

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

SULFAMIDAS, PENICILINA Y ESTREPTOMICINA EN CIRUGIA

R. FRANCO.

Clinica Médica Universitaria. Hospital Provincial.

Dos fueron siempre los obstáculos que se oponían al progreso de la Cirugía: La sensibilidad del enfermo, conservada en el acto quirúrgico, vencida con el empleo, cada vez más inocuo y perfecto, de los anestésicos; y en segundo término, el peligro a la infección, en gran parte resuelto con la Asepsia; ahora bien, en este segundo capítulo deben ser incluidos aquellos casos en los cuales la infección no es la complicación de la Cirugía, sino el motivo que origina el tratamiento quirúrgico y al tiempo, aquellos en los que a pesar de todas las precauciones la infección se presenta, bien como complicación directa y en el sitio de la operación, o bien localizada en otro órgano relacionado o no con el lugar intervenido, y cuya localización se ha favorecido por la anestesia, por el déficit de resistencia que supone la operación misma o por el estado general afectado por el proceso que obliga a la intervención. De todas formas se comprende que el cirujano encuentra el curso de su intervención amenazado por la acción de los agentes infectantes localmente y de modo general, y es aquí cuando el empleo de medidas antisépticas tiene su aplicación bien clara.

Por ello, podemos decir que en cirugía el empleo de los remedios que atacan o inhiben el crecimiento de los agentes bacterianos puede ser necesario en cuatro casos:

1.^o En el tratamiento de las infecciones clásicamente llamadas quirúrgicas, en las que en muchos casos van a constituir la terapéutica fundamental, a la que se va a unir un proceder quirúrgico, de interés mayor o menor, según los casos.

2.^o En el tratamiento de las infecciones locales directamente ocasionadas en el acto operatorio.

3.^o En el tratamiento de las infecciones que pueden aparecer en el curso postoperatorio, agravándolo, y que están en parte favorecidas por la anestesia, la hemorragia o el "shock" quirúrgico.

4.^o Como preventivo, en casos de operaciones largas y laboriosas o que supongan el peligro de una posible contaminación local o general.

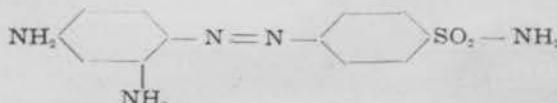
Ahora bien, los antiguos antisépticos tenían un papel bien menguado, y la existencia de cualquiera de los casos antedichos suponía un porvenir sombrío, o al menos peligroso, del enfermo intervenido; pero las conquistas de los modernos medicamentos quimioterápicos y antibióticos han venido a resolver en gran parte estos peligros, y el cirujano se encuentra con ellos armado frente a las contingencias que alteraban un curso postoperatorio, aun a pesar de una técnica cuidadosa y correcta.

Vamos, pues, a estudiar someramente estos tres remedios señalados en el programa y su uso en Cirugía:

SULFAMIDAS.—Descubiertas por DOMAGK en 1935, estudiando los colorantes sintéticos, representaron

uno de los descubrimientos fundamentales de la moderna terapéutica.

DOMAGK vió la acción antibacteriana de la sulfamida roja o sulfamido-crisoidina (Prontosil), cuya fórmula es:



formada, como se ve, por dos partes: una crisoidínica y otra sulfamídica, la que pronto se vió era la parte activa del compuesto, y la cual debe su actividad, como demostraron NITTI y TREFONÉL, a la posición *para*, en el grupo aromático o leucémico de los grupos $=\text{N}-$ y SO_2-NH_2 .

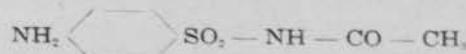


Tras ello se pasó al estudio de las sulfamidas blancas, las cuales, además, eran también activas "in vitro", cosa que no era, o muy poco, la sulfamida roja, y las cuales representaban únicamente el grupo activo de la sulfamido-crisoidina, que era el interesante; rápidamente se vió que, por lo pronto, se toleraban mejor.

