>, el C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup>, NICHOLS y HERRELL<sup>26</sup>, REIMAN<sup>16</sup> y otros autores, no son demasiado animadores los resultados logrados. Así, de los 45 casos tratados por el C. Ch. N. R. C., en 15 no hubo efecto alguno y en 30 se produjo simplemente una ligera disminución de la fiebre, continuando por lo demás el curso de la afección. De los 6 casos de NICHOLS sólo curó uno, al que se realizó una esplenectomía; en los casos de HARRIS y en los de SPINK se produjo sistemáticamente la recaída, etc. Teniendo en cuenta que HEILMAN afirma, tras realizar una intensa labor experimental, que nunca ha logrado esterilizar con estreptomicina el bazo de los animales infectados con brucellas, y el caso de curación después de la esplenectomía a que acabamos de referirnos, cabe pensar que pueda ser la unión de la estreptomicina y esta operación el único procedimiento eficaz de que disponemos, por el momento, para la lucha contra la brucelosis aguda.

Las dosis empleadas en estas afecciones suelen ser de 3-4 gr. diarios durante dos o tres semanas, procurando iniciar el tratamiento lo antes posible. Aún no se tiene experiencia en el tratamiento de las brucelosis crónicas, pero es lógico suponer que en ellas la estreptomicina no alcanzará mayor éxito que en los procesos agudos.

Possiblemente la causa del poco éxito de esta medicación, tanto en la fiebre de Malta como en la tifoidea, radique en el hecho de que lo mismo la *Eberthella tifosa* que las brucellas se encuentran, al menos parcialmente, intracelulares, siendo por ello mucho más difícil que la estreptomicina llegue hasta ellas.

En contra de la relativa ineficacia del nuevo antibiótico en las afecciones de que acabamos de ocuparnos, hemos de destacar su éxito en el tratamiento de la disentería bacteriana; los dos casos hasta ahora comunicados han curado, merced a la administración de 1,5 gr. diarios, por vía intramuscular, durante cinco días. Naturalmente es preciso reunir una experiencia mucho mayor para poder afirmar que estos hechos corresponden a la realidad y no a una afortunada casualidad.

#### TULAREMIA.

Esta enfermedad, relativamente frecuente en Norteamérica, donde fué descrita por primera vez en el año 1912, y excepcionalmente rara en nuestro medio, es quizá la que con mayor facilidad y seguridad obedece a la acción terapéutica de la estreptomicina, que indudablemente ha pasado a ser su tratamiento específico, dada la ineficacia de los hasta ahora usados. Los trabajos iniciales sobre la aplicación del nuevo antibiótico en esta enfermedad fueron realizados por HEILMAN<sup>47</sup>, quien demostró que, tanto "in vitro" como en los animales de experimentación, la estreptomicina tiene una doble acción bacte-

riostática y bactericida sobre la *Pasteurella tularensis* (*Bacterium tularensis*), lográndose con ella la curación de la tularemia experimental en los roedores.

A partir de la publicación de sus resultados, varios autores iniciaron el ensayo clínico del antibiótico; así podemos señalar los 7 casos comunicados por FOSHAY y PASTERNAK<sup>48</sup>, otros 7 de CALDERÓN HOWE, CORIELL, BOOKWALTER y ELLINGTON<sup>49</sup>, el caso de neumonía tularémica de COHEN y LASER<sup>50</sup>, otro caso de KURSBAN y FOSHAY<sup>51</sup>, otros 3 de ABEL<sup>52</sup>, otro de GORDON<sup>53</sup>, 15 de NICHOLS y HERRELL<sup>26</sup> y 67 del C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup>. En la casi totalidad de ellos la estreptomicina se mostró eficaz, y en la mayor parte su efecto fué rápido y completo. Tan sólo en algunos de los primeros enfermos tratados la remisión no fué total o se produjeron, al cabo de algunos días, pequeñas elevaciones febriles, etc.; la explicación de estos aparentes fracasos viene dada por el hecho de que las dosis inicialmente empleadas (30.000 unidades cada tres horas durante cinco días) eran a todas luces bajas, y si en algunos casos resultaban suficientes, en otros quedaban por debajo de lo necesario. Tan pronto como se empezó a graduar la dosificación con arreglo a la sensibilidad del *B. tularensis* aislado (que suele ser alrededor de 0,1 a 0,5 unidades por centímetro cúbico de caldo conteniendo 5 millones de organismos), y a modificarla guiados por la determinación diaria del nivel de la droga en sangre (obtenido, por ejemplo, por el método de FORGACS, KORNÉGAY y HENLEY<sup>54</sup>), los resultados se hicieron mucho más manifiestos y permanentes en todos los casos. En general, el efecto se inicia dentro de las primeras veinticuatro o cuarenta y ocho horas, mejorando enormemente el estado general al ceder la cefalea y la postración, desaparecer las artralgias y mialgias, despejarse el sensorio, etc.; desde el punto de vista objetivo, desaparece la fiebre, regresan rápidamente las adenopatías y más lentamente las lesiones neumónicas (cuando las hay) y, en casos de tratamiento muy precoz, ni siquiera llega a producirse la ulceración del chancre de inoculación.

