

# **ORIGINALES**

Facultad de Medicina de Barcelona  
Cátedra de Patología Médica A  
Prof. A. PEDRO PONS

## **LAS ASOCIACIONES ANTIBIOTICO-QUIMIOTERAPICAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS AGUDOS Y CRONICOS**

Dres. J. SURÓS y J. TORRAS-ROSELLÓ

### I

**E**L considerable desarrollo adquirido en la terapéutica antibiótica de las infecciones bacterianas, la prolijidad de substancias con acción bacteriostática o bactericida disponibles, la aparición, cada vez más frecuente, de cepas resistentes y la existencia de infecciones con un gran polimorfismo de gérmenes ha motivado que la investigación clínica, apoyada en el mejor conocimiento que en la actualidad se posee sobre el mecanismo íntimo de acción de los antibióticos y quimioterápicos, se dirija más que a emplear nuevos fármacos, a lograr un mejor aprovechamiento de los que ya han demostrado su efectividad repetidamente y sobre los que se posee una extensa experiencia, basándose fundamentalmente en los efectos sinérgicos y aditivos de sus asociaciones, pues de esta manera se incide sobre el germen desde diversos ángulos de sus sistemas fermentativos y enzimáticos.

La terapéutica antibiótica com-

binada ha sido objeto, en los últimos años, de numerosas investigaciones y ha proporcionado al médico un arma valiosa y segura para el tratamiento de muchos procesos infecciosos. Cabe señalar que el uso indiscriminado de antibióticos no es aconsejable por cuanto los trabajos experimentales iniciados por JAWETZ y GUNNISON (1951-1952) señalan un cierto antagonismo entre las drogas del grupo de la penicilina, estreptomocina, bacitracina y neomicina especialmente de efectos bactericidas (destrucción directa del microorganismo patógeno a cargo del antibiótico) y las del grupo de las tetraciclinas (clorotetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) y el cloramfenicol, fundamentalmente bacteriostáticas (el antibiótico se limita a interferir el crecimiento y reproducción de las bacterias patógenas perturbando su metabolismo, incumbiendo al macroorganismo parasitado el completar la destrucción final) y sólo bactericidas, a grandes dosis y frente a determinados gérmenes.

## II

La terapéutica antibiótica combinada para alcanzar una plena eficacia debe recurrir al empleo de drogas entre las que no exista resistencia cruzada ni interferencias negativas en sus mecanismos de acción y cuyos espectros sean amplios pero no idénticos, por lo que se complementan y potencializan. Según los ya citados trabajos de JAWETZ y GUNNISON, las drogas de acción bactericida (grupo de la penicilina) pueden actuar sinérgicamente entre ellas —penicilina y estreptomycin— o ser independientes una con respecto a la otra —penicilina y neomicina o bacitracina— mientras que los miembros del grupo de las tetraciclinas y el cloramfenicol suelen tener efectos sinérgicos cuando se emplean asociados. La combinación de un agente del grupo de la penicilina con otro perteneciente al grupo de los bacteriostáticos suele ser útil en algunos casos —estreptomycin + clorotetraciclina u oxitetraciclina o cloramfenicol en las brucelosis; estreptomycin o penicilina + cloramfenicol en la meningitis por bacilo de Pfeiffer, etc.— pero en otros puede dar como resultado una reducción de su eficacia si el microorganismo es altamente susceptible al primero de dichos agentes como por ejemplo, penicilina + cloramfenicol o clorotetraciclina en la meningitis meningocócica. No obstante, la clínica discrepando de los

estudios hechos *in vitro*, al tratar procesos polimicrobianos (peritonitis, bronquitis, abscesos del pulmón, sepsis mixtas, etc.), ha demostrado que casi siempre es imprescindible (previo estudio bacteriológico de cada caso), el reconocer la combinación de los antibióticos y quimioterápicos que el sentido clínico y la experiencia indiquen pueda ser más eficaz. El antagonismo es probable que sea más aparente que real y dependería mucho más de condiciones del terreno modificadas por la infección que de una interferencia real en la acción bacteriostática simultánea de los antibióticos asociados.