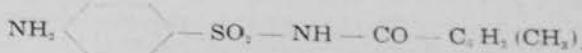
Vista la eficacia sorprendente de las sulfamidas, se tiende al descubrimiento de formas más activas aún y menos tóxicas, y se tropieza, en primer lugar, con las sulfonas, que pronto son abandonadas por su difícil eliminación, y a cuyo grupo pertenece el Promin, que se mostró activo contra el bacilo de Koch, y que se ha usado asociado en general a la estreptomicina.

Asimismo el ulirón y los demás compuestos análogos (Diseptales) resultaron más tóxicos y menos activos que la sulfamida, por lo que fueron abandonados pronto.

Se ensayaron después los compuestos acetilados de la para-amino-benzeno-sulfamida, y de ellos han quedado dos: el albucid o sulfo-ceta-amida:



y el Irgafen o dimetilbenzoil-sulfamida:



Todos eran pasos que iban a llevar a la meta del sulfatiazol.

Casi al mismo tiempo se sintetizaron las sulfamido-piridina y el sulfo-amido-tiazol (*Sulfopiridina* y *Sulfotiazol*), y poco después los derivados pirimidínicos, *Sulfodiazina* y *Sulfometazina*, que no son menos activas que las anteriores, pero persisten más en sangre, y además, la sulfodiazina representaba la ventaja de que pasa más fácilmente al I. c. r. que el sulfotiazol y la sulfopiridina.

No por ello se abandonó el estudio de estos com-

puestos, y así se llega a la *Sulfoguanidina* y a la *Sulfoptalidina*, compuestos menos activos que los anteriores, pero que por no absorberse apenas representan la posibilidad de una acción selectiva en el intestino.

A estos cuerpos hay que unir las sulfamidas solubles en medio neutro, como el *azol soluble* y el *marfanil*, de espléndida acción local.

Mucho se discutió al principio el modo de acción de las sulfamidas. Sin entrar en el curso de ello, hoy se sabe que las sulfamidas no atacan a las bacterias, sino que impiden su crecimiento; esto es actúan bacteriostáticamente; el modo de conseguirlo es el siguiente: las bacterias necesitan para su crecimiento la presencia del ácido para-amino-benzoico o vitamina H'; este cuerpo es extraordinariamente análogo a la para-amino-sulfa o anión de las sulfamídicas



Acido P. A. B.



para aminobenzosulfa

y de este modo las bacterias lo toman en lugar de aquél para su metabolismo, siempre que esté en mayor concentración que aquél; pero una vez tomado el desarrollo se interfiere y el germen no se reproduce y pierde su actividad infectiva.

Se llegó a esta conclusión al ver cómo la ingestión de ácido P. A. B. neutralizaba la acción de las sulfamidas, cosa que hacen también, aunque en menor escala, la peptona y la metionina.

Las sulfamidas se absorben por vía oral en el estómago y en el intestino delgado, no llegando al grueso, a excepción de las sulfoguanidina y sulfoptalidina, que se absorben muy escasamente; por el recto también se absorben, si bien más lentamente, por lo que se necesita aproximadamente el doble de dosis que "per os", para obtener igual concentración.

A las dos-cuatro horas de su ingestión se alcanza la concentración máxima en la sangre, absorbéndose antes el sulfatiazol que la sulfopiridina y sulfodiazina. La sulfoguanidina se absorbe sólo en un 25 por 100, y aún menos la sulfoptalidina. Absorbida pasa a la sangre, y difunde a igual proporción en todos los tejidos, a excepción del tejido adiposo y el óseo. En el l. c. r. difunde diferentemente, según el preparado, y así la sulfofenilamida penetra en un 90 por 100; la sulfopiridina en un 60 por 100; el sulfatiazol en un 30 por 100; la sulfometazina en un 50 por 100, y la sulfodiazina en un 60 por 100. El Prontosil rojo (sulfamidocrisoidina), el Albucid y Ulión no atraviesan la barrera meníngea. Pasan los compuestos sulfamídicos la placenta y llegan al feto y son eliminados por la leche a concentración análoga a la que se encuentran en sangre. En los tejidos sólo se aprovecha parte de la sulfamida ingerida o "sulfamida libre", pues el resto forma compuestos sobre el radical sulfamídico, inactivos en general, conjugación que se verifica en gran parte en el hígado. La eliminación se hace, en su mayor parte, por la orina, en la que salen tanto más fácilmente cuanto más solubles son; son menos solubles el sulfatiazol y la sulfopiridina, que tiende a cristalizar en el tubo renal, cosa que no hacen en medio alcalino y con diuresis abundantes, de ahí la conveniencia de dar, durante el tratamiento sulfamídico, abundante líquido alcalino. A las veinticuatro horas, en general, se han eliminado totalmente, especialmente el

