
ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

LA ESTREPTOMICINA EN LA TERAPEUTICA INFANTIL

POR EL

DR. JOSE M. ALBORES

INTRODUCCION

Es indudable que la primera mitad de este siglo XX que nos ha tocado vivir, quedará grabada en la historia universal de la medicina como una de las etapas más trascendentales; ello se debe fundamentalmente a los extraordinarios y valiosos adelantos terapéuticos registrados en este lapso. Si imaginariamente nos trasladamos hacia el año 1900, vemos que en ese entonces el médico no disponía del salvarsán, del extracto hepático, de la insulina y ni supone siquiera la posibilidad del empleo de las vitaminas, las transfusiones de plasma, aminoácidos, etc. Y cuando se enfrenta con el fantasma de la infección se muestra impotente, ya que los remedios de que dispone son muy poco eficaces y solamente puede confiar en la capacidad de defensa de los enfermos para oponerse a su mal. Una luz de esperanza iluminó el sendero cuando Erlich en 1910 profetizó "que grandes milagros se producirían en los próximos cinco años". Pero el tiempo, que se encarga muchas veces de destrozarse las profecías de las mentes más geniales, demostró el profundo error del sabio, y 25 años más tarde, Browning², en una ponencia ante la Real Sociedad Médico-Quirúrgica de Glasgow, después de sintetizar las auténticas adquisiciones, pone en relieve lo poco que se logró, aunque se muestra optimista respecto al futuro y termina su discurso con las palabras de Pasteur: "travaille et persevere".

Lejos estaba el autor de suponer que en ese entonces se estaba gestando la síntesis de las sulfamidas.

El cambio tan profundo que trajo este descubrimiento hizo pensar que transcurrirían muchos años antes de llegar a conseguirse alguna sustancia de acción tal eficaz, ya que los avances médicos que tienen que recorrer para cristalizar el camino largo y penoso de la investigación científica y la comprobación clínica se hacen paulatinamente. Y he aquí

que cinco años después, gracias a Fleming y Florey³, se cumple la profecía de Ehrlich, se superan las posibilidades de la sulfamidoterapia y se crea con la obtención de la penicilina, la ciencia de los antibióticos.

En realidad fué Vuillemin quien usó en 1889 la palabra antibiosis por primera vez, y un año más tarde Marshall Ward emplea los términos antibiosis y antibióticos⁴.

Por su etimología quedarían incluidos en esta denominación todas aquellas sustancias capaces de destruir cualquier forma de vida⁶.

Como es fácil de comprender, un concepto tan amplio carece casi por completo de valor; de ahí que actualmente se definan como antibióticos a aquellas sustancias de origen biológico derivadas de microorganismos, hongos y otras fuentes naturales distintas a las dos anteriores, con propiedades antibacterianas^{1, 2}.

En cambio, se consideran a los quimioterápicos como sustancias con propiedades antibacterianas obtenidas por procedimientos químicos.

La penicilina, que se prepara industrialmente a partir del "Penicillium Notatum", ha sido sintetizada en el laboratorio, y si se la consiguiera fabricar en cantidad suficiente como para poder tratar las infecciones, pasaría a engrosar el grupo de los agentes quimioterápicos⁵.

El antibiótico ideal es aquel que siendo fácil de elaborar y actuando sobre el mayor número de gérmenes se muestra inocuo para el macroorganismo; ocupando un puesto de primerísima fila se encuentra la estreptomomicina.

Fuó en 1944 en que Schatz, Bugie y Waksman⁷ la extraen del Actinomicetes (*Streptomyces*) *griseus*, hongo que había sido descrito por Waksman 25 años antes.

Las experiencias "in vitro" mostraron que era capaz de inhibir el crecimiento de cierto número de bacterias gram positivas, y lo que resultó más interesante y acució el interés de los investigadores, impedía la multiplicación de un grupo numeroso de gram negativos y del bacilo de Koch.

Los ensayos en animales de experimentación confirmaron los resultados iniciales respecto a sus propiedades antibacterianas, pero al mismo tiempo pusieron en evidencia que su suministro provoca reacciones tóxicas, a veces mortales. Mediante procedimientos industriales y químicos se consiguió eliminar la mayor parte de las impurezas, se llegó a elucidar rápidamente su fórmula de constitución y se la pudo entonces emplear en el ser humano.

