

UN NUEVO ANTIBIOTICO: LA ESTRECTOMICINA

por el

Prof. M. Armijo Valenzuela
y doña Carmen Ustasun, Ayudante.

LA medicación antiséptica es una de las que más adelantos ha experimentado en los últimos tiempos.

Hace próximamente un siglo que IGNACIO SEMMELWEIS, en la Clínica Ostétrica de Viena, y JOSÉ LISTER, en su Servicio hospitalario de Glasgow trataron de prevenir y combatir la *infección* por medio de antisépticos. A partir de tal intento y animados por el éxito alcanzado por estos precursores, se suceden los experimentos con nuevos agentes terapéuticos, pudiéndose citar, entre otros, a THIERCH, KOCH, MOLESCHOF, etc., que recomiendan la utilización del ácido salicílico, sublimado, yodoformo, etc.

Pero hasta PABLO EHRLICH no se encuentra el camino para alcanzar remedios que, respetando plenamente la integridad del organismo del paciente, sean capaces de destruir el agente parasitario.

De esta manera se abre paso la quimioterapia, tal como se concibe en Farmacología; pero si bien debemos a EHRLICH su iniciación, y el habernos proporcionado remedios de indudable valía distó mucho este investigador de llegar a comprender su verdadero mecanismo de acción.

Es preciso que GERARDO DOMACK descubriera el Prontosil para que ya, en plena era sulfanilamídica, se pasara de la búsqueda de una acción bactericida a la bacteriostática, es decir, que prescindiendo de la acción directa sobre la vitalidad del ger-

men, se tratara de lograr la inhibición de su desarrollo por interferencias de procesos metabólicos de vital interés, como demostraron palpablemente las experiencias de WOOD, FLEMING, LOCKWOOD, FILDES, etc.

Encontrándonos en tal situación cuando a consecuencia de los trabajos de ALEXANDER FLEMING, profesor de Bacteriología de la Universidad de Londres; FLOREY y colaboradores, se descubre la acción quimioterápica de la penicilina, que abre franco paso, dado el éxito alcanzado, al estudio de las sustancias derivadas de hongos y bacterias.

En este sentido podemos destacar los trabajos de COULHARD y colaboradores, sobre notatina; los de DUBOS, CATTANEO, SARR, DOHNE y colaboradores, sobre tirotricina y sus componentes: gramicidina y tirocilina; los de WAKSMAN y WOODDRUFF, sobre actinomicinas; los del Departamento de Microbiología de New-Jersey, sobre olavacina, fumigacina, micromonosporina, estreptorricina y estreptomicina, entre otros productos.

Seguidamente vamos a intentar dar una información sobre el estado actual e importancia terapéutica de la estreptomicina, apoyándonos fundamentalmente en los trabajos de SELMAN A. WAKSMAN y ALBERT SCHATZ, publicados en los últimos meses del año 1945 en las Secciones Científica y Práctica del *Journal of American Pharmaceutical Association*.

El origen de los experimentos que permitieron llegar a la estreptomicina fueron debidos al dato de observación, recogido por WAKSMAN y colaboradores (*Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, 49, 207, 1942) de que los cultivos de actinomicetos eran los de mayor actividad frente a los gérmenes Gram negativos y que la estreptomicina de ellos obtenida tenía, junto a su indudable poder bacteriostático, una marcada toxicidad.

El propio WAKSMAN y sus colaboradores SCHATZ y BUGIE (*Pro. soc. Ex. Biol. Med.*, 55, 66, 1944) comprobaron que el *Streptomices griseus* se podía obtener una sustancia de indudable acción antibacteriana, que por su origen fué llamada *estreptomicina*.

Para alcanzar un mayor rendimiento en estreptomicina de los cultivos del hongo fueron probados gran número de medios, pudiéndose llegar a la conclusión de que es ineludible la presencia

de una cierta cantidad de materia orgánica, aunque esto complique la ulterior purificación del antibiótico, pudiéndose admitir que todas las necesidades del *Streptomices* en carbono, nitrógeno, aminoácidos, sales, etc., quedan a cubierto con la siguiente composición:

Glucosa	10 grs.
Peptona	5 "
Extracto de carne	5 "
Cloruro sódico	5 "
Agua hasta	1.000 c. c.

pH = 6,5 — 7.