sufatiazol, que es el que más rápidamente lo hace. La saliva y el sudor son emunctorios sin interés.

Las guanidina y ptalidin-sulfamidas se eliminan en su mayor parte por vía rectal.

Los compuestos sulfamídicos son activos ante los siguientes gérmenes:

Estreptococo hemolítico.

Meningococo.

Neumococo.

Gonococo.

Agentes de la gangrena gaseosa.

Brucella melitensis.

En medio alcalino inhiben el crecimiento del colibacilo, el proteus vulgaris, el aerobacter aerogenes y los pseudomonas.

La quimioterapia sulfamídica puede hacerse por vía oral, intramuscular, intravenosa, rectal o local. La primera es la de elección. La vía intrarraquídea es peligrosa.

Los accidentes de la sulfamidotterapia no llegan al 1 x 1.000; en general no son graves, a excepción de la agranulocitosis, por lo cual no deben unirse a ningún otro fármaco capaz de producirla (piramidón, barbitúricos, etc.); la sulfohemoglobinemia es menos rara, pero en general desaparece al cesar el tratamiento; es favorecida por los purgantes salinos de tipo sulfato, que por tanto no deben asociarse. Neuritis, polineuritis, miocarditis, nefrosis, litiasis, etc., etc. han sido citados, pero son excepcionales.

La sulfamidoresistencia, tan citada antes, no debe aparecer; es la consecuencia de dar dosis escasas, cosa que afortunadamente ocurre cada vez menos.

Debe darse unos 20 eg. del medicamento por kilo de peso, hasta el comienzo de la mejoría; los niños las toleran mejor que los adultos; ni el feto ni el lactante sufren por ellas, a no ser en tratamientos muy prolongados.

PENICILINA.—Fué FLEMING, del St. Mary's Hospital, de Londres, el que en 1928, trabajando en placas sembradas de estafilococos dorados, fijó la atención en que en una de ellas, contaminada por un hongo, las colonias desaparecían y se lisaban en las proximidades a la colonia del hongo; no fué un hecho casual, ya que el citado autor venía trabajando desde 1914 sobre las actividades bactericidas de diferentes células y agentes, y en 1922 descubrió la lisozima, antibacteriano intenso, que llamó la atención, un tiempo, de los investigadores.

De ese hongo, que el creyó el penicillium rubrum, pero que fué identificado por el micólogo americano THOM como penicillium notatum, se extrajeron caldos activos, que se usaron en el laboratorio inicialmente, y así prosperaron poco las cosas hasta 1935, en que REID demostró la actividad antibacteriana de los caldos de cultivo en gran número de agentes, y en 1940, la escuela de Oxford, dirigidos los trabajos por FLOREY, que desde 1929 venía interesándose por los antibióticos, publica en "The Lancet" los resultados de sus trabajos, en los que demuestran las propiedades bacteriostáticas "in vitro" y en animales de la penicilina, la que obtienen purificando los caldos de cultivo. En 1941 obtienen un preparado aún más puro, y dan a conocer la posibilidad de su empleo en la clínica, cosa que llevaron a cabo meses después, por vez primera, en un policía de Oxford que padecía una sepsis por el estafilococo dorado. Las dificultades que la guerra en Inglaterra imponía a los trabajos hicieron que FROLEY se trasladara a EE. UU., y en este país rápidamente se llegó a la obtención de la droga en

cantidad, y a su uso en la Mayo Clinic primero y en diversos centros después. Posteriormente se ha obtenido cristalizada, y así se ha servido sin tasa a todo el mundo. Su fórmula es $C_{14}H_{19}NO_6$.

