

LOS BACTERIOSTATICOS ANTITUBERCULOSOS Y SU EMPLEO COMBINADO

Dres. M. GONZALEZ-RIBAS y J. MARTINEZ SARDA

Las características especiales de la tuberculosis pulmonar, cuya mayor frecuencia evolutiva es hacia la cronicidad, dominan completamente los planes terapéuticos a emplear en su tratamiento. Antes y ahora, al no existir la substancia que impregne completamente las lesiones productivas esterelizándolas de bacilos, el tratamiento de la tuberculosis sigue basándose en la modificación del terreno, el tratamiento de la lesión local y la reducción posible del brote agudo hiperérgico, con sus consecuencias o complicaciones locales y generales.

Con este concepto, ya orientamos la indicación de los medicamentos bacteriostáticos que, por su acción sobre el germen, solamente fácil en las lesiones exudativas, queda concretada en este tipo de procesos y descartada en las lesiones crónicas, a las que sólo pueden influenciar de una manera indirecta. Al inhibir las manifestaciones tóxicas generales del brote, más o menos extenso, indirectamente influenciarán el estado general del paciente, facilitando la recuperación o la modificación del

terreno orgánico. La lesión localizada que queda después de la remisión del brote agudo, ya no suele obedecer a los bacteriostáticos, y, por lo tanto, sin contar con ellos, será sometida a las técnicas colapsoterápicas, cuyas indicaciones, según el tipo de lesión, son bien precisas.

Hasta la época actual, que podríamos llamar la era de los bacteriostáticos, no se contaba con ningún medicamento cuya acción antibacilar directa fuera compatible con la integridad orgánica y funcional del individuo. Ha sido ahora en que, una tras otra, han ido descubriéndose las *substancias bacteriostáticas*, que, por su distinto origen, se han dividido en *antibióticas* y *quimioterápicas* o de síntesis.

* * *

Vamos a citar los bacteriostáticos ensayados hasta la fecha, con algunas características interesantes, particularmente el fenómeno de la resistencia, para exponer luego los tratamientos asociados más empleados por su eficacia.

Antibióticos

Estreptomycin (WAKSMAN). — Ultimamente ha sido aconsejada la administración intermitente de un gramo cada 3 días, con lo que se logra un considerable retraso en la aparición de las reacciones tóxicas, de la resistencia del germen y un mayor índice de viraje del esputo que con la administración de un gramo diario.

Ha sido recomendada la vía pleural para la administración en los casos de neumotórax, aprovechando el remanso que se produce en la circulación sanguínea y linfática pulmonar, como vector para el tratamiento de lesiones parenquimatosas. En los empiemas tuberculosos se aconseja la dihidroestreptomycin asociada al Celugel (sol. al 1 % de celulosa-carboximetilo de sodio), previa alcalinización con fosfato bibásico de sodio.

Con el tiempo que se vienen practicando tratamientos con estreptomycin, se ha observado que, después de los magníficos resultados logrados en la fase de brote, han sido registradas recidivas en todas las formas de tuberculosis, sin que ello quite valor a este antibiótico. Parece ser, pues, que es capaz de actuar profundamente sobre las siembras y, en cambio, no impide la formación de otras disminuciones a partir del foco primario residual. Con más precisión, se citan estadísticas comparativas en que el nuevo brote apareció an-

tes de los 6 meses en un 50 % de casos tratados, mientras que en los no medicados sólo se presentó en un 28 %. Todos estos hechos nos conducen a buscar los procedimientos que eviten la aparición de resistencia y que faciliten una mayor duración del tratamiento.

Resistencia. — No solamente ha podido registrarse, mediante cultivos en medios conteniendo estreptomycin, que las formas resistentes constitúan un hecho real, sino que ya han aparecido casos con formas clínicas agudas producidas por contagio, formas clínicas de reinfección exógena, con gérmenes estreptomycin-resistentes, en personas en frecuente contacto con bacilíferos, que sólo han obedecido a un tratamiento con P. A. S., a dosis diaria de 30 gramos o más por vía endovenosa. De los estudios experimentales citados por varios autores, se deduce que la máxima frecuencia de aparición de la resistencia se produce a partir de los 35 gramos administrados a gramo diario.

Dependencia. — Ha sido registrada otra característica en la relación entre el germen y la estreptomycin, como un paso más de la estreptomycin-resistencia, en que no ya solamente los gérmenes se hacen insensibles a la acción del antibiótico, sino que, además, hacen de éste un factor que favorece al agente bacteriano, viendo que

las lesiones se agravan con el tratamiento y observando *in vitro* que los gérmenes procedentes de estas lesiones crecen aceleradamente al añadir estreptomycin al medio de cultivo. Este hecho nos hace reflexionar sobre la obligación de un control bacteriológico de los tratamientos, no llevándolos nunca de una manera ciega.