Los fines que se proponen en la terapéutica combinada a la que se recurre frente a las infecciones agudas y violentas, infecciones mixtas o resistentes a un solo antibiótico, son los que a continuación indicamos:

a) ampliar el espectro de acción al completarse y sumarse los espectros parciales.

b) aumentar la actividad antibacteriana por la adición o suma de efectos sinérgicos de los efectos terapéuticos.

c) utilizar dosis menores de cada uno de los antibióticos con lo que disminuye considerablemente la aparición de manifestaciones secundarias y aumenta su tolerancia.

d) prevenir o diferir la aparición de baciloresistencias, ya que los antibióticos actúan en distinta fase de desarrollo sobre los agentes bacterianos. ANDRIEU (1953) y PURCELL (1953), entre otros, han insistido sobre el particular.

e) hacer posible la acción sobre colonias bacterianas mixtas, parcialmente resistentes a los distintos antibióticos. Recientes investigaciones de CHECCACCI (1958) encaminadas a ensayar la sensibilidad de varias cepas microbianas frente a dos antibióticos exentos de resistencia cruzada (cloramfenicol y tetraciclina) demuestran que con cierta frecuencia (25-30%) una parte de los gérmenes son resistentes a un antibiótico y sensibles al otro, y viceversa. Parece lógico, pues, que en estos casos sólo el uso combinado de ambos antibióticos pueda vencer una infección en curso.

### III

En un cierto número de enfermos de la clínica y de la clientela privada (40 en total) hemos ensayado la eficacia terapéutica de una asociación antibiótico-quimioterápica de amplio espectro de acción a base de tetraciclina + cloramfenicol + sulfametoxipiridazina en la que se suman los efectos de la potenciación o adición sinérgica de los dos primeros fármacos con los

de la moderna sulfamida sulfametoxipiridazina, atóxica, capaz de mantener niveles elevados en el plasma circulante con dosis pequeñas y espaciadas a causa de su débil excreción renal (\*). Antes de considerar los resultados obtenidos nos ocuparemos en los datos farmacológicos de mayor interés de los tres componentes integrantes de la asociación antes citada:

*Tetraciclina.* — Es el último de los antibióticos de amplio espectro introducido en terapéutica. Se obtiene por fermentación del *Streptomyces bistaciclinae* o desposeyendo del grupo Cl y de OH<sub>2</sub> respectivamente, a los núcleos tetraciclínicos (constituidos por 4 anillos benzenicos) de la clorotetraciclina (aureomicina) y oxitetraciclina (tetramicina). STEPHENS, CANOVER y col. (1952) describieron su estructura química. No se inactiva por los jugos digestivos, y se absorbe fácil y rápidamente a través del tramo gastrointestinal. Es más estable que la cloro y oxitetraciclina y persiste más tiempo que ellas con un nivel alto en el plasma circulante. Difunde bien hacia el líquido cefalorraquídeo y se elimina con la bilis, heces y orina. Es el antibiótico de amplio espectro de mayor tolerancia (WOOD, KIPNIS, SPIES), lo que justifica su amplio empleo clínico. DOWLING, LEPER y JACKSON (1957) han administrado este antibiótico en 184 enfermos con infec-

(\*) Agradecemos a los Laboratorios Hubber, S. L., haber puesto a nuestra disposición la cantidad necesaria de su preparado Tetra-Hubber para realizar nuestras investigaciones clínicas.

ciones agudas, comprobando una incidencia de reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas), cutáneas (dermitis alérgicas) y nerviosas (vértigos) en el 7% de los casos, porcentaje muy inferior a cuando se recurre a la clorotetraciclina u oxitetraciclina (20-30%) o al cloramfenicol (10-15%).

Los efectos antibióticos de la tetraciclina son especialmente ejercidos sobre las infecciones por cocos Gram-positivos o negativos, leptospiras, *Coxiella burneti*, y virus del grupo psittacosis linfogranuloma.