No está aún del todo claro el modo de acción de la penicilina; HERREL, HOBBY y otros creen que la penicilina es capaz de bloquear diversos sistemas enzimáticos e impedir la utilización de sustancias necesarias para el crecimiento o multiplicación de las bacterias; de tal modo, su bacteriostasis sería por diferente camino que la que ejercen las sulfanilamidas.

Hoy se cree que la penicilina interviene captando los grupos SH necesarios para el crecimiento de las bacterias.

Por este u otro medio, la penicilina es activa frente a los siguientes agentes, según estudios "in vivo" e "in vitro":

- Streptococo hemolítico.
- Streptococo viridans.
- Stafilococo dorado.
- Stafilococo albo.
- Gonococo.
- Neumococo.
- Actinomices bovis.
- Bacillus authracis.
- Bacillus subtilis.
- Clostridium botulinicum.
- Clostridium tetani.
- Clostridium velchii.
- Clostridium septicum.
- Corynebacterium diphtheriae.
- Streptobacilo moniliforme.
- Spiroqueto Novy (f. recurrente amer.).
- Treponema pallidum.
- Leptospira icterohemorrágico.
- Psitacosis virus.
- Ornithosis virus.

Llama la atención su ineficacia, sin embargo, frente a las enfermedades producidas por algunos de ellos; pero si nos fijamos son sólo en aquellos en que la enfermedad no es producida por el agente, sino por su toxina, sobre la cual, naturalmente, la penicilina no tiene acción alguna (tétanos, botulismo, difteria).

La penicilina se absorbe y difunde fácilmente por el organismo, dada su gran solubilidad en casi todos los disolventes.

Los estudios de FLOREY pusieron de manifiesto que, a excepción de aquellos casos en los que se precisa un nivel muy alto y constante del fármaco en la sangre, la vía de elección es la intramuscular discontinua.

La vía oral, por la que la penicilina se absorbe, como han demostrado POWELL y JAMIESON, sin embargo, hasta ahora, no es útil, dadas las variaciones del nivel en sangre que se producen. Por vía rectal su absorción es nula.

La difusión es rápida, y, sin embargo, la penicilina no pasa al l. c. r., como han demostrado KEEPER, HERRELL y otros autores. En cambio sí lo hace a la saliva, al jugo gástrico, al peritoneo, a la placenta, difundiéndose en casi todos los tejidos, menos el tejido nervioso y el óseo.

A las tres horas de la inyección de 100.000 unidades intravenosas y 50.000 i. m., las cantidades halladas en los tejidos son muy pequeñas.

La eliminación se hace por el riñón; un 8 por 100 de la administrada lo hace en poco tiempo, y más lentamente hasta el 98 por 100. El resto sale por la bilis, y en cantidad despreciable por jugo pancreático y saliva.

La penicilina se usa en la práctica en forma de las sales sódica o cálcica, de actividad análoga.

Las vías de administración son: la vía local en casos de infecciones superficiales; la intramuscular y la intravenosa. Una correcta técnica debe basarse en la valoración del mínimo nivel eficaz frente al agente a tratar, y luego administración sobre dicha cantidad. Según la cantidad necesaria, se usa una u otra vía, y en forma discontinua o continua, por inyección constante de un gota a gota a dilución variable.

El método de administración retardado en un vehículo oleoso con cera de abejas cada vez es menos usado, ya que la absorción es muy variable; se prefieren hoy dosis muy elevadas y espaciadas para los casos en que se usaba la administración retardada, o bien el uso de la combinación penicilina procaina, que supone una absorción lenta y regular del fármaco.

Las vías intratorácica, intraarticular e intrabronquial han sido usadas en aquellos casos en que era preciso obtener una concentración local muy elevada.

La vía introrraquídea es de gran interés, ya que como dijimos la penicilina no pasa la barrera meníngea; 10.000 a 20.000 unidades Oxford intrarráquideas persisten durante más de veinte horas a concentración terapéutica, por lo cual el tratamiento penicilínico de la meningitis debe complementarse por esta vía, y con esta dosis diaria, hasta la caída del cuadro infeccioso.