A medida que la experiencia clínica se hizo más amplia se fueron afirmando las primeras impresiones, pero también hubo que modificar muchas cosas.

Se comprobó que la fiebre tifoidea y la brucelosis cuyos agentes etiológicos son muy sensibles, no responden a la terapéutica estreptomomicínica, pero en cambio mejoran o curan las infecciones urinarias, las meningitis

por influenae y tuberculosa, la tularemia, la tuberculosis miliar generalizada, etc., para las que estábamos prácticamente desarmados.

Se vió que los gérmenes estreptomycinasensibles se hacen resistentes con cierta facilidad y se fueron concretando las dosis útiles, vías y técnicas de suministro, lo mismo que las indicaciones contraindicaciones y fracasos.

Podemos decir que lo principal está hecho; lo que falta es cuestión de detalles. Hoy la profesión médica tiene en sus manos un remedio poderoso que usado con criterio, puede proporcionarle enormes satisfacciones.

* * *

En la reunión especial de la Sociedad Argentina de Pediatría, efectuada el 26 de agosto de 1947 sobre "La estreptomycinina en la terapéutica infantil", hicimos un relato sobre el tema, leyéndose luego varias comunicaciones con los resultados obtenidos en algunos Servicios de niños.

En base a la bibliografía reunida, a la que se agregan otros trabajos aparecidos con posterioridad, se ha redactado esta monografía de acuerdo al siguiente sumario:

Capítulo I.—Producción y obtención. Composición y estructura química. Propiedades físicas y químicas. Unidades. Métodos de titulación.

Capítulo II.—Estudios experimentales. Actividad antibacteriana "in vitro". Actividad antibacteriana "in vivo". Absorción, circulación y excreción en los animales. Efectos tóxicos.

Capítulo III.—Absorción, distribución y excreción.

Capítulo IV.—Mecanismo de acción. Resistencia a la estreptomycinina y efecto estimulante sobre ciertos gérmenes.

Capítulo V.—Inconvenientes, fenómenos de intolerancia y toxicidad.

Capítulo V.—a) Posología, vías y dosis. b) Indicaciones, contraindicaciones y fracasos. c) Asociación medicamentosa.

BIBLIOGRAFIA

1. *Albores, J. M.*—Antibióticos. "La Sem. Méd.", 1946, 2, 224.
2. *Browning, C. H.* cit. en *Galdston, I.*—Hasta llegar a las sulfamidias. Ed. Lozada, Bs. Aires, 1943, 173. (Trad. de Jiménez de Asúa).
3. *Editorial* The history of penicillin. "J. A. M. A.", 1944, 2, 5.
4. *Florey, S. H.*—Use of micro-organism for therapeutic purposes (Lister memorial lecture). "Brit. Méd. Jour.", 1945, 2, 635.
5. *Flarey, S. H.*—Las bases experimentales para el uso clínico de la penicilina. "La Sem. Méd.", 1946, 2, 194.
6. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Appleton, New York-London, 1945, 7.
7. *Schatz, A.; Bugie, F. and Waksman, S. A.*—Streptomycin a substance exhibiting antibiotic activity against Gram positive and Gram negative bacteria. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944, 55, 66.
8. *Sociedad Argentina de Pediatría.*—Estreptomycinina en la terapéutica infantil. Reunión del 26 de agosto de 1947.
9. *Waksman, S. A.; Horning, E. S.; Welsch, M. and Woodruff, H. B.*—Distribution and antagonistic actinomycetes in nature. "Soil. Sc.", 1942, 54, 281.

Capítulo I

**PRODUCCION y OBTENCION. COMPOSICION y ESTRUCTURA QUIMICA.
PROPIEDADES FISICAS y QUIMICAS. UNIDADES.
METODOS DE TITULACION**

Para obtener suficiente cantidad de estreptomycin fué necesario seleccionar determinadas cepas de *Streptomyces griseus* y buscar los medios de cultivos adecuados para su desarrollo.

Las dos primeras cepas productoras se aislaron en un terreno de labranza abonado con estiércol y dela garganta de un pollo (D-1 y 18-16). Toda la elaboración industrial se ha hecho a partir de la 18-16; su conservación es muy delicada, pues experimentan marcadas variaciones de sus propiedades biológicas, ya que cuando no se forman micelios aéreos esporulados sobreviene la muerte³⁴. Al multiplicarse dan origen a cepas activas e inactivas⁴⁴, habiéndose obtenido últimamente nuevas cepas cuya capacidad de producción se ignora.