Estos resultados son infinitamente mejores que los logrados con el suero de cabra hiperinmune de Foshay que antes se empleaba. Tomando cifras medias de varias estadísticas, FOSHAY afirma que la tularemia producía fiebre durante treinta y un días, la lesión primaria tardaba en curar treinta y nueve y el enfermo quedaba incapacitado para una actividad normal durante unos tres meses y medio; con el empleo precoz de la estreptomicina la fiebre no dura arriba de cuarenta y ocho horas desde que el tratamiento se inicia, los bubones desaparecen en unos diez a quince días y en un mes el enfermo puede volver a su trabajo.

Las dosis mínimas empleadas son las ya citadas de 30.000 unidades cada tres horas durante cinco días; las mayores que, en algún caso, han sido precisas ascienden a un millón de unidades

diario durante ocho días (ABEL), aunque en las formas graves, tíficas o neumónicas, puede ser necesario emplear cantidades mayores.

En los casos en que el tratamiento se inicia habiendo pasado ya el período agudo y no manifestándose la enfermedad sino por cansancio y febrícula, la estreptomicina parece ser menos eficaz. HOWE<sup>49</sup> sugiere que en estos casos la sintomatología no se debe ya a la existencia de gérmenes, sino a la presencia de focos de necrosis en los ganglios linfáticos, según parece haber demostrado en experiencias en monos.

#### PERITONITIS.

Sea cualquiera el proceso que las origina, las peritonitis están producidas con cierta frecuencia por gérmenes sensibles a la estreptomicina, por lo que ésta puede resultar útil en un considerable número de casos. Así el C. Ch. N. R. C.<sup>25</sup> comunica que de 21 peritonitis de origen apendicular tratadas con esta droga, curaron 18, y de un total de 32 casos de otros orígenes (ulcus perforados, abortos sépticos, etc.) se produjo la curación en 21. HAZEL<sup>55</sup> cita otro caso causado por una asociación de distintos gérmenes Gram negativos, que evolucionó favorablemente, y DE BAKEY menciona 30 casos con 24 resultados buenos.

Dado que la estreptomicina administrada por vía intramuscular difunde fácilmente a la cavidad peritoneal (ZINTEL y colaboradores<sup>56</sup>), puede usarse únicamente este procedimiento de administración, inyectando 2 gr. diarios durante cinco o más días; en casos graves puede asociarse a esa terapéutica la inyección directa, intraperitoneal, del antibiótico.

#### HERIDAS.

Es de indudable interés el estudio de las posibilidades de aplicación local de la estreptomicina en los procesos de tipo quirúrgico. Dicho estudio ha sido efectuado por HOWES<sup>57</sup>, comparando la respectiva eficacia de la estreptomicina, el sulfamylon (clorhidrato de 4-amino-2-metil-benceno-sulfonamida), la penicilina, el paraclorofenol y la tirotricina. De sus trabajos se desprende que la estreptomicina es efectivamente útil, si bien su eficacia está parcialmente anulada por el hecho de perder gran parte de su actividad al acidificarse el medio, y por su poca acción sobre los estreptococos. Los mejores resultados los obtiene con la mezcla de sulfamylon al 5 por 100 y estreptomicina, habiendo tratado con ella a 30 heridos con completo éxito. Unicamente fracasa esta terapéutica cuando las heridas contienen secuestros, esfacelos, etc.; en este mismo sentido habla la experiencia de DE BAKEY, quien encuentra que en sus 179 heridos tratados con estreptomicina sólo mejoraron aquellos en los que a esa terapéutica se asoció la limpieza quirúrgica de las heridas, con eliminación de tejidos necrosados, etc.

#### OTRAS APLICACIONES.

Sería inacabable la relación detallada de los resultados logrados en multitud de enfermedades en las que la estreptomicina ha sido ensayada. Por ello, vamos simplemente a recoger la relación de los procesos en los que, aunque no sea sino en un solo caso, se ha logrado la curación con esta terapéutica, y en contraposición pondremos aquellos en los que el fracaso ha sido sistemático.