En inhalaciones (aerosoles) se usa en casos en que se requiere una gran concentración local respiratoria, como por ejemplo, combinadamente, en el absceso pulmonar y en las bronquiectasias.

La penicilin-resistencia es, como en el caso de las sulfamidas, en general derivada del empleo de dosis pequeñas y prolongadas; en los casos de interés por su cronicidad (endocarditis lenta, sepsis subagudas, etc.), antes de correr este peligro debe determinarse la concentración necesaria del agente cultivado, y no comenzar la terapéutica hasta saber si se actúa con dosis suficientes.

ESTREPTOMICINA.—Fué descrita en enero de 1944 por SCHATTZ, BUGIE y WAKSMAN, los cuales la descubrieron en los cultivos del *Actinomyces griseus* (descrito por WAKSMAN veinticinco años antes) buscando entre los diversos actinomicetos, sustancias antibióticas activas, después del descubrimiento de la penicilina.

Se produce la estreptomicina al cultivarse dicho actinomiceto en caldo de cultivo ordinario (peptona de carne).

La estreptomicina es soluble en agua y soluciones ácidas diluidas, e insoluble en éter y cloroformo. Es termoestable y poco tóxica. Químicamente es una base orgánica.

Primeramente se probó su actividad frente a diversos gérmenes, comparándola con la estreptoticina; pero su verdadera importancia la adquirió cuando FELDMAN e HINSHAW, en mayo de 1944, demostraron su actividad frente al bacilo de Koch.

HEILMAN poco después demostró su actividad en la tularemia y más tarde sobre los agentes del grupo FRIEDLÄNDER.

Sin embargo, el interés fundamental de este antibiótico está dentro de la esfera de la terapéutica antituberculosa, en la que constituye un evidente medio coadyuvante del colapso, y en casos la base del tratamiento.

Se absorbe la estreptomicina rápidamente después de inyectada, llegando a la circulación gene-

ral, y quedando muy escasa cantidad en la sangre a las tres horas de la inyección intramuscular, como demostraron HEILMAN y HERRELL.

La estreptomicina se elimina por la orina en casi su totalidad y análogamente a la penicilina, no difunde al l. c. r. prácticamente, por lo cual hay que hacerla llegar directamente en los casos en que se necesita actuar sobre estructuras intradurales. Aunque se desconoce su modo de acción, parece que la estreptomicina actúa interfiriendo al ácido benzoico y además alguna otra reacción general en el caso de las mycobacterias.

FRIED y WINTERSTEINER obtuvieron en forma cristalizada, por vez primera, una sal de estreptomicina, cuya fórmula es $C_{14}H_{26}O_8N_4S_4Cr$.

Las vías usadas para la administración de la estreptomicina son la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrarráquidea y por inhalación.

Por vía oral, prácticamente la estreptomicina no alcanza la circulación general.

La estreptomicina es más tóxica que la penicilina. En especial la neuritis del octavo par dificulta con frecuencia los tratamientos con este antibiótico, que con frecuencia son, como sabemos, muy largos.

Anorexia, astenia, otras neuritis, náuseas, etcétera han sido citados también como síntomas tóxicos.

La estreptomicin-resistencia es uno de los enemigos de la terapéutica por este agente; aparece en casi todos los tratamientos pasadas las ocho-doce semanas de tratamiento, en especial si éste no es muy eficaz. Influye también aquí la administración de dosis escasas, y desde luego, hace ineficaz con frecuencia el uso de la estreptomicina en los recidivistas.

Aún estamos en plena fiebre de publicaciones sobre la eficacia de la estreptomicina en diferentes afecciones y en las diferentes formas de la tuberculosis humana. Los recientes descubrimientos de la aureomicina, tan activa frente al género Brucellae y sobre algunos virus, como por ejemplo, sobre el granuloma inguinal, y de la cloromicetina, eficaz frente al grupo Rickettsia y al Eberthella, han quitado interés a alguna de las aplicaciones de la estreptomicina, cuyo interés máximo, repetimos, se encuentra en el ataque a la tuberculosis.