La naturaleza y composición del medio de cultivo es de gran importancia, ya que requiere la presencia de sustancias específicas estimulantes del crecimiento que son suministradas por el extracto de carne y el maíz macerado; el agregado de glucosa²⁰, extracto de levadura de cerveza y sales minerales facilitan su desarrollo^{26, 35}.

El medio de Waksman y Schatz⁴⁵, consta de: glucosa 10 g, peptona 5 g, extracto de carne 5 g, cloruro de sodio 5 g, agua 1000 cm³.

Si los cultivos se hacen en superficie, los recipientes con el medio nutritivo inoculado se colocan a temperatura de 22° a 28° C; el Ph inicial ácido va ascendiendo a medida que el hongo se multiplica hasta hacerse francamente alcalino.

Alrededor del décimo día el antibiótico adquiere su potencia máxima recogién dose en ese momento el líquido que lo contiene.

Con este procedimiento la cantidad que se extrae es escasa, pero fué indudablemente de gran utilidad para hacer los primeros estudios.

Con fines industriales se da preferencia a los cultivos en profundidad o sumergidos; una mezcla a base de soja³¹ con elevado contenido protídico aumenta su rendimiento. La estreptomycin se cultiva en grandes tanques y en el momento oportuno, cuando la producción alcanza su máximo, es separada por filtración y a continuación se la trata con carbón vegetal hiperactivado (Norite A), que absorbe el principio activo. El adsorbato se lava con alcohol previa eliminación de algunas impurezas y se trata luego con alcohol acidificado que disuelve la estreptomycin separándola del carbón, neutralizándose el exceso de ácido con hidrato de sodio.

A la solución resultante se añaden 10 volúmenes de éter que elimina el alcohol y deja el antibiótico en solución acuosa de color amarillento

oscuro o rojizo. Por desecación al vacío o mediante precipitación con acetona se obtiene un producto sólido que por posteriores purificaciones se transforma en un polvo amorfo constituido por clorhidrato o sulfato de estreptomicina con potencia variable entre 300 a 650 microgramos de estreptomicina base por miligramo de sustancia^{1, 9, 40}.

La producción que al principio era muy escasa, ha ido aumentando notablemente y mientras que en el mes de febrero de 1947 fué de 325.225 gramos, en marzo subió a 410.625 gramos⁴⁶.

Estreptomicina cristalizada.—Ha sido posible obtener sales cristalizadas con un alto grado de pureza, lo que ha facilitado notablemente el estudio de su estructura química la demostración de sus propiedades tóxicas independientemente de las impurezas y ha permitido el suministro de dosis mayores para los tratamientos clínicos, ya que los productos impuros son los más peligrosos en la práctica médica¹⁶.

De las sales cristalizadas las más conocidas son:

El reineckato de estreptomicina¹⁸; con la sal de Reinecke se obtiene un precipitado cristalino que forma láminas de reineckato de estreptomicina con potencias de 370 a 410 microgramos por miligramo, el que tratado con sulfato de plata da sulfato de estreptomicina con un grado de pureza de 85 % (850 miligramos por miligramo).

El heliantato de estreptomicina²⁵ es insoluble en agua y se convierte en cloruro o sulfato mediante reactivos adecuados. A partir del helianato se ha obtenido la sal doble triclorhidrato de estreptomicina y cloruro de calcio que se transforma posteriormente en clorhidrato y sulfato con grados de pureza de hasta el 95 %²⁸.

Lo ideal, es el empleo de sulfato y clorhidrato de estreptomicina cristalizado, pero como no siempre esto es posible la "Food and Drug Administration Of the Federal Security Agency" de Estados Unidos, exige a los preparados del comercio estas condiciones²³:

1º La potencia mínima de los preparados comerciales de estreptomicina no debe ser inferior al equivalente de 300 microgramos de estreptomicina base por miligramo de polvo seco. La potencia de la estreptomicina cristalizada base ha sido fijada en 1000 microgramos por miligramo.

2º Debe ser estéril.

3º No pirógena.

4º No tóxica.

5º Su grado de humedad no debe ser mayor del 3 %.

6º Inyectada por vía intravenosa al gato en dosis de 300 microgramos por kilo, no debe provocar un descenso de la presión arterial mayor que el equivalente de 0,1 microgramo de histamina base por kilo.