Éxitos	Fracasos
Abscesos cerebrales.	Hepatitis amebiana.
Colecistitis y colangitis.	Rinitis atrófica.
Empiemas.	Dermatitis repens.
Infecciones de la piel y subcutáneas.	Sepsis puerperal.
Abscesos intraabdominales.	Artritis reumatoide.
Abscesos hepáticos.	Tifus exantemático.
Mononucleosis infecciosa.	Colitis ulcerosa.
Osteomielitis.	Cólera.
Otitis media.	¿Sífilis?
Pieloflebitis.	
Uretritis gonocócica.	
Ozena.	

Como es lógico, los casos de absceso cerebral, hepático, etc., a que nos referimos, estaban producidos por gérmenes sensibles a la estreptomicina.

Especial interés ofrece la posibilidad de tratamiento de la sífilis con estreptomicina. Aunque en los casos tratados hasta ahora no se ha logrado ningún éxito, es ésta una cuestión que aún ha de ser objeto de gran número de trabajos, que posiblemente harán cambiar la presente impresión pesimista. En efecto, los estudios de HEILMAN<sup>58</sup> y los de DUNHAM y RAKE<sup>59</sup> en conejos infectados experimentalmente, demuestran que no se producen lesiones en ninguno de los animales tratados con 374.000 unidades por kilo de peso; que sólo aparecen en uno de los tratados con 187.000 unidades por kilo de peso y que, en cambio, las lesiones aparecen sistemáticamente en los tratados con cantidades menores. Pues bien; si analizamos los casos hasta ahora tratados en la clínica humana, en total 4, todos ellos comunicados por HERRELL y NICHOLS<sup>60</sup>, vemos que, atribuyendo a los pacientes un peso medio de unos 68 kilogramos, las dosis empleadas, de un millón de unidades diarias durante diez días, representan tan sólo 150.000 unidades por kilogramo de peso, es decir, menos de lo que en el conejo es necesario para evitar la aparición de lesiones. Queda así explicado el que en estos casos, aunque se produzca una mejoría inmediata, con negativización rápida de las pruebas serológicas, etc., la recidiva aparezca sistemáticamente a los pocos días. Futuros trabajos, empleando mayores dosis, etc., aclararán esta cuestión, cuya importancia práctica no es preciso resaltar.

## II) TOXICIDAD DE LA ESTREPTOMICINA.

A diferencia de lo que ocurre con la penicilina, con la cual las reacciones tóxicas, aunque existen<sup>61-62-63</sup>, son poco frecuentes, la estreptomicina (o al menos los preparados de ella que hasta ahora se vienen empleando) da lugar con cierta frecuencia a efectos tóxicos, que si en general carecen de trascendencia, en algunas ocasiones alcanzan considerable intensidad, habiéndose incluso comunicado algunos casos de muerte<sup>64-17</sup>, si bien éstas parecen más bien motivadas por las impurezas que acompañan a la droga que por la estreptomicina en sí.

La frecuencia con que estas reacciones se producen está indudablemente relacionada con la cuantía de las dosis usadas; así, si bien en los 1.000 tratamientos con estreptomicina recogidos por el National Research Council, la frecuencia total de fenómenos tóxicos es de un 20,5 por 100, analizando las dosis empleadas se encuentra que su número aumenta enormemente a partir de la de un gramo al día, llegando a presentarse en un 46 por 100 de los enfermos tratados con 3 gr. diarios y en un 60 por 100 de los que reciben 4 ó más gramos en las veinticuatro horas. Si tenemos en cuenta que, según hemos ido diciendo a lo largo de este trabajo, en la mayor parte de los procesos susceptibles de ser tratados con esta droga es preciso usar dosis más bien elevadas si se quiere obtener un buen efecto terapéutico, la primera impresión es que esta medicación va a ser extraordinariamente peligrosa o al menos muy molesta. Afortunadamente, las cosas no son así, ya que: 1) Estos resultados se refieren en gran parte a enfermos tratados con las primeras cantidades de estreptomicina, obtenidas cuando la técnica de purificación era tan inferior a la actual como la presente es, seguramente, comparada con la que se logrará dentro de algún tiempo. 2) Por lo demás, la mayor parte de las reacciones tóxicas carecen de importancia: dolor local, ligera cefalea, mialgias, etc., sin mayor trascendencia ni peligro.

Podemos dividir estos efectos tóxicos en dos grupos: fenómenos agudos y efectos tóxicos tardíos y permanentes. Tanto en un grupo como en otro, una parte de los síntomas se debe a las impurezas que se inyectan conjuntamente con la estreptomicina, y otra a acciones propias de la droga en sí.

