

Neomicina, un nuevo antibiótico activo contra bacterias resistentes a la estreptomina, incluyendo el microorganismo de la tuberculosis

por los

DRES. S. A. WAKSMAN Y H. A. LECHEVALIER

Desde el laboratorio de Waksman se comunicó hace cinco años el aislamiento de la estreptomina a partir de dos cepas de un actinomicete identificado como *streptomyces griseus*. Después siguieron las comunicaciones de que este antibiótico es sumamente eficaz contra el germen de la tuberculosis, de que es activo *in vivo* contra diversas bacterias patógenas y de que no es muy tóxico para los animales. Pronto se estableció la capacidad de la estreptomina para combatir la tuberculosis experimental. Menos de un año después de publicarse el aislamiento de la estreptomina se había demostrado su eficacia en ciertas formas de tuberculosis humana. Así, por primera vez en la historia de ésta se había encontrado una droga que podía utilizarse en su tratamiento por medio de agentes quimioterápicos y que señalaba la posibilidad de extirpar finalmente la "peste blanca" del hombre.

La estreptomina tiene, sin embargo, ciertas limitaciones importantes, siendo las principales: *a)* sus posibilidades neurotóxicas, y *b)* el desarrollo de resistencia entre los microorganismos infecciosos después de su administración prolongada. Experimentos recientes (Hinshaw y otros, "Amer. Rev. Tuber.", 1948, 58:525) parecen indicar que las reacciones tóxicas pueden ser evitadas, por lo menos en parte, mediante el uso de dihidroestreptomina. El problema del desarrollo de resistencia queda, pues, como la principal limitación de este antibiótico, especialmente en el tratamiento de la tuberculosis.

Se sugirió automáticamente la posibilidad de aislar o sintetizar nuevos compuestos que fueran eficaces contra las cepas de bacterias resistentes a la estreptomina. Diversos informes indicaron que ciertos compuestos sintéticos, tales como las sulfonas y el ácido paraaminosalicílico, y diversos antibióticos, tales como diferentes formas de estreptomina y aureomicina, podían, quizá, poseer tales propiedades. Aunque los resultados obtenidos hasta ahora en algunas de las investigaciones preliminares con esta sustancia son sumamente alentadores, parecen poco terminantes todavía. No sabemos aún si alguna de estas sustancias serviría para sustituir a la estreptomina, completa o parcialmente, o para complementarla en una escala que no sea muy limitada. Pueden no ser suficientemente activas contra las bacterias, o pueden ser tóxicas para los animales y el hombre, o pueden carecer de estabilidad, o tener algunas otras limitaciones.

En relación con los estudios sobre la producción de sustancias antibióticas por microorganismos, llevados a cabo en los laboratorios de los autores desde 1939, muchos miles de cultivos, en su mayoría actinomicetos pertenecientes al género *streptomyces*, fueron aislados de muestras de suelo, estiércol, turba y otros sustratos naturales, probándose su actividad contra diferentes bacterias; durante los últimos años se ha dado

especial importancia a la micobacterias. Se encontró que un gran número de los microorganismos así aislados poseían considerable actividad contra el *mycobacterium tuberculosis*. Desgraciadamente, sólo muy pocos de los antibióticos producidos por estos microorganismos demostraron ser agentes quimioterápicos utilizables, a causa de diversas limitaciones, algunas de las cuales acaban de ser mencionadas. Sin embargo, el hecho de que numerosas cepas y especies de *streptomyces* posean la capacidad de inhibir el desarrollo de micobacterias, e incluso de producir compuestos antituberculosos activos, y el hecho de que uno de éstos, la estreptomina, haya encontrado ya aplicación práctica como agente quimioterápico, ofrecían la esperanza de que tarde o temprano se encontraran otras sustancias que pudieran ser aún mejores. En la búsqueda de nuevos compuestos se prestó especial atención a aquellos que serían eficaces contra bacterias resistentes a la estreptomina, especialmente contra las cepas de *m. tuberculosis* resistentes a la estreptomina. En este trabajo se informa sobre el descubrimiento de un agente de este tipo, denominado *neomicina*.

El microorganismo productor de neomicina fué aislado del suelo. Está, en cierto modo, relacionado con un cultivo aislado del suelo, en 1915, por Waskman y Curtis y designado como *actinomyces fradii* (ahora reseñado en el manual de Bergey como *streptomyces fradiae*). Cuando el microorganismo nuevamente aislado se cultivó en diversos medios que contenían una fuente de nitrógeno (peptona, extracto de carne), un carbohidrato (glucosa) y sal (ClNa), se encontró que producía neomicina tanto en cultivos estacionarios como sumergidos. El antibiótico puede ser fácilmente extraído del medio de cultivo y concentrado por los métodos de adsorción y elución que han sido ideados para el aislamiento de la estreptomina y la estreptomina de sus respectivos medios de cultivo.