*Cloramfenicol.* — Es una sustancia cristalina, aislada en 1947 del *Streptomyces Venezuelae* por BURKHOLDER, y que fue sintetizada químicamente en 1948 por SWEET y BARZT e introducida en la clínica por SMADEL. Como resiste la acción de los medios ácidos, es corriente su administración por vía oral, observándose como difunde con rapidez por el plasma circulante del que desaparece a las 4-6 horas por eliminarse con la bilis, heces y orina. Motiva con cierta frecuencia, sobre todo si se emplean dosis excesivamente elevadas, hoy ya innecesarias, manifestaciones tóxicas digestivas: estomatitis (catarral, micótica, angular), glositis (simple, melanoglosia), enterocolitis disenteriforme (con presencia única y abundante de estafilococos dorados), prurito anal; hemáticas

(anemia aplásica, púrpura trombopénica) y circulatorias con el cuadro de un colapso grave cuando a los enfermos eberthianos se les trataba con dosis excesivas (hasta de 4 gramos diarios!), lo que motivaba una súbita liberación de endotoxinas a partir de los gérmenes destruidos (reacción tipo Jarisch-Herxheimer).

Este antibiótico, al igual que la tetraciclina, actúa principalmente en sentido bacteriostático (y bacteriolítico sólo en determinadas circunstancias) sobre las mismas especies bacterianas. Sin embargo, el cloramfenicol es más activo clínicamente sobre algunas bacterias Gram-negativas (*Salmonellas*) y gran parte de las cepas de *Proteus*; en cambio, la tetraciclina resulta más activa sobre los cocos, las bacterias Gram-positivas y las espiroquetas (WALTER, HEILMEYER). Por esto muchos autores consideran hoy día la tetraciclina como el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones debidas a gérmenes Gram-positivos y el cloramfenicol para las debidas a Gram-negativos (DRILL), así como en las infecciones mantenidas por cepas de estafilococos resistentes a los demás antibióticos.

Entre estos dos antibióticos concurren una serie de circunstancias que justifican y explican el éxito obtenido con su asociación: absorción perfecta y selectiva a través de la mucosa intestinal, por lo que pueden ser administrados por vía

oral; rápida difusión por el plasma circulante y elevada concentración —a dosis terapéuticas— a nivel de los tejidos orgánicos; espectros de acción amplios, pero no idénticos, por lo que se complementan y se potencializan; no existe entre ellos el fenómeno de la resistencia cruzada ni interferencias negativas en sus mecanismos de acción. REEDY, WRIGHT, OSWALD y MORRIS OSTROLENK (Antibiotics Annual, 1957-58, págs. 745-750) estudian el efecto de las combinaciones del cloramfenicol con otros quince antibióticos y señalan su eficacia sinérgica con la tetraciclina, particularmente frente al estreptococo y *Proteus* (76,7 %) y grupo *Salmonella-Shigella* (56,7 %). Estos trabajos experimentales confirman los brillantes resultados clínicos obtenidos en los procesos infecciosos de las vías urinarias (WRISS y colaboradores, 1954; STERN, H. ELEK, S. D., 1955) y respiratorias (BONVINI, E., NICOLINI, A.), en las que el polimorfismo de gérmenes suele ser la regla.

*Sulfametoxipiridazina*: Es una moderna sulfamida —de toxicidad mínima o nula— estudiada por MAREN y MAYER (1955), BOGER y STRICKLAND y GYLFE (1956) entre otros. Su débil excreción renal permite obtener niveles elevados en el plasma circulante con dosis pequeñas y espaciadas. CLEVELAND, LAWSON y SMITH —Departamento de Pediatría de la Escuela de Medi-

cina de la Universidad de Miami— observan su utilidad en los lactantes y niños en los que basta una dosis inicial de 70 mg./kg., seguidas de otras de 20 mg./kg. cada doce horas, para mantener niveles útiles en la sangre (alrededor de 15 miligramos por 100 c. c.). Señalan su acción, en todo semejante a la tetraciclina, a la que refuerza en sus efectos terapéuticos. En los adultos, el nivel plasmático útil se alcanza con una dosis inicial, independiente del peso del enfermo, de 2 gramos, seguida de otras de 1/2 gramo cada doce horas, sin que sea necesario rebasar esta dosis para buscar una mayor eficacia. Esta sulfamida ha sido señalada como eficaz frente a las bacterias y cocos Gram-positivos y Gram-negativos, los actinomicetos, los virus del grupo psittacosis-linfogranuloma y algunos protozoos.