**FENÓMENOS AGUDOS.**—Quizá el más constante de todos los accidentes tóxicos y seguramente el de menor importancia es el dolor en el sitio de la inyección, dolor que se acompaña generalmente de cierta induración, enrojecimiento y aumento de calor local, que prueban se trata de un proceso inflamatorio. La intensidad de estos fenómenos varía de unos a otros enfermos, guardando también relación, como es lógico, con la cantidad inyectada, profundidad de la inyección, pureza del preparado, etc. En general, no repre-

sentan sino una molestia, más o menos aguda, para el enfermo, y sólo en dos de los casos que conocemos adquirieron intensidad suficiente para obligar a continuar el tratamiento por vía intravenosa. Según dijimos al hablar de las técnicas de aplicación<sup>1</sup>, para evitar este accidente se ha recurrido a la asociación con la estreptomicina de una solución de clorhidrato de procaina, que está demostrado no inactiva la droga; aunque así se evita el dolor, en cambio, en algunos casos, aparecen hormigueos y parestesias en las piernas y región glútea (si, como es habitual, se inyecta en ésta), que sólo desaparecen cuando se suprime la procaina.

Para el tratamiento de estas inflamaciones locales se recomienda simplemente la aplicación de calor.

**Reacciones histaminoides.** — En algunos casos, a los diez a sesenta minutos de la inyección<sup>65</sup> se presentan fenómenos que recuerdan el efecto de la inyección de histamina, y que en realidad se deben a la presencia de ésta—o de sustancias histaminoides—en las impurezas que acompañan al antibiótico. En la actualidad, estos accidentes es muy raro que se presenten, puesto que todos los lotes de estreptomicina que se producen son sometidos a control por la Food and Drug Administration, que los rechaza si, inyectados a un gato en cantidad de 300 gammas por kilogramo de peso, producen una caída de la tensión arterial superior a la que causaría 0,1 gamma de histamina por kilogramo de peso. Por tanto, sólo en algunos sujetos hiper sensibles se ven ahora estos cuadros, consistentes en cefalea, enrojecimiento de la cara y en general de la piel, náusas y vómitos y caída de la tensión arterial, acompañados en algún caso, como en el de BISHOP y RASMUSSEN<sup>24</sup>, de disnea, dolor torácico y fuerte sudoración.

**Reacciones de sensibilización.** — En algunos enfermos la estreptomicina determina la aparición de reacciones cutáneas, unas veces de tipo urticarial, con o sin prurito, y otras en forma de dermatitis maculo-papulosa—e incluso hemorrágica—, que puede ser general o aparecer sólo en el sitio de la inyección (dermatitis por contacto, que también se ha observado en los individuos que preparan o envasan la droga). Estas erupciones, con frecuencia acompañadas de fiebre y de eosinofilia (que también pueden presentarse sin nada cutáneo), suelen iniciarse entre el tercer y el décimo día de tratamiento, aunque se han observado comienzos precoces y, por el contrario, ha habido enfermos que presentaron este proceso cuando ya se había abandonado el tratamiento. Su duración media es de uno o dos días, pudiendo prolongarse más de una semana, y en general indican la necesidad de suspender el tratamiento o, por lo menos, disminuir las dosis y vigilar atentamente el curso del proceso. Algunos autores afirman que, en ciertos casos, basta con cambiar de estreptomicina (usándola de otra procedencia) para que la reacción cutánea desaparezca.

Cuando en un enfermo se produce este tipo de fenómenos es muy frecuente que si es sometido a un segundo tratamiento reaparezca la erupción a la primera inyección de estreptomicina, siendo tanto más fácil que se produzca este fenómeno cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde el primer tratamiento.

NICHOLS y HERRELL han empleado el Benadryl en el tratamiento de estas dermatitis y urticarias, encontrando que ejerce buenos efectos y recomendando su uso en dosis de una cápsula de 50 mgr. tres veces al día.

En otras ocasiones el efecto tóxico se manifiesta por fiebre, acompañada de mialgias (en especial en región lumbar) y dolores articulares, con frecuencia localizados en las articulaciones temporomaxilares. Todo ello cede rápidamente al cesar el tratamiento.