Alcanzándose el máximo crecimiento en dos días y la mayor actividad en un plazo ligeramente superior. El pH se eleva a medida que se intensifica el cultivo.

La estreptomicina se obtiene del medio de ecultivo, previa separación de la masa de crecimiento por filtrado y centrifugación, siendo preciso en el primer caso hacer una selección del material constituyente del filtro para evitar pérdidas. La estreptomicina se separa por absorción con carbón animal, que después de lavado se trata con solución ácidoalcohólica, que disuelve el producto activo.

La solución resultante, neutralizada y tratada por el éter que toma el alcohol, queda de un color variable del amarillo al rojo, pudiéndose llegar a la solidificación y hasta la cristalización, obteniéndose sales como picrasulfatos, etc.

CARTER, CLARK, DICKMAN, LOO, SKELL, STRONG (*Jour. of Biol. Chem.*, vol 16, núm. 1, septiembre de 1945, página 337), extraen la estreptomicina con que permite la ulterior precipitación del principio activo directamente con éter.

WAKSMAN presenta la estreptomicina como hidrosoluble (insoluble en éter, acetona y cloroformo) siendo como hemos señalado, fácilmente absorbida por el carbón animal en solución alcalina.

Funde con descomposición a 220-226 grados centígrados; el clorhidrato tiene una rotación específica de—84 grados, y su molécula carece de azufre y fósforo.

En medios Buffer muestra espectros de absorción a rayos ultravioleta, por debajo de 1300.

Es estable y no se destruye por los microorganismos.

Aunque no se conoce exactamente, parece tratarse de una base orgánica de fórmula empírica $(C_{10}H_{19}O_{7-8}N_3)_n$. CARTER, CLAR DICKMAN, LOO, SKELL, STRONG, señalan la presencia de un grupo guanidínico y un grupo hidróxilo. La presencia de un grupo carbóxico es dudosa, ya que la estreptomicina obtenida por precipitación con éter es neutra.

Se han ideado diferentes medios para comprobar la existencia de estreptomicina; pero para uso clínico y farmacológico es necesario recurrir a métodos cuantitativos, entre los que podemos citar, como principales, el agar dilución, el agar difusión, y el turbidimétrico.

En el método de dilución se emplean el *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* y *B. micoides*. Da resultados aproximados.

Se han podido obtener, por el uso de organismos testigos espectros bacteriostáticos y bacteriolíticos, característicos para este antibiótico, que permiten diferenciarlo de los demás, principalmente de la estreptomicina.

El método de difusión es más preciso; emplea el *S. aureus*, el *B. subtilis* y el organismo testigo. Se comparan los resultados del problema con los de un *standard*, y se recogen gráficamente.

Al principio una unidad de estreptomicina, o S. unidad, se definía como la cantidad de material que, presente en un miligramo de medio nutricio, inhibe el crecimiento de un cultivo de *E. coli*. Para uso clínico y farmacológico resulta muy pequeña, por lo que se utiliza una L. unidad, es decir, la cantidad de material que inhibe el crecimiento de un cultivo *E. coli* en un litro de medio nutricio, y la G. unidad, basada en la actividad del material cristalino. Para la base pura, una unidad G. es igual a 1.000 unidades L., igual a 1.000.000 de S. unidades. Desde que se utiliza estreptomicina cristalina pura hay un nuevo *standard*, del que un microgramo es igual a una unidad.

Se ha intentado comparar la eficacia de la estreptomicina con la de la penicilina; hay que tener en cuenta su diferente standardización, pues la unidad Oxford de penicilina se basa en la inhibición del *S. aureus*, Gram negativo, en 50 miligramos de medio; la unidad de estreptomicina se refiere a Gram positivos.

En pesos desecados, una unidad de estreptomicina a una γ mientras que una unidad Oxford de penicilina es igual a 0,6 γ .

La estreptomicina se puede ensayar como una solución de preparado concentrado de fosfato Buffer (pH, 7,9), o en caldo de cultivo por el método del disco de papel de plata. Se inocula la superficie de extensión de una placa de agar, con agar que contiene esporos de *B. subtilis* (pH, 7,9 $\pm$ 0,1). Se mantienen a 2-4 grados centígrados durante varios días. Se colocan discos de papel seco en el agar y se añaden 0,08 miligramos de solución de estreptomicina rápidamente (cinco segundos).