7º No debe contener estreptomicina.

8º Cuando el polvo seco de estreptomicina es reconstituido con agua

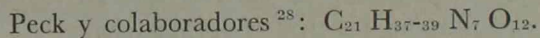
destilada en concentraciones de 50.000 microgramos por cm^3 debe formar una solución clara con un Ph de 5.0-7.0.

9° La duración de la actividad de las ampollas de estreptomina es de 18 meses a partir del mes en que ha sido librada al comercio (se requiere conservación en frío).

COMPOSICION Y ESTRUCTURA QUIMICAS ¹⁵

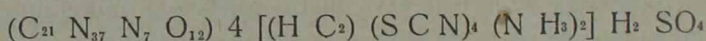
Los estudios químicos acerca de la constitución de la estreptomina han demostrado que se trata de una base fuerte, constituida por carbono, hidrógeno y oxígeno, no formando parte de su molécula el azufre ni el fósforo.

Para la estreptomina base se ha propuesto la siguiente fórmula empírica:



Para el reineckato de estreptomina:

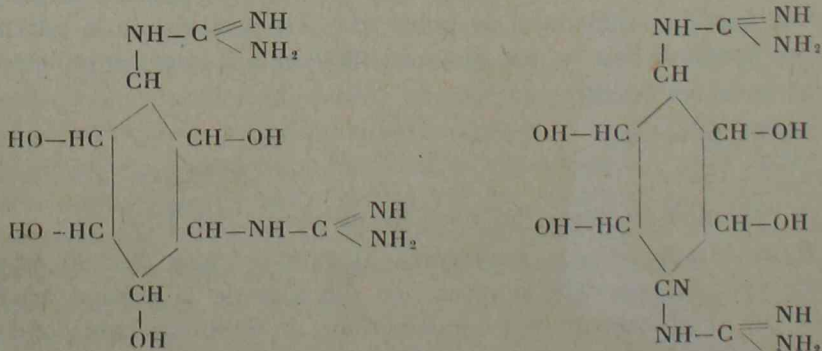
Fried y Wintersteiner: ¹⁸:



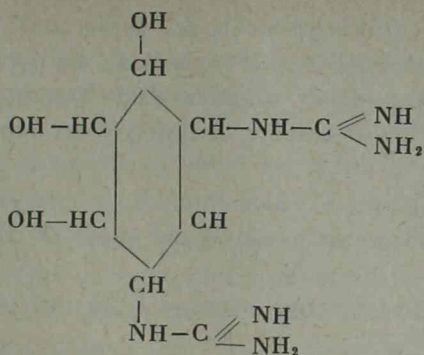
Por procedimientos especiales se degrada en dos fracciones básicas: la estreptidina y la estreptobiosamina unidas por una ligadura glucosídica, probablemente en el C_5 ¹¹.

Estreptidina.—Es la 1-3 diguanidino-tetra-hidroxiciclohexano ($\text{C}_{18} \text{H}_{18} \text{N}_6 \text{O}_4$) que por hidrólisis alcalina libera la estreptourea y la estreptamina (1-3 diamino-tetra-hidrociclohexano); esta última es ópticamente inactiva y guarda estrecha relación química con el meso-inositol ^{8, 30}.

ESTREPTIDINA



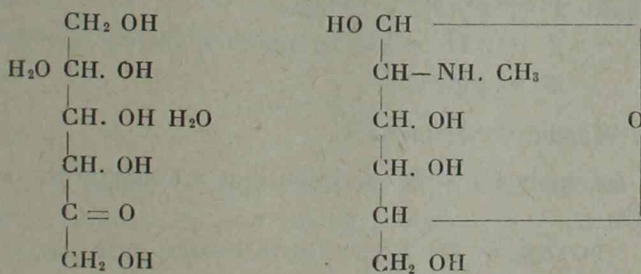
Carter y colaboradores



Peck y colaboradores

*Estreptobiosamina*²⁴.—Es un disacárido nitrogenado que libera, como producto de degradación, la N-metil-1-glucosamina.

ESTREPTOBIOSAMINA



Hexosa

N - Metil - glucosamina

Estas investigaciones demuestran que la estreptomicina es un cuerpo químico de composición mucho más compleja que cualquiera de las penicilinas, por lo que su síntesis resulta por el momento poco probable.