En esta característica de dependencia se llega a distinguir: la forma estricta o estreptomycin-exigencia, de la forma relativa o estreptomycinofilia, siendo indispensable para el crecimiento, en la primera, y favoreciéndolo, pero no de una manera indispensable, en la segunda, existiendo solamente una diferencia manifiesta en el grado de desarrollo. A tal punto ha llegado la estreptomycin-dependencia, que después de múltiples resiembras en medio estreptomycinado, se ha logrado una cepa no patógena, tanto si el animal había sido tratado como si no con la estreptomycin.

Viomycin (YOUMANS, STEENKEN y KARLSON). — Substancia extraída del *Streptomyces floridiae* y del *punicus*, con acción antibiótica clara, pero con manifestaciones tóxicas renales y nerviosas que no han permitido su empleo en el hombre. También da lugar a resistencia por parte del germen.

Neomycin, Terramicin, Diplomycin. — Estas tres substancias han

sido ensayadas *in vitro* e *in vivo*, pero sus resultados han sido tan exiguos que no han permitido la aplicación práctica.

Quimioterápicos

Los primeros quimioterápicos que se ensayaron fueron las sulfonamidas y los compuestos sulfonados, como el Promin, Diazona, Promizol, la Sulfetrona y otras sulfonas, no llegando ninguna de ellas a ser empleada en clínica con eficacia.

P. A. S. (BERNHEIM, LEHMANN). Pasada la primera fase de su empleo con resultados eficientes, ha sido recomendada su administración en inyección intracavitaria, por vía rectal, y en inyección endovenosa o perfusión; también ha sido ensayada la vía subcutánea en asociación con hialuronidasa.

Resistencia. — Según las últimas publicaciones, la resistencia al P. A. S. aparece tan a menudo y tan rápidamente como la resistencia a la estreptomycin, siendo irreversible mientras dure el tratamiento y retrasándose cuando se emplea asociado.

TB-I (DOMAGK). — A pesar de su mayor toxicidad, el TB-I se ha venido empleando, quizás más por su carácter económico que por la experiencia favorable lograda. En su empleo se ha ido imponiendo la

vía parenteral y la acción tópica local.

Resistencia. — Ha sido demostrada la resistencia, pero no con la precocidad con que se presenta frente a la estreptomycinina y al P. A. S.

Hidracida iso-nicotínica (D O - MAGK). — No hacemos referencia a los conocimientos actuales de esta substancia, pues ello será motivo de una comunicación dentro de 15 días, pero sí daremos una impresión de conjunto, para que no pase por alto que el único hecho que no ha sido logrado por ningún otro medicamento, es la mayor frecuencia y rapidez en la negativización de la baciloscopia del esputo, mejor dicho, de las formas ziehl-positivas del germen de la tuberculosis.

La mejoría de estado general, el descenso rápido de la temperatura en las formas hipertóxicas, la mejoría de los síntomas respiratorios, el cierre rápido de úlceras en algunos casos y la regresión relativamente rápida de los procesos infiltrativos, también han sido observados con los bacteriostáticos más usados hasta la fecha, quizás en una forma no tan aparatosa, como también sin ellos, aunque con menos frecuencia, con las curas higiénico-dietéticas exclusivamente. Lo que acabamos de decir se refiere solamente a los procedimientos médicos básicos, higiénicos

y farmacológicos. De poco servirían estos últimos, fuera del brote, en el curso evolutivo-progresivo de la enfermedad, si no contamos con las técnicas colapsoterápicas, desde el neumotórax a la toracoplastia, y la exéresis, que, éstas sí, son los verdaderos valedores con que cuenta hoy en día la fisiología, para interceptar y, con gran frecuencia, detener definitivamente, la marcha de la tuberculosis, logrando una curación clínica de la mayoría de los casos, que habían pasado, de mucho, de las primeras fases del proceso.

El hecho de que la inoculación al cobayo de esputos negativizados, durante un mes, haya dado, en un grupo de casos practicados, una siembra tuberculosa nos demuestra que, al principio, lo que se produce es la desaparición de las formas ziehl-positivas del germen tuberculoso, quedando las formas no ácido-resistentes, las formas jóvenes, formas llamadas azules, etc., capaces de reproducir la enfermedad y que, en realidad, constituyen un *falso viraje del esputo*, en cuyo caso puede producirse el hecho de la resistencia, a pesar de la no existencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes en la expectoración.