Después de quince horas a 30 grados centígrados o cuatro-seis horas a 37 grados centígrados, se miden las zonas de inhibición. Usando ocho discos por cada problema, hay un error de 8,5 por 100.

Para demostrar la presencia de otros antibióticos puede necesitarse la inactivación de la estreptomicina. Se consigue con la cisteína (no sólo por su grupo sulfhidrilo, sino por ella misma), que además no interfiere a la estreptomicina. También se consigue por el 2-aminoetanotiol y el ácido tioglicólico. Con la cisteína se puede ver hasta la proporción de dos antibióticos. Esta inactivación es irreversible, agitándola con pequeñas cantidades de solución de yodo en tetracloruro de carbono hasta que no se decolore.

* * *

La acción fundamental de la estreptomicina es su actividad bacteriostática, incluso bacteriolítica, según la concentración, frente a numerosos gérmenes Gram positivos y negativos.

Los datos que damos a continuación están tomados de una tabla publicada por SELMAN A. WAKSMAN y ALBERT SCHATZ (*J. Am. Phar. Ass.*, noviembre de 1945), en que se expresan los microgramos de estreptomicina por miligramo de medio de cultivo que se precisa para inhibir el crecimiento *in vitro* de los siguientes gérmenes:

<i>Bacillus anthracis</i>	0.375	(HEILMAN)
<i>Brucellas abortus</i>	0.5-3,75	(REIMANN y HEILMAN)
<i>Br. melitensis</i>	0.5	(SLAVIN)
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	8,0	(ROBINSON)

<i>Eberthella typhi</i>	1-0,37	(HEILMAN)
<i>Escherichia coli</i>	0,3-3,75	(HEILMAN)
<i>M. tuberculosis</i> (V. <i>hominis</i>)	0,15	(WAKSMAN)
<i>Neisseria gonorrhoeæ</i>	5,0	(HEILMAN)
<i>Proteus vulgaris</i>	0,4-3,0	(WAKSMAN)
<i>S. Enteritidis</i>	0,5	(ROBINSON)
<i>S. schottmulleri</i>	2,0	(ROBINSON)
<i>Shigella paradysenteriae</i>	0,25-3,75	(HEILMAN)
<i>Stafilococcus aureus</i>	0,5-16,0	(ROBINSON)
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	(GREY)
<i>Streptococcus Hemolyticus</i>	2-16	(ROBINSON)
<i>Streptococcus viridans</i>	16	(ROBINSON)
<i>Streptomyces albus</i>	0,4-1,25	(SCHATZ)

La acción bacteriostática de la estreptomicina *in vitro* es dificultada, y aun inhibida, por diferentes factores; de una parte un pH bajo, quizá debido a que la parte activa de la molécula sería neutralizada en medio ácido. El óptimo se obtiene a pH 9. Por otra parte, la presencia de glucosa puede disminuir notablemente el efecto de la estreptomicina; y acción parecida ejercen la cisteína, 2-aminoetanoetiol y ácido tioclicólico.

In vivo, la estreptomicina muestra igualmente sus propiedades bacteriostáticas, y así, JONES, METZGER, SCHATZ y WAKSMAN (*Science*, 100, 103, 1944) han comprobado la protección ejercida en el ratón frente al *S. schottmülleri*, *Ps. aeruginosa* y *Pr. vulgaris*. Y en los embriones de pollo, ha demostrado su eficacia frente al *Shigell gallinarum* y *Br. abortus*.

Se han registrado magníficos resultados en la tularemia experimental del ratón, lo que hace suponer su eficacia frente a las formas humanas.

En infecciones provocadas en animales de laboratorio por *D. pneumoniae* y *S. aureus*, se muestra la estreptomicina como muy activa.

Son particularmente interesantes los trabajos realizados por FELMAN, HINSHAW y MANN en la Clínica Mayo con la estreptomicina frente a la tuberculosis experimental en el cobaya (*Amer. Rev. Tub.*, octubre de 1945", consiguiéndose por este tratamiento reducir enormemente los índices de infección, quedando en muchos casos localizada al punto de inoculación, sin que pueda apreciarse el progresivo avance de las lesiones que se presentan en los animales controles no sometidos a la acción de la droga. Además, las lesiones son menos evidentes, y aun

muchas veces no se presentan, o las alteraciones son mínimas. Por otra parte, SMITH y McCLOSKEY (*Pub. Health. Rep.*, 60, 1.129, 1945) comparan los resultados obtenidos empleando estreptomicina con los proporcionados por el promín, y estudian la posibilidad de combinar ambos agentes quimioterápicos. En general, los efectos de la estreptomicina superan a los del promín y además si para obtener efectos beneficiosos se precisa de este último una mitad de la dosis máxima tolerada, de estreptomicina basta con la vigésima parte. Los resultados serían mucho mejores asociando ambos productos.