Se ignora a qué parte de la molécula corresponden las propiedades bacterioestáticas y bactericidas: el dicloruro de estreptidina en concentración de 1 milgramo por cm³ no mostró efectos antibacterianos, aunque en concentraciones de 10 miligramos por cm³ tiene una cierta acción inhibitoria sobre el bacilo subtilis²⁹.

OTRAS ESTREPTOMICINAS.—La existencia de más de una estreptomicina fué supuesta por Madigan, Swift y Brownlee²⁷, quienes en 17 lotes diferentes encuentran entre ellos una sustancia no identificada que provoca síntomas y signos tóxicos agudos en el ratón.

Fried y Titus¹⁷ han aislado de los concentrados de estreptomicina una base con propiedades antibacterianas a la que designan con el nombre de estreptomicina B.

Mediante el método cromatográfico de purificación encuentran esta fracción que es menos activa y que tiene una potencia que oscila entre

150 y 200 unidades (microgramos), por miligramo; se la obtiene como cloruro de estreptomocina B con el aspecto de un polvo amorfo. El conocimiento de su composición química está bastante adelantado, pero faltan datos acerca de su empleo en infecciones experimentales y en la clínica.

Johnstone y Waksman²¹ han obtenido la estreptomocina II a partir del "streptomyces bikiniensis" aislado del suelo de Bikini.

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

La estreptomocina es soluble en agua y solución fisiológica e insoluble en alcohol, éter y acetona.

Su estabilidad es mayor que la de la penicilina como ha sido demostrado por varios investigadores.

Waksman y Schatz⁴⁵:

Polvo: mantiene su actividad durante seis meses en la heladera.

Soluciones: a 37° C, 15 a 17 días.

a 100° C, a los 10 minutos pierde menos del 50 % de su potencia.

Regna, Waselle y Solomons³²:

Polvo: con menos de 1 % de impurezas a temperatura de 50° C.

POTENCIA EN MICROORGANISMOS POR mg

	Inicial	2 sem.	5 sem.	10 sem.
Cloruro de estrept . .	249	238	245	243
Sulfato de estrept . .	393	403	405	387

Prácticamente a las diez semanas no se modificó la potencia inicial. Para las soluciones, las condiciones más favorables son: temperatura por debajo de 28° C y Ph entre 3 y 7.

Estos estudios hacen suponer que el antibiótico posee una estabilidad grande y persistente; no obstante se recomienda que el polvo de estreptomocina se conserve a temperaturas que no excedan de los 15° C y las soluciones se mantengan en refrigerador, empleados preferentemente dentro de las 24 horas de preparados^{4, 12, 22, 30}.

FACTORES QUE INHIBEN SU ACTIVIDAD.—a) *Sustancias químicas*: Entre ellas pueden mencionarse la cisteína¹³, que en concentraciones de 12,5 mg inactiva 100 microgramos de estreptomocina aunque este fenómeno es reversible, ya que recupera su actividad si se agrega yodo; los agentes reductores como el estaño, bisulfito, y tiosulfito de sodio⁷; el ácido ascórbico que actuaría bloqueando la molécula activa y la glucosa, acidificando el medio⁴³.

b) *Sangre y tejidos*: En la sangre hay sustancias inhibidoras que protegen a los gérmenes, por lo que siempre es aconsejable aumentar las dosis de estreptomicina activas "in vitro".

En la infusión de corazón y cerebro hay una sustancia inhibidora, ya que el antibiótico no tiene efecto sobre los gérmenes que viven en ese medio de cultivo ⁴¹.

c) *Influencia del Ph*: Está perfectamente comprobado que la actividad de la estreptomicina varía con las concentraciones de hidrogeniones del medio: en Ph ácido es menor, admitiéndose que se deba a "una competencia por los grupos polares del cuerpo microbiano entre las formas ionizada de la sustancia activa y los hidrogeniones" ³.

El conocimiento de estos hechos es de gran importancia práctica, pudiendo deducirse lo siguiente: cuando se administra estreptomicina no deben usarse soluciones glucosadas como disolventes; debe evitarse el empleo de vitamina C y las transfusiones de sangre total y plasma; y en el caso de ser indispensables, aumentar las dosis; en las infecciones urinarias con orina ácida, tratar de alcalinizar para evitar la creación de cepas de bacterias estreptomicinarresistente ⁴.