Resistencia. — Son ya varios los autores que han expuesto sus estudios sobre la resistencia *in vitro* e *in vivo* a la hidracida, manifestada también clínicamente con la

aparición de nuevos brotes en el curso del tratamiento. Existe también la posibilidad, por lo que se observa en ciertos casos, de que la resistencia pueda presentarse desde el principio del tratamiento. En general, aparece entre las 7 y las 10 semanas, como, casi de una manera sistemática, ha sido comprobado por varios autores mediante el lamino-cultivo.

Marsilid, Aldinamida. — No tóxica, pero con aparición rápida de la resistencia. *Amiotiozona. FSR-3*, etc.

Hidrazida del ácido-cianacético. Al parecer su acción no ha aventajado a ninguno de los bacteriostáticos que le han precedido, y la experiencia clínica es aun reducida para emitir un concepto definitivo.

Tratamientos combinados

Con el fin de prolongar el margen de acción de los medicamentos bacteriostáticos, se ensayó su empleo combinado para obtener una potencialización que lograra los máximos efectos, en su acción conjunta, con el mínimo de dosis empleada. Así, se ha logrado que ciertas combinaciones no sólo han reforzado la acción, sino que, además, han permitido un *tratamiento prolongado sin trastornos tóxicos* y, además, han *retardado o impedido la aparición del fenómeno de la resistencia* del germen.

Han sido ensayadas las asociaciones entre bacteriostáticos anti-tuberculosos y entre éstos y anti-bióticos no antituberculosos.

Esta acción se produce por una parte sobre el bacilo, y por otra puede también influir sobre la flora de asociación. O sea que podemos efectuar una acción directa y otra indirecta.

Entre los primeros ha sido la estreptomycinina principalmente la que ha llevado la iniciativa de asociación, habiéndose realizado con todos los demás bacteriostáticos, siendo con el P. A. S., con las sulfonas y últimamente con la hidrazida las asociaciones más ensayadas. El P. A. S. también ha sido asociado, aunque con menos eficacia, con las sulfonas y con la hidrazida iso-nicotínica.

Los resultados logrados, según se observa en la práctica y según lo traducido en las publicaciones, pueden verse principalmente en la *prolongación y potencialización de la acción antibiótica*, por un lado, y en *obstaculizar la aparición de la resistencia*, por el otro.

Referente a *potencialización*, COLETSOS prueba como: la asociación estreptomycinina-P.A.S. logra una sinergia reforzada; la estreptomycinina-hidrazida, una asinergia o indiferencia, y el P.A.S. con la hidrazida, un efecto aditivo parcial. O sea, que en este caso la mejor asociación es la estreptomycinina-P.A.S.

En cuanto al *retraso de apari-*

ción de la resistencia, parece ser que las combinaciones con hidrazida no retrasan la resistencia al otro bacteriostático, sino que más bien son la estreptomycinina y el P.A.S. los que retrasan la resistencia a la hidrazida. Hasta el momento, la asociación que más retrasa la aparición de la resistencia es la estreptomycinina-P.A.S.

Otro hecho particular de las asociaciones bacteriostáticas, es que no se registra la aparición de cepas resistentes a los dos fármacos a la vez, sino que aparece para cada fármaco cuando se emplean uno después de otro; con el empleo de dos fármacos, aparece primero contra uno y tarda mucho en presentarse la del otro.

Otro hecho que se deduce de todo lo observado, es que las asociaciones deben emplearse principalmente en los procesos ulcerativos, en las lesiones abiertas, donde parece que se establece con más rapidez la resistencia.

También se concluye en la conveniencia de emplear siempre la hidrazida en combinación con estreptomycinina o con P.A.S. que, aun que según ciertos autores, no se

potencialicen, quedará retardada la aparición de la resistencia a la hidrazida que, como se sabe, se produce siempre de una manera muy precoz.

Con la asociación bacteriostática mejoran las posibilidades y, por lo tanto, el contingente de casos de efecto útil de la medicación. No obstante ello, siguen presentándose los casos en que esta acción no se produce, y en los cuales la evolución del proceso sigue por el derrotero acostumbrado de la enfermedad, con nuevos brotes que aunque aparezcan de una manera más retardada, no por ello deja de presentarse la evolución tísica.

Y finalmente diremos que, en cuanto a dosificación, la pauta más útil recomendada es la de administrar la estreptomycinina a dosis de 1 gramo cada tres días y el bacteriostático asociado, a la dosis óptima diaria en los días intermedios. Con esta pauta, y no con tandas largas, alternadas, de los distintos medicamentos, es como se ha logrado: *prolongar la tolerancia del organismo, mejorar la acción bacteriostática en lo posible y alejar la resistencia del germen.*