No obstante, y aunque con las debidas reservas, debemos admitir que este nuevo antibiótico vuelve a abrir esperanzas por lo que se refiere al tratamiento farmacológico de esta infección, que por su extensión y gravedad constituye una de las enfermedades de mayor importancia social.

* * *

Para hacer llegar este producto al organismo, han sido utilizadas todas las vías. Es indudable que la administración de dosis elevadas durante muchos días (ya que, como veremos luego, aunque se absorbe con facilidad y alcanza relativamente altos niveles en sangre, es rápidamente eliminada, lo que obliga a utilizar altas y repetidas dosis si queremos alcanzar una verdadera acción bacteriostática), como se precisa en los casos graves, se favorecería utilizando precisamente la vía más natural, esto es, la vía oral; pero ésta tiene en su contra su escasa absorción, pues, según manifiestan los trabajos realizados en las Universidades de Michigan y Pensilvania por ADCOCK y ZINTEL, respectivamente (cit. por WAKSMAN y SCHATZ), la estreptomicina administrada por esta vía llega en escasísima cantidad al suero sanguíneo.

Por vía parenteral (subcutánea, intramuscular e intravenosa) la absorción es mucho más elevada, si bien existen diferencias entre ellas, aunque en todos los casos se precisen dosis elevadas y repetidas, toda vez que si espaciamos las inyecciones, la rápida eliminación hace que la sangre pierda su poder bacteriostático. Por esta misma causa se ha llegado a recomendar

incluso la inyección continua, pero ésta tiene el inconveniente de que para evitar lesiones vasculares y prolongar la acción se precisan utilizar diluciones mucho mayores, que obliga a inyectar grandes volúmenes de líquido.

Todas estas vías elevan considerablemente el nivel de droga en sangre; con gran rapidez la intravenosa, y más lentamente la intramuscular y subcutánea. Se ha podido comprobar que la inyección intravenosa de 200 miligramos de estreptomicina da una concentración inmediata de, próximamente, 32 γ por miligramo, pero cae rápidamente, y a las doce horas ha descendido a 1 ó 2 γ . Por vía intramuscular la elevación es más lenta, alcanzándose el óptimo a las dos horas de la inyección, desapareciendo alrededor de las doce a dieciocho horas.

La estreptomicina alcanza el líquido cefalorraquídeo cuando se administra por vía parenteral, aunque sus concentraciones no suelen pasar de 1 ó 2 γ por miligramo, habiéndose ensayado la vía raquídea para obtener más altos niveles.

Se ha observado, igualmente, su aparición en líquido ascítico peritoneal y pleural, bilis, hígado, músculos y cerebro.

Se ha ensayado la nebulización en árbol traqueobronquial; pero en este caso la absorción es inferior a la vía oral, y, por tanto, sólo tiene interés como aplicación local.

Ni que decir tiene que, en cuanto a su administración, impera el criterio de que por tratarse de una sustancia bacteriostática fácilmente eliminable del organismo, debe huirse de las administraciones cortas, siendo preferible la constancia en el tratamiento para alcanzar rápidamente y conseguir mantener un nivel bacteriostático, el cual debe ser determinado repetidamente a lo largo de la cura con estreptomicina.

Si sólo interesa conocer su presencia en sangre, bilis, líquido cefalorraquídeo, etc., puede utilizarse el método de portaobjeto, similar al de la penicilina, sin más que sustituir el *B. megaterium* por *S. piogenus*. El método del agar difusión da mejores resultados, y especialmente si se emplea *S. aeruus* en vez de *B. subtilis*, ya que el suero normal produce zonas en este último. El medio debe tener un pH 7,5-8. Para titularla en sangre se emplea suero normal para la dilución, siendo suficiente

el agua destilada si se trata de heces o extracto tisulares. El *standard* se prepara con 1-2-4-8-16 de estreptomicina por un milímetro de suero normal. Después se procede comparativamente, como se indicó en los métodos de ensayo.