UNIDADES

Hay tres tipos ^{33, 42}:

Unidad S o primitiva, que es la cantidad de material seco capaz de inhibir el crecimiento de una colonia escogida de *Escherichia coli* en 1 cm³ de caldo nutritivo.

Unidad L, que es la cantidad de sustancia que inhibe el crecimiento de una colonia de *Escherichia coli* en 1000 cm³ de caldo de cultivo. Equivale a 1000 unidades S.

Unidad G, que está representada por la actividad de 1 gramo de estreptomicina básica cristalizada.

Como la unidad S equivale a 1 microgramo (gama) de estreptomicina básica cristalizada pura, se deduce que:

1 U. G. = 100 U. L. (mg) = 1.000.000 de U. S. (microgramos).

Los productos comerciales están dosificados en gramos; la concentración de las soluciones se establecen en miligramos, en tanto que los niveles sanguíneos se miden en microgramos.

No es posible hacer una comparación entre las unidades de estreptomicina y penicilina, ya que ambas actúan preferentemente en gérmenes distintos y su "standardización" es diferente ³⁷.

En su forma cristalina pura la penicilina G contiene 1667 unidades Oxford por miligramo; la penicilina K, 2300; la penicilina F, 1500; y la penicilina X, 900 unidades ⁶. La unidad Oxford de penicilina G cristalizada pesa 0,6 gama, en tanto que una unidad de estreptomicina básica equivale a 1 gama ⁵.

Unidades de estreptomocina

- 1 unidad S = 1 microgramo
 1 unidad L = 1 miligramo
 1 unidad G = 1 gramo

Equivalencias

- 1 unidad G = 1000 unidades L = 1.000.000 unidades S
 1 miligramo = 1 unidad L = 1000 unidades S

Potencia de los preparados

	Microgramos por miligramo	
Mínimo	350	Máxima 1000

Duración de la actividad

Preparado	Tiempo	Temperatura
Polvo	12 a 18 meses	Menos de 15° C
Solución	24 horas a 7 días	Refrigerador

METODOS DE TITULACION

Se basan en los mismos principios y fundamentos que la penicilina.

En los medios de cultivo y preparaciones farmacéuticas se emplean ²:

- a) Diluciones seriadas en medios nutritivos.
- b) Siembras sobre placas de agar, método rápido aunque poco preciso. Como germen de prueba se prefiere la "E. coli", "S. aureus", "B. subtilis" y "B. mycoides"; la bacteria elegida se siembra en la placa de agar; a continuación y en puntos determinados se deposita la muestra cuya potencia se desea averiguar, la que origina una zona de inhibición de variado diámetro que se compara con la que producen cantidades conocidas de estreptomocina sobre las mismas bacterias.

c) Cápsulas o cilindros ("cup method"), que es más preciso. Como gérmenes se usan "S. aureus" o el "B. subtilis".

Titulación en los líquidos orgánicos.—Entre los métodos propuestos están los siguientes:

- 1) Siembra en placas de agar.
- 2) Diluciones seriadas con bacilo de Friedlander ¹⁴.
- 3) Cilindros o cápsulas con estafilococos ³⁸.
- 4) Microcámaras ("slide cell method") con "B. megatherium" ¹⁹.