*Alteraciones neurológicas.*—Las más frecuentes e importantes son las del VIII par, que se traducen por vértigo, tinnitus y sordera. En general el vértigo, en los casos en que aparece, suele iniciarse durante la primera semana de tratamiento, variando su duración entre un día y varias semanas, e incluso pasando a la cronicidad. BROWN y HINSHAW<sup>66</sup>, que han sido los que más han insistido sobre estas alteraciones del equilibrio, consideran que la lesión del VIII par no puede atribuirse a impurezas que acompañen a la estreptomicina, sino que se deben a la droga en sí. Han observado que si bien casi siempre la alteración desaparece espontáneamente, no es por borrarse las lesiones que la motivaron (puesto que sigue habiendo alteraciones en la exploración del aparato vestibular, especialmente en las pruebas térmicas), sino que se deben a una compensación por parte de la vista, sentido muscular y articular, etc. En contra de otros autores, que creen que la regresión se produce tan sólo si el tratamiento no se prolonga demasiado o si las dosis usadas no son demasiado elevadas, HINSHAW y FELDMAN afirman que la mejoría se produce igualmente si se continúa que si se suspende el tratamiento, por lo que no hay por qué interrumpir éste.

En algunos casos se ha producido sordera después de la aplicación de estreptomicina; pero por tratarse de enfermos de meningitis tuberculosa o de fiebre tifoidea, esta lesión se atribuye a la enfermedad y no al tratamiento. Finalmente no es infrecuente que se presente tinnitus, que suele iniciarse en los primeros días y puede durar sólo veinticuatro horas o prolongarse durante catorce o más días.

\*\*\*

Cuando la administración de estreptomicina se realiza por vía intravenosa (práctica rara vez seguida en la actualidad),<sup>67</sup> pueden producirse, además de los fenómenos tóxicos ya mencionados, algunos ligados a esta vía de administración. Si se toma la precaución de inyectar a ve-

locidad menor de 1 c. c. (conteniendo 50.000 unidades) por minuto, es raro que se presente ninguna alteración, o todo lo más el enfermo nota ligero vértigo y sensación de calor en la cara. Un enfermo de FINLAND<sup>61</sup> notaba durante la inyección sabor metálico en la boca, y presentaba después náuseas y vómitos. Pero en algunas ocasiones el cuadro tóxico es más intenso, produciéndose fuerte vértigo seguido de dificultad respiratoria y pérdida de la conciencia durante tres a cinco minutos, con aparición de contracturas de tipo clónico, en ocasiones unilaterales<sup>61-67</sup>.

La administración introrraquídea, aparte de poder producir efectos tóxicos generales análogos a los ya descritos (cosa que ocurre con muy poca frecuencia), determina un cierto grado de irritación meníngea, traducido por un cuadro de meningismo y una pleocitosis del l. c. r., que desaparece a las pocas horas de cesar el tratamiento. Esto es lo único que encuentran los numerosos autores cuyos trabajos venimos analizando, con la única excepción de los ingleses CAIRNS, DUTHIC y SMITH<sup>17</sup>, quienes, aparte de confirmar esta pleocitosis en dos casos de tumor intracraneal en los que inyectaron estreptomicina simplemente para ver si producía efectos tóxicos, encuentran resultados verdaderamente deplorables al utilizar esta vía, que hacen pensar que o la estreptomicina que emplearon estaba deficientemente preparada, o hubo algún error de técnica en su aplicación. En efecto, de 7 meningitis tratadas encuentran cuadros tóxicos en 5, de tal intensidad, que dos de los enfermos murieron a las pocas horas. En otros dos las reacciones fueron graves, pero no mortales, produciéndose acto seguido de la inyección. El quinto caso sólo presentó ligeras molestias. Atribuyen las reacciones precoces a un efecto irritativo sobre el cerebro, mientras que las tardías—y mortales—las creen debidas a una hipertensión intracraneal reacional que lleva a un cuadro comatoso con alteraciones respiratorias, circulatorias y térmicas, y, finalmente, a la muerte por fracaso cardiorrespiratorio.

La administración por vía bronquial no ha determinado efectos tóxicos en ninguno de los casos tratados. Al parecer, la estreptomicina administrada en nebulización no pasa en absoluto o pasa en cantidades despreciables, a la circulación general. Igual ocurre, según ANDERSON y JEWELL<sup>68</sup> y ZINTEL y colaboradores<sup>69</sup>, cuando se administra el medicamento por vía oral.

*LESIONES CRÓNICAS.* — Habiendo encontrado C. W. MUSHETT degeneración adiposa del parénquima hepático, y en menor grado, de los tubos renales de los animales de laboratorio sometidos a inyección reiterada de estreptomicina, la posibilidad de que en el hombre aparecieran también estas lesiones preocupó considerablemente a los primeros investigadores, llevando a algunos de ellos a realizar una serie de estudios en este sentido, puesto que la importancia del peligro era tanto mayor cuanto que se probó que la

degeneración aparecía lo mismo usando estreptomicina pura que usándola en bruto y, por tanto, su origen tenía que ser el medicamento y no sus impurezas.