Como venimos repitiendo, la estreptomicina se elimina rápidamente y especialmente por el riñón. En efecto: los trabajos de ADCOCK y ZINTEL, principalmente, citados anteriormente, pusieron de manifiesto que próximamente a las dos horas de su administración parenteral se recupera en orina un 20 a 35 por 100, y a las doce horas este porcentaje se eleva hasta un 50 ó 70, siendo el promedio de eliminación diaria de 50 a 65 por 100.

Tras la eliminación oral, apenas se encuentra en la orina, elevándose enormemente su nivel en heces, lo que indica su persistencia y estabilidad en el intestino, que, como veremos, puede ser de gran utilidad clínica.

* * *

A continuación vamos a referir los resultados obtenidos con la estreptomicina en el tratamiento de los siguientes procesos morbosos:

a) *Infecciones banales*.—HOWES, de la Universidad de Columbia, estudiando el tratamiento de heridas infectadas con extractos de estos tejidos, observan que 100 γ por miligramo de estreptomicina no afectan al crecimiento de los bacilos; 200 γ , lo inhiben sólo moderadamente. Suturaó catorce días, empleando una mezcla de estreptomicina y 5 por 100 de marfanil, sin que se presentasen reacciones inflamatorias. HIRSHFELD sugiere que sería efectiva como antibiótica en Cirugía.

d) *Tularemia*.—Según FOSHAY, de la Universidad de Cincinnati el *P. tularensis* es uno de los organismos más sensibles *in vitro* a la estreptomicina; con pocas gammas, el efecto es mortal en unos segundos. No es sorprendente que la administración parenteral de dosis pequeñas de estreptomicina tenga buen efecto en la tularemia humana. Aunque la mortalidad de esta enfermedad es baja, la morbilidad es alta: en 500 ca-

sos no tratados, la duración media fué de 3,9 meses. Un paciente que empezó a recibir estreptomicina es el día octavo de su enfermedad, fué a su casa curado el día 27.

c) *Urinario*.—HELMHOLZ (*Proc. Staffe. Heet. Mayo Clin.*, 20, 357, 3 octubre de 1945) señala que los compuestos sulfonamídicos, contra muchas bacterias productoras de infecciones urinarias, son ineficaces contra el *Streptococcus faecalis* y *Ps. pseudomonas aeruginosas*, y experimentan *in vitro* con orina un paciente que había recibido 2.000.000 de unidades diarias estreptomicina durante semanas; encuentra que contiene 1.330 unidades por centímetro cúbico, y es estéril. La cantidad de droga que lleva por 0,5 c. c. de orina, diluída diez veces en 5 c.c. de agar, es suficiente para impedir el desarrollo de algunas colonias hechas en placas inmediatamente después de la inoculación de la orina. Del uso de 100 unidades de estreptomicina por centímetro cúbico de orina con inoculaciones de bacterias por 0,5 c. c., resulta una completa esterilización en veinticuatro horas. La orina mata las dos bacterias más resistentes, el *Streptococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosas*, una hora después de la inoculación. HELMHOLZ concluye que 100 unidades por centímetro cúbico de estreptomicina son suficientes para reducir rápidamente las bacterias causantes de las infecciones urinarias, y que 235 unidades, que es solamente una quinta parte de la concentración que puede obtenerse en la orina, son suficientes para esterilizar, aun con inoculaciones masivas. A concentraciones de 1.330 unidades por centímetro cúbico, las dos bacterias más resistentes mueren en una hora. En vista de estos resultados, HELMHOLZ cree que la estreptomicina es el antiséptico urinario más útil, habiendo sido ensayado en infecciones humanas resistentes a la penicilina, sulfamidas y seroterapia.

WAKSMAN y colaboradores muestran la fuerte acción bactericida de la estreptomicina frente a las bacterias Gram positivas y negativas, incluyendo las *Pseudomonas aeruginosas*. ELIAS y DURSO (citados por HELMHOLZ) observan que la estreptomicina dada por vía intramuscular o endovenosa, se elimina por la orina en altas concentraciones.