#### IV

La asociación tetraciclina + cloramfenicol + sulfametoxipiridazina ha sido empleada por nosotros con resultado satisfactorio en un cierto número de enfermos (40 en total) afectados de *procesos infecciosos agudos o subagudos del aparato respiratorio* (laringitis catarral, bronquitis agudas y crónicas agudizadas, bronquiectasias con abundante expectoración mucopurulenta y con flora bacteriana polimorfa, neumonías por neumococos, etcétera) *digestivo* (colecistitis agu-

das, enterocolitis) y del *tracto genitourinario* (uretritis no gonocócica (2 casos), cistitis por vaginocèle, cistopielitis y pielonefritis por la *e. coli* (4 casos), *proteus vulgaris* (2 casos), *aerobacter aerógenes* (1 caso) y *estafilococcus* (1 caso). También se ha mostrado eficaz en las *frecuentes infecciones otorrinolaringológicas de los niños y jóvenes* (angina palatina catarral, adenoiditis faríngea aguda, brotes de agudización de amigdalitis crónicas, sinusitis aguda, otitis agudas y crónicas, etc.). En la *forunculosis, antrax y piodermitis extensas* los resultados fueron *remarcables* incluso en un diabético grave sometido a régimen y tratamiento *insulínico*.

Las manifestaciones secundarias sólo se observaron en cuatro casos y consistieron en reacciones estomáticas (sequedad bucal, lengua lisa, roja y sensible) o gástricas por irritación química directa de la mucosa gástrica. En parte han sido prevenidas dando el antibiótico después de las comidas con leche fría (HERRELL) o hidróxido aluminico y tratadas con vitaminas del grupo B., sobre todo riboflavina y ácido nicotínico y bacilos subtilis activos por vía oral, sin necesidad de recurrir a medios más enérgicos.

Las dos historias clínicas que a continuación detallamos, entresacadas de nuestra casuística, son muestras que confirman cuanto acabamos de referir:

F. S., varón, 22 años, albañil. Ingresó en la clínica el 25-III-1960. Su anamnesis familiar y personal fisiológica y patológica carece de interés. Ligera propensión a procesos agudos febriles de las vías respiratorias, sobre todo en invierno. Hace cinco días se expone durante un cierto tiempo a una corriente de aire estando trabajando sudando. Al día siguiente se siente acatarrado con tos, malestar general y sensación subjetiva de fiebre. Se encama con fiebre alta, con algún escalofrío, tos, expectoración viscosa, adherente y dolor pungitivo en la base del hemitórax derecho que aumenta al toser y en las inspiraciones profundas. Ingresó de urgencia, sin haber estado sometido a tratamiento alguno, con fiebre elevada (40°), disnea y signos físicos de ocupación de la base pulmonar derecha. La radiografía señala la presencia de un foco neumónico, 14.190 leucocitos con 65 neutrófilos segmentados y 15 cayados. Velocidad de sedimentación globular: 16/48. Espesos: muy abundantes; neumococos. Orina: albúmina y glucosa, negativas. Urobilina: positiva intensa. Sedimento citológico de la orina: normal. El paciente es tratado con la asociación antibiótico-quimioterápica objeto del presente trabajo y a la dosis diaria de 1 gr. de tetraciclina, 1 gr. de cloramfenicol y 1 gr. de sulfametoxipiridazina (2 grageas cada 6 horas) los dos primeros días y 0,500 gr. de tetraciclina, 0,500 gr. de cloramfenicol y 0,500 gr. de sulfametoxipiridazina en igual intervalo de tiempo (1 gragea cada 6 horas) los dos días siguientes.