HETTIG y ADCOCK<sup>65</sup> realizaron un detenido estudio en 9 enfermos, que recibieron dosis de estreptomicina que variaron entre 1,8 y 72,2 millones de unidades, administrados en el curso de dos a cincuenta y seis días, por diferentes vías. Antes de iniciar la terapéutica estudian en ellos la función hepática, la función renal y la fórmula hemática, repitiendo las pruebas durante y después del tratamiento. Las únicas alteraciones que encontraron fueron: en un caso, hematuria microscópica, que cedió en pocos días; en otro, ligera albuminuria y cilindros hialinos, que desaparecieron en setenta y dos horas, y en otro caso, leucopenia de 3.550 de sólo unos días de duración. Las pruebas funcionales hepáticas no se alteraron.

En dos sujetos muertos de meningitis tuberculosa después de haber recibido 7 y 15 millones de unidades, el examen microscópico del hígado y los riñones no demostró ninguna alteración que pudiera ponerse en relación con la estreptomicina. Por su parte HINSHAW, en 6 autopsias, sólo encuentra lesiones renales en un caso, que por haber sido intensamente tratado con sulfonamidas, no tiene nada de extraño que las presentara.

No hay, pues, hoy por hoy, prueba alguna de que la estreptomicina represente un peligro de lesión hepática ni renal, pese a lo observado en animales. Por lo demás, en éstos la lesión es reversible, desapareciendo al cesar el tratamiento.

• • •

Ya nos hemos referido a la posibilidad de que el vértigo y la sordera se prolonguen después del tratamiento. Igual ocurre con el tinitus. Y, finalmente, HINSHAW ha observado también un caso de diplopia permanente.