Según GREY, de la Universidad de Toronto, en el trata-

miento de las infecciones crónicas del aparato urinario la estreptomicina es eficaz para destruir bacterias Gram negativas, tales como *Pr. vulgaris*, *A. aerogenes*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* y *Eberthella sp.* Cuatro horas después del comienzo de la terapéutica por la estreptomicina (1 gramo diario dividido en ocho dosis, por vía intramuscular), los cultivos urinarios son negativos para el *Pr. vulgaris*, y después de ocho horas, para los organismos coliformes. En un caso la orina se hizo negativa para el *E. coli* dos horas después del tratamiento.

Aunque las infecciones del aparato urinario se curen, puede ocurrir la reinfección en tracto dañado, sirviendo el catéter como puerta de entrada de la nueva infección. Resultados similares se han obtenido por la U. S. Army. Medical Corps. en el tratamiento de las infecciones, antes resistentes, del aparato urinario.

d) *Klebsiella*.—En estas infecciones la estreptomicina ejerce una acción definitiva, según estudio de HERRELL, de la Clínica Mayo (cit. por HEILMAN, *Proc. Staff. Meetinsg. Mayo Clinica*, 20, 23, 39, 1945), en pacientes con infecciones de Friedlanler del tracto respiratorio.

e) *Tuberculosis*.—HINSHAW y FELIMAN (*Mayo Clinic. N. July*, 918, 22, 1945) comunican los resultados obtenidos en 34 enfermos tuberculosos tratados con estreptomicina durante un período de nueve meses. Parece ser que ejerce un cierto efecto, aunque limitado en algunos de los tipos más corrientes de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Sin embargo, aunque la reproducción de la *M. tuberculosis* parece ser inhibida temporalmente por el tratamiento, no se puede concluir que sea debido a una acción rápidamente bactericida, pues la naturaleza patológica de la enfermedad y las características clínicas son tales que son precisos tratamientos prolongados y estudio de muchos casos para obtener conclusiones definitivas. Afortunadamente, no se observa ningún efecto tóxico.

f) *Meningitis*.—Se han obtenido resultados limitados en el tratamiento de 12 casos, según MARGARET SMITH, de Sidenham, Hospital Baltimore (Birmingham); algunos pacientes recobran su salud, en la meningitis por influenza, con la admi-

nistración de estreptomicina a dosis suficientes. Se cree que el mejor tratamiento es la asociación de estreptomicina con la sulfadiazina o con la terapéutica del suero, o con ambos. La esterilización del líquido cefalorraquídeo se consigue en el caso de un niño de cuatro años, a las nueve horas, con inyecciones de 200 miligramos de estreptomicina cada dos horas durante cinco días. Se recomienda la administración intratecal, acompañada siempre de la intramuscular. No se han tratado casos de meningitis por *E.coli*, que, como se sabe, no responden a las sulfamidas, y son casi siempre mortales. En los pacientes de meningitis tuberculosas, la estreptomicina no es eficaz.

g) *Fiebre tifoidea*.—HOBERT, H. REIMANN, M. D. WILLIAN, F. ELIAS, PH. D. ALISON, H. PRICE (*J. A. M. A.*, 128, 19 de mayo de 1945, página 175) tuvieron la oportunidad de probar el efecto terapéutico de la estreptomicina en la fiebre tifoidea durante una epidemia local, que comenzó en diciembre de 1944. Se trataba de 60 casos, con ocho muertes, teniendo como origen una panadería. Por la pequeña cantidad de estreptomicina, se seleccionaron para el tratamiento cinco pacientes graves.

Las soluciones estériles para inyecciones intramusculares se preparan con agua destilada, conteniendo cada centímetro cúbico 50.000 unidades. Se inyectan en diferentes áreas intramuscularmente 2,5 c. c., con intervalos de tres horas, empleando 1.000.000 de unidades diarias en los pacientes primero y segundo; en el tercero se duplicó la dosis, y luego se cuadruplicó; las inyecciones de grandes cantidades son dolorosas, y requieren la adición de hidrocloreuro de percaína (1 c. c. al 1 por 100). El cuarto recibe la estreptomicina por vía endovenosa, y el quinto por vía oral. Se obtuvieron muestras de sangre antes del tratamiento; de hora en hora después de la primera dosis, durante tres horas; cada tres-seis horas, durante veinticuatro, y después cada doce-veinticuatro horas, en las que se mide la cantidad de estreptomicina. Se tomaron en el paciente segundo muestras de sangre, durante tres horas después de la última dosis, para determinar la rapidez de su desaparición en sangre. La estreptomicina eliminada por la orina, se mide diariamente. En el paciente cuarto se calcula la estreptomicina en heces,

y en el quinto además de esto, se estudia su efecto sobre la flora microbiana.