También se emplea el método colorimétrico basado en la coloración que produce la N-metil-1-glucosamina sobre una solución acuosa de acetona acetilada e hidrato de sodio ³⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. *Abaza, A.*—La streptomycine. Etude experimentale et therapeutique. G. Doin, Paris, 1947, 17.
2. *Abaza, A.*—Loc. cit. (1), pág. 25.
3. *Abraham, E. P. y Duthie, E. S.*—Efecto del Ph del medio sobre la actividad de la estreptomicina, la penicilina y otras sustancias quimioterápicas. "La Sem. Méd." 1947, 1, 501.
4. *Albores, J. M.*—Estreptomicina en Pediatría. "La Sem. Méd.", 1948, 1, 194.
5. *Anderson, D. G.*—Medical progress: Treatment of infections wit penillin. "New England Jour. Med.", 1945, 232, 460.
6. Boletín Médico Científico (Lilly). Penicilina. Unidades in Preguntas y Comentaríos, Julio-agosto 1947, 91.
7. *Bondi, A. (Jr.); Dietz, C. C. and Spaulding, E. H.*—Interference with antibacterial action of streptomycin by reducing agents. "Science", 1946, 103, 399.
8. *Carter, H. E., Clark, R. H. (Jr.) and Dickman, S. R.*—"Science", 1946, 103, 540, cit. in Editorial, loc. cit. (8), pág. 1018.
9. *Carter, H. E.; Clark, R. H. (Jr.); Dickman, S. R., Loo, Y. H.; Skell, P. S. and Strong, W. A.*—Isolation and purification of streptomycin. "J. Biol. Chem.", 1945, 160, 337.
10. *Carter, H. E.; Clark, R. H. (Jr.); Dickman, S. R.; Loo, Y. H.; Meek, J. S.; Skell, P. S.; Strong, W. A.; Alberi, J. T.; Bartz, Q. U.; Binkley, J. B.; Crooks, H. M. (Jr.); Hooper, J. R. and Rebstock, M. C.*—Degeneration of streptomycin and the structure of streptidine and streptamine. "Science", 1946, 103, 53.
11. *Carter, H. E.; Loo, Y. H. and Skell, R. S.*—Letters to the. Edit. Streptomycin. The linkage between streptidine and streptobiosamine. "J. Biol. Chem.", 1947, 168, 401.
12. Council on Pharmacy and Chemistry. Streptomycin. "J. A. M. A.", 1947, 133, 320.
13. *Denkelwater, R.; Cook, M. A. and Tishler, M.*—The effect of cysteine on streptomycin and streptothricin. "J. Bact.", 1945, 50, 623.
14. *Donovick, R.; Hamre, D.; Kavanagh, F. and Rake, G.*—A broth dilution method for assaying streptothricin and streptomycin. "J. Bact.", 1945, 50, 623.
15. *Editorial.* Composición química y estructura de la estreptomicina. "La Sem. Méd.", 1947, 2, 1018.
16. *Farrington, R. F.; Hull Smith, H.; Bunn, P. A. and Mc Dermott, W.*—Streptomycin toxicity. Reaction to highly purified drug on long continued administration to human subjects. "J. A. M. A.", 1947, 134, 679.
17. *Fried, J. and Titus, E.*—Letters to the Editors. Etreptomycin B, an antibiotically active contituend of streptomycin concentrates. "J. Biol. Chem.", 1947, 108, 397.
18. *Fried, J. and Winstenstein, O.*—The composition of streptomycin reineckate. "Science", 1946, 104, 273.
19. *Heilman, D. H.*—A method for stimating the concentration of streptomycin in body fluids. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic", 1945, 20, 145.
20. *Herrell, W. E.*—Penicillin and other antibiotics gents. Saunders, Philadelphia and London, 1945, 312.
21. *Johnstone, D. B. and Waksman, S.*—Streptomycin II, an antibiotic sustance produced by a new species of streptomycetes. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1947, 65, 294.
22. *Keefer, C. S.*—Indications, contreindications, mode of administration, dosage and toxic effects of streptomycin. "J. Am. Pharm. Ass.", 1946, 7, 461.
23. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, J. J.; Long, P. H.; Marshall, E. K. and Wood, W.*—National Research Council Streptococin in the treatment of infections. A report of one thousand cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 4 and 70.
24. *Kuehl, F. A. (Jr.); Flynn, E. H.; Holly, F. W.; Mazingo, R. and Felkers, K.*—Degradation of streptomycin to N-methyl-1-glucosamine. "J. Am. Chem. Soc.", 1946, 68, 536.
25. *Kuehl, F. A. (Jr.); Peck, R. L.; Walti, A. and Folkers, R.*—Streptomycetes antibiotics. I. Crystalline salt of streptomycin and streptothricin. "Science", 1946, 102, 34.
26. *La Page, C. A. and Campbell, F.*—Preparation of streptomycin. "J. Biol. Chem.", 1946, 162, 163.
27. *Madigan, N. D. G.; Swift, P. N. and Brownlee, G.*—Toxicity of streptomycin. "Lancet", 1947, 1, 9.
28. *Peck, R. L.; Brink, N. G.; Kuehl, F. A. (Jr.); Flynn, E. H.; Walti, A. and*