J. T., varón, 34 años. Agricultor. Anamnesis familiar y personal fisiológica sin importancia. Anginas palatinas catarrales febriles frecuentes, que precisaron practicar amigdalectomía. Hipocratismo digital. Desde hace 14 años presenta una broncopatía crónica, con expectoración mucopurulenta habitual, con frecuentes exacerbaciones. Hace cuatro meses, en pleno trabajo, dolor intenso en la base del hemitórax izquierdo, seguido de tos productiva y fiebre moderada. Se trata con penicilina-dihidrotreptomicina durante una semana. Reanuda sus ocupaciones habituales, pero a los pocos días reaparece con toda su intensidad el dolor de la base del hemitórax izquierdo, con fiebre alta y expectoración mucopurulenta, 11.990 leucocitos, con neutrofilia de

80 % y aumento discreto (10 %) del número de bandas. Velocidad de sedimentación globular de 110/120 y luego 40/60. Weltmann, 6. Espustos: flora abundante y variada, con predominio de estreptococos y tetrágenos. Ingresa en la Clínica el 31-VIII-1959. Como resultado del examen clínico, radiológico y broncoscópico (Dr. SAYÉ), se diagnostica de bronquitis segmentaria migratoria, pues la primera radiografía señala la oclusión de los bronquios de dos segmentos del lóbulo inferior izquierdo, reconociéndose ya la afectación del apical izquierdo, muy patente en la radiografía posterior, en que adquiere carácter oclusivo, así como la del segmento anterior izquierdo. La broncoscopia señala la naturaleza inflamatoria y congestivo-exudativa de los bronquios segmentarios del lóbulo inferior y del superior, respetando el bronquio de la lingula. Se le da el alta el 26-VIII-1959, bajo control médico. Reingresa el 5-II-1960, después de haber sufrido dos nuevos episodios respiratorios agudos febriles. El primero, en noviembre, con mucha fiebre y abundante expectoración, incluso en ocasiones hemática, y que cedió con penicilina-dihidrotreptomina y el segundo a comienzos de enero del año en curso. El examen broncoscópico (Dr. SAYÉ) indica una nueva afectación de los bronquios apical y del segmento anterior izquierdo. La radiografía señala imágenes infiltrativas en el tercio medio del hemitórax, 11.660 leucocitos con 5 neutrófilos en banda. Velocidad de sedimentación globular, 74/108; luego 24/60 y 10/40 al ser dado de alta. Espustos: flora abundante y variada, con predominio de estreptococos. Se somete al paciente al tratamiento a la dosis de 2 grageas cada 6 horas durante 4 días, reduciéndose la dosis a la mitad los 6 días siguientes, observándose la rápida disminución de la expectoración, la normalización de la temperatura y de la velocidad de sedimentación globular (10/40). El enfermo sale de la Clínica muy aliviado,

sometiéndose a curas intermitentes, bajo control médico, de la medicación antibiótico-quimioterápica que acabamos de citar.

## CONCLUSIONES

Con la asociación antibiótico-quimioterápica (cloramfenicol + tetraciclina + sulfametoxipiridazina) disponemos de un arma eficaz en el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos agudos o crónicos que observamos en la práctica clínica. Su eficacia parece residir en su amplio espectro de acción que la hace muy activa en los procesos polimicrobianos, particularmente de las vías respiratorias, genitourinarias y de la región faringo-amigdalara. En las infecciones secundarias a una sola cepa microbiana, los resultados han sido también dignos de mención (neumonías a neumococos, infecciones por estafilococos y estreptococos), destacando la rápida regresión de las manifestaciones clínicas y la desaparición del o de los agentes causales en un período de tiempo inferior al que cabía prever con la utilización de uno sólo de los agentes antibióticos que solemos emplear habitualmente, lo cual atribuimos a los efectos aditivos y de potenciación de esta asociación antibiótico-quimioterápica.