Vistos estos resultados, ¿qué juicio podremos formar de la utilidad clínica de la estreptomicina? Sin duda alguna, favorable. Usada precozmente, en dosis adecuadas y contra gérmenes sensibles a ella, sus efectos son en general buenos y a veces magníficos. Su acción tóxica es cierta, pero pocas veces tiene importancia, y a medida que se perfeccione la técnica de preparación irán siendo menos frecuentes los accidentes (que, salvo las alteraciones del VIII par y las reacciones de hipersensibilidad, se deben a las impurezas) que en el curso de su empleo se presentan. El mayor inconveniente del uso de la estreptomicina es la adquisición de resistencia por parte de los gérmenes, que hace fracasen tratamientos que sin ello conducirían a la curación. En conclusión, la estreptomicina, sin ser una panacea, es una firme realidad y una gran esperanza.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SEGOVIA, J. M. y PALACIOS, J. M.—Rev. Clin. Esp., 24, 313, 1947.
2. KEEFER, CH. S.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 31, 1946.
3. FELDMAN, W. H. y HINSHAW, H. C.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 19, 193, 1944.
4. FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. y MANN, F. C.—Amer. Rev. Tuberc., 52, 269, 1945.
5. FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. y MANN, F. C.—Amer. Rev. Tuberc., 52, 299, 1945.
6. YOUNMANS, G. P. y McCARTER, J. C.—Amer. Rev. Tuberc., 52, 432, 1945.
7. SMITH, M. I. y McCLOSKEY, W. T.—Pub. Health. Rep., 60, 1129, 1945.
8. HINSHAW, H. C., FELDMAN, W. H. y PFUNZER, K. H.—Ann. Int. Med., 22, 696, 1945.
9. HINSHAW, H. C., FELDMAN, W. H. y PFUNZER, K. H.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 778, 1946.
10. HINSHAW, H. C. y FELDMAN, W. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 20, 313, 1945.
11. HINSHAW, H. C. y FELDMAN, W. H.—Jour. of Pediat., 28, 269, 1946.
12. HINSHAW, H. C.—Comunicación al National Research Council, citada por éste en Jour. Am. Med. Ass., 132, 70, 1946.
13. COOKE, R. E., DURPHY, D. L. y BLAKE, F. G.—Yale J. Biol. and Med., 18, 221, 1946.
14. KRAFCHIK, L. L.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 275, 1946.
15. DE BAKBY, M. E.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 205, 1946.
16. REIMANN, H. A.—Arch. Int. Med., 76, 269, 1945.
17. CAIRNS, H., DUTHIE, E. S. y SMITH, H. V.—Lancet, 2, 153, 1946.
18. Citado por el National Research Council, Jour. Am. Med. Ass., 132, 70, 1946.
19. COOK, E. N., GREENE, L. F. y HINSHAW, H. C.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 21, 277, 1946.
20. FIGI, F. A., HINSHAW, H. C. y FELDMAN, W. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 21, 127, 1946.
21. HEILMAN, F. R.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 21, 83, 1945.
22. PERLMAN, E. y BULLOWA, J. G.—Arch. Int. Med., 67, 907, 1941.
23. JULIANELLE, L. A.—Ann. Int. Med., 15, 190, 1941.
24. BISHOP, C. A. y RASMUSSEN, L.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 821, 1946.
25. Committee on Chemotherapeutics and Other Agents of the National Research Council, Jour. Am. Med. Ass., 132, 4, 1946.
26. NICHOLS, D. R. y HERRELL, W. E.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 200, 1946.
27. DURANT, T. M., SOKALCHUK, A. J., NORRIS, C. M. y BROWN, C. L.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 194, 1946.
28. ELIAS, W. F. y DURSO, J.—Science, 101, 189, 1945.
29. HELMHOLZ, H. F.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 20, 37, 1945.
30. BONDI, A., OTTENBERG, D., DIETZ, C. y BROWN, C. L.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 634, 1946.
31. FINLAND, M., MURRAY, R., HARRIS, H. W., KILHAM, L. y MEADS, M.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 16, 1946.
32. ROSENOW, E. C. y BROWN, A. E.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 13, 89, 1938.
33. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y colaboradores.—Rev. Clin. Esp., 22, 3-6 a 67, 1946.
34. LIEBMAN, E. y FRIMBERG, CH. K.—Subacute Bacterial Endocarditis. Oxford Med. Publications, 1941.
35. WHITE, P. D.—Heart Diseases. McMillan C.º New York, 1941.
36. ARJONA, E. y ALÉS, J. M.—Rev. Clin. Esp., 22, 439, 1946.
37. LOWE, L., PLUMER, N., NIVEN, G. F. y SHERMAN, J. M.—Jour. Am. Med. Ass., 130, 2-7, 1946.
38. PRIEST, W. S. y MCGEE, CH. J.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 124, 1946.
39. HUNTER, T. H. y DUANE, R. B.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 203, 1946.
40. ALEXANDER, A. J.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 663, 1946.
41. STRONG, P. S. y EDWARDS, J. E.—Jour. Am. Med. Ass., 123, 210, 1945.
42. REIMANN, H. A., ELIAS, W. F. y PRICE, A. H.—Jour. Am. Med. Ass., 128, 175, 1945.
43. REIMANN, H. A., PRICE, A. H. y ELIAS, W. F.—Bull. New York Acad. Med., 21, 433, 1945.
44. LIVE, L., SPERLING, F. G. y STUBBS, E. L.—Am. Jour. Med. Sci., 211, 267, 1946.
45. HARRIS, H. J.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 1485, 1946.
46. SPINK, W. W. y HALL, W. H.—Med. Clin. North. Am., 29, 343, 1945.
47. HEILMAN, F. R.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 19, 553, 1944.
48. FOSHAY, L. y PASTERNAK, A. B.—Jour. Am. Med. Ass., 130, 393, 1946.
49. CALDERÓN HOWE, CORIELL, L. L., BOOKWALTER, H. L. y ELLINGSON, H. V.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 19, 1946.
50. COHEN, R. B. y LASSER, R.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 1126, 1946.
51. KURSBAN, N. J. y FOSHAY, L.—Jour. Am. Med. Ass., 131, 1493, 1946.
52. ABEL, O.—Miss. State Med. Ass. J., 43, 167, 1946.
53. GORDON, A. M.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 21, 1946.
54. FORGACS, J., KORNBLAY, G. B. y HENLEY, T. F.—J. Lab. and Clin. Med., 31, 514, 1946.
55. HAZEL—Cit. 26.