Se puede decir que la fiebre tifoidea de cada paciente es del mismo cultivo, pues todos fueron, aparentemente, infectados en el mismo sitio. Los bacilos obtenidos de la sangre y heces de los pacientes primero, segundo y tercero, y de las heces del cuarto y quinto, mueren con 6 unidades cuando las suspensiones *standard* de 1.000 bacilos por centímetro cúbico se incuban a 37 grados centígrados durante cuarenta y ocho horas en el tubo testigo. Un cultivo de laboratorio de *E. tифosa* es más sensible a la estreptomycinina (el crecimiento lo inhibe una unidad).

Se ha intentado averiguar porqué en el caso segundo no hay mejoría y los bacilos están aún presentes en sangre que contiene 10-30 unidades de estreptomycinina por centímetro cúbico, es decir, dos veces la dosis bactericida necesaria (6 unidades) en el tubo testigo. Se estudia la sensibilidad a la estreptomycinina del bacilo antes y después de nueve días de tratamiento, viéndose que en ambos casos mueren con 6 unidades. Por tanto, podemos decir que el tratamiento con estreptomycinina no aumenta la resistencia de los gérmenes.

Se hacen pruebas para ver si el 10 por 100 por suero humano normal en caldo inhibe el efecto bacteriostático de la estreptomycinina, como ocurre con la penicilina; en este medio, 2 unidades producen la inhibición. Pues bien: es probable que otros factores inhibitorios puedan actuar en el cuerpo humano.

Los autores citados comprueban que la inyección intramuscular e intravenosa en los casos primero, segundo y tercero produce un nivel de estreptomycinina en sangre suficiente para inhibir teóricamente el crecimiento de bacilos tíficos, pero no para esterilizar la sangre en enfermo segundo, apreciándose indicios (2-3 unidades por centímetro cúbico) en el líquido cefalorraquídeo de un paciente al que se le administró 1.000.000 de unidades diarias.

La inyección intravenosa de grandes cantidades en el caso cuarto produjo rápidamente su aparición en sangre y la eliminación del 60 por 100 de la dosis diaria en orina (19-30 uni-

dades por centímetro cúbico de suero y 401.000 unidades en orina); la cantidad en sangre era doble de la necesaria para matar en el tubo testigo los bacilos tíficos, y en la orina, cien veces más. Estas cantidades son las mismas que las obtenidas durante la terapéutica intramuscular en los casos segundo y tercero, en la intravenosa en el caso cuarto. En las heces aparecen 105-130 unidades por gramo, dejando estériles las heces de bacilos tíficos, que vuelven a aparecer después de tres días de suspendida la terapéutica cuando aun hay 40 unidades por gramo.

La administración oral, en el caso quinto, produce la eliminación de casi toda la estreptomicina por las heces, con desaparición de bacilos tíficos, disminución de *E. coli* y de olor. Con dosis de 1.000.000 unidades (4.000 unidades por gramo) aparecen en las heces. Suspendida la terapéutica oral, sólo se aprecian indicios; a los cuatro días reaparecen los bacilos tíficos y aumentan el *E. coli*. Se encuentran indicios en la sangre después de la administración de 1.000.000 a 4.000.000 de unidades, eliminándose sólo por la orina 0,8-1,2 por 100 de la dosis diaria. A este respecto, los compuestos de estreptomicina difieren de los de la penicilina, que dados oralmente a dosis adecuadas pueden aparecer en sangre y orina.

En el caso primero la curación gradual coincide con el período de tratamiento, sin que se pueda afirmar que la mejoría sea debida a la estreptomicina. El fallo de la terapéutica en el caso segundo, en el que persiste la bacteriemia, se puede explicar como dosificación inadecuada o por la presencia de sustancias que inhiben el efecto de la droga. En los casos tercero y cuarto, el brusco fin de la fiebre puede ser atribuido a la acción de la estreptomicina. En el caso quinto no se observa efecto clínico favorable, pero esteriliza las heces de bacilos Gram negativos.