* * *

Tras citar conceptos generales sobre la historia de los antibióticos, hemos de concretar su empleo y el de las sulfamidas en Cirugía.

Para ello seguiremos la pauta marcada al comienzo.

1.º *Como tratamiento fundamental en las clásicamente llamadas infecciones quirúrgicas.*—Consta-
tuye, desde luego, una adquisición de fundamental importancia. Una serie de afecciones de sombrío pronóstico han pasado al grupo de las curables por estos remedios.

Así, todas las afecciones de etiología cóccica, no localizadas, son eficazmente tratadas. Las fatales sepsis estafilocócicas y estreptocócicas, de evolución aguda, ceden teatralmente al tratamiento penicilínico. El carbunclo, en el que ya fueron eficaces las sulfonamidas, también cede al tratamiento pe-

nicilínico. La gangrena gaseosa ha perdido su fatal porvenir con el uso de los antibióticos. La actinomicosis cura, y la enfermedad de Nicolás y Favre remite teatralmente. Otros muchos ejemplos podían citarse, pero no para, con todo, aquí la eficacia de estos fármacos. En otros casos, junto al tratamiento quirúrgico clásico su uso es altamente beneficioso; por ejemplo, en la infección tetánica junto a la limpieza de la herida, junto al tratamiento clásico de antitoxina y anestesia, la penicilina sabemos que inhibe el crecimiento del *Cl. tetanii*. Así, en un absceso localizado junto a su apertura quirúrgica y vaciamiento, las sulfamidas y penicilina, y si es bacilar la estreptomicina, evitarán el desarrollo de posibles metástasis, mejorará el cuadro general y harán fracasar cualquier propagación de vecindad, por vía linfática por ejemplo.

En una osteomielitis, unida al tratamiento local, una terapéutica general con penicilina mejora el cuadro clínico, evita la sepsis posible estafilocócica y quita probabilidad a la recidiva.

Pero, además:

2.º El acto operatorio puede, en determinadas circunstancias, originar procesos infectivos locales que antes de la existencia de estos fármacos evolucionaban de modo sombrío. Desde la infección local de la pared abdominal a las metástasis posibles de la incisión de un forúnculo, hasta la apertura de un proceso enquistado, pueden ser aquí incluidas. Tras el paso gigantesco de SAMUEL WEIN hasta el uso de estos medicamentos los peligros quirúrgicos ajenos a la técnica y a la enfermedad que exige la intervención han quedado reducidos a cero.

3.º En muchos casos una infección ajena a la intervención, pero favorecida por ella, era el fin de un enfermo correctamente operado.

La neumonía y la bronconeumonía postanestésica, el absceso metastásico, por ejemplo, son muestras de esto; hoy en día una neumonía en un operado debe curarse casi siempre, mientras que antes era en muchos casos la causa de la muerte del enfermo.

Y por último:

4.º El operar en los casos peligrosos en lo que se ha venido llamando un "ambiente" del medicamento, mejora el pronóstico de muchas intervenciones.

No es igual hacer una amigdalectomía en un caso de foco activo, como se hacía antes, que si el enfermo es previamente y durante la operación tratado con penicilina. Ni tampoco lo es una plastia si antes el enfermo es o no tratado con estreptomicina en dosis suficiente; ni un absceso cerebral o de pulmón son igual de graves al ser intervenidos si una terapéutica penicilínica acompaña al acto quirúrgico.

Como se ve, pues, es amplio y eficaz el papel que en cirugía tienen todos estos medicamentos; pero además la aplicación local de los mismos en infecciones superficiales (erisipela, celulitis, forúnculos, ántrax, abscesos, etc.) o bien preventiva en pequeñas intervenciones; la posibilidad de hacerlos llegar a cavidades ceradas por procederes químicos, como a la pleura por ejemplo o a cavidades pulmonares o lesiones bronquiales, etc., amplían el campo de los mismos, haciéndolos de fundamental importancia en Patología Quirúrgica.