Se encontró que los preparados de neomicina poseían varias propiedades deseables que justificaban plenamente un estudio más detallado de este antibiótico: 1) actividad similar contra bacterias tanto sensibles como resistentes a la estreptomina; 2) considerable actividad (en algunos casos, mayor que la de la estreptomina) contra diversas formas de *m. tuberculosis* y otras micobacterias; 3) toxicidad limitada o nula para los animales; 4) actividad contra diversas bacterias *in vivo*, incluyendo microorganismos grampositivos y gramnegativos, y contra microorganismos tanto sensibles como resistentes a la estreptomina; 5) falta de resistencia contra la neomicina entre los microorganismos sensibles a ella o sólo desarrollo limitado de tal resistencia.

Cuando un cultivo de veinte horas de *e. coli*, en agar, fué suspendido en agua e inoculado en agar nutritivo que contenía 5 ó 25 de neomicina por miligramo, no se desarrollaron colonias de *e. coli* a partir de 22.000 millones de células, después de nueve días de incubación a 28° C. Concentraciones similares de estreptomina hubieran permitido generalmente el desarrollo de una docena o más de colonias bacterianas por placa. Cuando se extrajeron piezas de agar de las placas que contenían

neomicina y se inocularon en placas de agar estériles, sólo la placa de 5 /ml. dió cultivos de algunas de las piezas, pero la placa de 10 /ml. y la de 25 /ml. no dieron desarrollo en absoluto, señalando así las altas propiedades bactericidas de la neomicina. Cuando placas que contenían diferentes concentraciones de este antibiótico fueron inoculadas con cepas de *e. coli* sensible, resistente y dependiente de la estreptomina, las dos primeras resultaron igualmente sensibles a la neomicina, y la última no presentó ningún desarrollo en absoluto. Esto estableció aún más la diferencia en la naturaleza biológica y química de la neomicina y la estreptomina.

Durante períodos de tiempo considerables fueron incubados cultivos en caldo o agar que contenían neomicina suficiente para inhibir el desarrollo de diversas bacterias. No se produjo desarrollo bacteriano más allá de una cierta concentración inicial inhibidora, señalando así, por una parte, la estabilidad de la neomicina, en contraste con la aureomicina, y, por otra parte, la falta de desarrollo de resistencia entre las bacterias sensibles, en contraste con la estreptomina y especialmente con la griseína.

Como la neomicina no ha sido obtenida todavía en forma cristalina, es muy poco lo que puede decirse sobre su naturaleza química. Los resultados preliminares indican, sin embargo, que desde el punto de vista químico es claramente distinta de la estreptotricina y de la estreptomina. Anuncian los autores la publicación ulterior de estudios más detallados.—*E. Olivares*, (per "Science", vol. 109, pág. 305, 25 marzo 1949. [615.7].)

F. OESCH: *Proposiciones prácticas para combatir la caries*. "Schw. Med. Wochr.", núm. 47, 1942.

La caries es en gran parte la consecuencia de una alimentación inadecuada, donde el consumo elevado de azúcar desempeña un papel importante. El consumo de azúcar y la frecuencia de caries ofrecen en la mayoría de países curvas ascendentes análogas. El azúcar suplantó otros carbohidratos ricos en vitaminas, como pan integral, y produce por su falta de vitamina B₁ un trastorno de la desintegración del azúcar que sólo llega al grado de ácido láctico o ácido glucurónico, que actúan ambos sobre el esmalte dentario desventajosamente. Otra causa extraordinariamente importante de la caries dentaria se ha de buscar en la carencia vitamínica. La falta de vitamina D produce trastornos en la calcificación de los dientes y defectos del esmalte. En el déficit de A se producen trastornos del esmalte, en los animales adultos trastornos en la dentina y en los odontoblastos, en la falta continuada de A trastornos de la pulpa. Obran, además, perjudicialmente los trastornos de la secreción salival que aparecen por falta de vitamina A. La deficiencia de B actúa perjudicialmente mediante la perturbación en la desintegración del azúcar. La acción más intensa sobre la formación de los dientes la ejerce la vitamina C. Su carencia perjudica a todo el diente, pulpa, masa dentaria y esmalte, especialmente durante el crecimiento. Cuando la falta de vitamina C es total, se detiene la formación de esmalte y los ameloblastos degeneran irreparablemente. Como causas de la carie dentaria deben ser consideradas además el insuficiente aporte de minerales y en particular la carencia de fosfato cálcico durante el embarazo. (per "Act. Med.")