56. ZINTEL, H. A., FLIPPIN, H. F., NICHOLS, A. C., WILEY, M. M. y ROADS, J. E.—Am. J. Med. Sci., 210, 421, 1945.  
 57. HOWES, E. L.—Surg. Gynec. and Obst., 83, 1, 1946.  
 58. HEILMAN, F. R.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 20, 169, 1945.  
 59. DUNHAM, W. B. y RAKE, G.—Science, 103, 367, 1946.  
 60. HERRELL, W. E. y NICHOLS, D. R.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 20, 449, 1945.  
 61. BINKLEY, G. W. y BROCKMOLE, A. A.—Arch. Dermat. Syph., 50, 326, 1944.  
 62. KOLODNY, M. H. y DENHOFF, E.—Jour. Am. Med. Ass., 130, 108, 1946.  
 63. PUCHOL, J. R. e IRANZO, V.—Rev. Clin. Esp., 21, 238, 1946.  
 64. Editorial del Jour. Am. Med. Ass., 130, 939, 1946.  
 65. HETTING, R. A. y ADCOCK, J. D.—Science, 103, 345, 1945.  
 66. BROWN, H. A. y HINSHAW, H. C.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 21, 347, 1946.  
 67. BUCCS, C. W., MATTHEW, F. y PILLING, A.—J. Clin. Invest., 25, 94, 1946.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Bencedrina contra la intoxicación aguda por barbitúricos.**—El tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos ofrece bastantes dificultades en la práctica. No es infrecuente que se hipovalore inicialmente el cuadro del enfermo, que puede dar la impresión de estar simplemente dormido y se pierda un tiempo precioso para el resultado de la terapéutica. Entre las drogas propuestas para tratar la intoxicación barbitúrica figuran la efedrina, coramina, estricnina, brucina y picrotoxina. Los efectos de la picrotoxina son muy brillantes, pero a veces se precisan dosis elevadísimas, que pueden originar convulsiones, las cuales deben combatirse con la administración intravenosa de barbitúricos. FREIREICH y LANDSBERG (Jour. Am. Med. Ass., 131, 661, 1946) ha tratado con sulfato de bencedrina intravenoso a 14 intoxicados y ha obtenido la curación de 13; en el que falleció, la dosificación fué insuficiente. El preparado utilizado contenía en 1 c. c. 10 mgr. de sulfato de bencedrina. La dosis administrada no fué siempre la misma, pero lo más frecuente fué la inyección intravenosa, sin diluir, de 40 mgr. de bencedrina, seguidas por dosis de 20 mgr. cada treinta minutos. A partir de la primera inyección se eleva la tensión arterial y se produce una dilatación pupilar. En algún enfermo fué necesario inyectar hasta 400 mgr. de bencedrina, pero nunca se observaron accidentes serios. El tratamiento con bencedrina parece, pues, comparable al de la picrotoxina, pero menos peligroso; en la estadística de REIFENSTEIN y colaboradores, que trajeron 24 casos con picrotoxina, se produjeron 5 muertes, en tanto que en los 14 tratados con bencedrina por FREIREICH y LANDSBERG solamente murió uno.

**Pomada para los sabañones.**—Contra los sabañones se han propuesto multitud de remedios, tanto profilácticos como curativos. En tiempos recientes se ha elogiado mucho el tratamiento con fluoresceína, el cual no ofrece tampoco una seguridad absoluta de éxito. En una revisión de los medios paliativos empleados contra la citada afección cutánea, WINNER y COOPER-WILLIE

(Lancet, 2, 663, 1946) recomiendan como de gran resultado la siguiente fórmula:

Ácido fénico .....	1 gr.
Alcanfor .....	6 gr.
Bálsamo del Perú .....	2 gr.
Parafina blanda .....	25 gr.
Parafina dura .....	7,5 gr.
Lanolina anhidra, hasta .....	100 gr.

Las partes afectas se sumergen en agua muy caliente, se secan cuidadosamente y se tratan a continuación con la pomada descrita. Con ella se consigue la pronta cesación de las molestias y la curación rápida de las lesiones.

**Inyecciones de alcohol en la neurodermatitis circunscrita (liquen crónico simple).**—El tratamiento del liquen crónico simple, especialmente si está situado en lugares expuestos a traumatismos, roces, presiones, etc., no es muy satisfactorio, y los medios usuales (aplicaciones tópicas, radioterapia, mejoría del estado general, etc.) fracasan en un cierto número de casos. PELS y ELLIS (Arch. of Dermat. & Syphil., 54, 677, 1946) han tratado 45 pacientes con inyecciones de alcohol, y encuentran un 66 por 100 de enfermos curados, un 18 por 100 de mejorías y un 16 por 100 de fracasos. La técnica consiste en lo siguiente: Si las placas son mayores de 5 cm. de diámetro, al paciente se le inyecta previamente morfina o se realiza una anestesia general. La zona cutánea se divide en centímetros cuadrados. En cada uno de ellos se inyecta con una jeringa de tuberculina 0,1 a 0,2 c. c. (generalmente 0,12 c. c.) de alcohol al 95 por 100. La aguja se introduce verticalmente en la piel hasta un centímetro de profundidad, que es donde se practica la inyección. Al terminar, se aplican compresas calientes durante diez minutos y luego una pomada anodina. Poco después de las inyecciones cesa el picor y es reemplazado por una sensación de adormecimiento; en los días sucesivos la piel inyectada disminuye de espesor y adopta un aspecto completamente normal. Las inyecciones no deben aplicarse en regiones cutáneas muy próximas a un hueso.