Estos datos sugieren que con los preparados de estreptomicina actuales se necesitan de 1.000.000 a 4.000.000 de unidades diarias para obtener las dosis mínimas bactericidas (6 unidades por centímetro cúbico) en sangre y orina, para el tratamiento de la infección general o de aparato urinario

de la *E. typhosa*. Resulta conveniente en el tratamiento de la tifoidea administrar estreptomicina parenteral y oralmente; de esta última forma no solamente durante la enfermedad, sino en el período de convalecencia, para evitar los portadores de gérmenes. La administración de estreptomicina puede ser útil, como profiláctico, en ciertas circunstancias.

Es indudable que no se puede juzgar la acción terapéutica de la estreptomicina en la tifoidea por los resultados en estos cinco casos graves, pero la presencia de estreptomicina en sangre, orina y heces en cantidad suficiente para matar los bacilos tíficos en tubo testigo y la mejoría obtenida durante la terapéutica por la estreptomicina de tres pacientes escogidos por la gravedad de su infección, sugieren que esta sustancia contribuya a la curación.

h) *Salmonellas*.—FLIPPIN, de la Universidad de Pensilvania, observa que las infecciones de *Salmonella* y *E. coli* remiten prontamente a un tratamiento con estreptomicina. Un paciente con una colonia de 23.000.000 de *Salmonella* en las deposiciones, se esteriliza después de cuatro días de terapéutica oral con estreptomicina. El número de *E. coli* se reduce, simultáneamente, a 1.000, el *F. faecalis* desaparece y el *Clostridia* se reduce de 75.000 a 8.000.

EFFECTOS TÓXICOS.—En cuanto a la toxicidad, puede admitirse que cuando el producto es suficientemente puro no ocasiona alteración alguna, y únicamente ROBINSON, SMITH y GAESSLE (*Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, 57, 226, 1944) han señalado la aparición de reacciones histamínicas, con particular repercusión sobre las funciones respiratorias, en ratones inyectados con estreptomicina.

Cuando la droga no está bien purificada, ha ocasionado en conejos hipotensiones acusadas, y MOLITOS y MUSHETT (citados por WAKSMAN y SCHATZ) han podido determinar en monos por la administración de grandes dosis de estreptomicina, degeneración grasa del hígado y riñón, si bien tales alteraciones son reversibles, siendo atribuídas en parte, a la pobreza proteínica del régimen alimenticio que se les impuso.

En el hombre no tiene otros efectos tóxicos que una breve subida de fiebre pocas horas después del comienzo de la inyección intravenosa, que puede ser causada por impurezas pirogenéticas. La gravedad de la enfermedad puede enmascararlos ligeramente. No hay exantema; los eritrocitos, leucocitos y presión sanguínea, no varían más que lo que puede esperarse en el curso de la infección que motiva su utilización. No hay anormalidades en orina y heces. (per *Farmctrp. Actal.* 234, 1946).

La farmacia en Rusia.—El año 1918 todas las farmacias, droguerías y laboratorios de Rusia fueron incautados por la nueva organización del Estado. La red de farmacias y puestos se ha extendido, pues de las 4.700 farmacias del año 1918 para todo el Imperio ruso hoy hay cerca de 10.000, y, además, 15.000 puestos farmacéuticos o botiquines. La implantación de esta gran cantidad de botiquines y, sobre todo, la adopción de fórmulas *standard* o tipo por los médicos rusos ha hecho desaparecer casi en su totalidad el papel de farmacéutico como tal en el ejercicio de su profesión en la farmacia.

Actualmente, los pseudo_mancebos de botica despachan la casi totalidad de las recetas, ya que éstas se confeccionan al por mayor y se guardan en las farmacias en grandes botellas o depósitos, de los cuales se saca interrumpidamente la cantidad que consta en la receta. Este tipo de prescripciones *standard*, y que ha sido adoptado oficialmente, es, a nuestro juicio una de las causas de la decadencia científica de la Farmacia en Rusia.

El específico es una cosa desconocida en Rusia, pues el Estado no permite más monopolio ni explotación que la suya. La industria farmacéutica no existe como industria particular.

Toda clase de anticoncepcionales y abortivos es de venta libre en Rusia, e incluso en muchas farmacias se dan instrucciones de propaganda para su uso y empleo.—R. GONZALEZ. (Sacro. de "El Mo. d. l. Far.")