- Folkers, K. J.—Streptomycetes antibiotics. Crystalline streptomycin trihydrochloride-cacium-chloride double salt. "Am. Jour. Chem. Soc.", 1945, 67, 1866.
29. Peck, R. L.; Graker, R. P.; Walti, A.; Peel, E. W.; Hoffhine, C. E. (Jr.) and Folkers, K.—"J. Am. Chem. Ass.", 1946, 68, 29. Cit. in Editorial, loc. cit. (15), 1019.
 30. Peck, R. L.; Hoffhine, C. E. (Jr.); Peel, E. W.; Graker, R. P.; Holly F. W.; Mazingo, R. and Folkers, K.—Streptomycetes antibiotics. VII. Structure of streptidine. "J. Am. Chem. Soc.", 1946, 68, 776.
 31. Rake, G. and Donovick, R.—Studies on the nutritional of requirements of streptomycetes griseus for the formation streptomycin. "J. Bact.", 1946, 52, 223.
 32. Reyna, P. P.; Wasselle, L. A. and Solomons, T. A.—The stability of streptomycin. "Jour. Biol. Chem.", 1946, 165, 631.
 33. Robinson, H. J.; Smith, D. G. and Graessle, O. E.—Chemotherapeutic properties of streptomycin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944, 57, 226.
 34. Schatz, A. and Waksman, S. A.—Strain specificity and production of antibiotic substances; variations among actinomycetes with special reference to *Actinomyces griseus*. "Proc. Nat. Ac. Sc.", 1945, 31, 129.
 35. Schatz, A.; Bugie, E. and Waskman, S. A.—Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram positive and gram negative bacteria. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944, 55, 66.
 36. Scudi, J. V.; Boxer, G. E. and Jelinik, E. C.—A color reactions given by streptomycin. "Science", 1946, 104, 186.
 37. Segovia de Arana, J. M. y De Palacios Mateos, J. M.—Estreptomicina. "Rev. Clin. Española", 1947, 24, 315.
 38. Stebbins, R. B. and Robinson, H. J.—A method for determination of streptomycin in body fluids. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 59, 255.
 39. Thompson, W. A. R.—Streptomycin. "Practitioner", 1947, 158, 139.
 40. Vander Brook, M. J., Wick, A. N.; De Vries, W. H.; Harris, R. and Cartland, G. F.—Extraction and purification of streptomycin with a note on streptothricin. "J. Biol. Chem.", 1946, 165, 463.
 41. Wallace, G. L.; Rhymer, I.; Gibson, O. and Shattuk, M.—Estudios sobre la acción de la estreptomicina. Efecto sobre un medio de cultivo. "Proc. Soc. Biol. and Med.", 1945, 60, 127. Resumen en: Resúmenes de publicaciones médicas Squibb y Sons, 1947, 3, 13.
 42. Waksman, S.—Standardization of streptomycin. "Science", 1945, 102, 40.
 43. Waksman, S.; Geiger, W. B. and Breen, S. R.—The inactivation of streptomycin and its practical applications "J. Bact.", 1946, 51, 73.
 44. Waksman, S. A.; Reilly, H. C. and Johnstone, D. B.—Isolation of streptomycin producing strain of streptomycetes griseus. "J. Bact.", 1946, 52, 393.
 45. Waksman, S. A. and Schatz, A.—Streptomycin: origin, nature and properties. "J. Am. Pharm. Ass.", 1945, 34, 273.
 46. Washington Letters. Allocated streptomycin to veterans administration increased. "J. A. M. A.", 1947, 133, 787.

Capítulo II

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA "IN VITRO". ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA "IN VIVO". ABSORCION, CIRCULACION Y EXCRECION EN LOS ANIMALES. EFECTOS TOXICOS

Antes de emplear cualquier sustancia antiinfecciosa en el ser humano es preciso efectuar agotadores estudios de investigación con el objeto de establecer la lista de gérmenes sensibles. Una vez comprobada su acción antibacteriana en el tubo de ensayo o en los medios de cultivo (determinación de la sensibilidad "in vitro"), hay que verificar si el producto no pierde sus propiedades al ser introducido en el interior del organismo de los animales de laboratorio (ratones, cobayos, conejos, monos, pollos, etcétera).

Simultáneamente se estudia su farmacología (absorción, difusión y excreción) y el grado de toxicidad.

En tren de describir las cosas ordenadamente, vamos a estudiar:

1º La lista de gérmenes sensibles "in vitro" y los factores que modifican la sensibilidad.

2º Investigaciones bacteriológicas "in vivo".

3º Absorción, circulación y excreción en los animales.

4º Toxicidad.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA "IN VITRO"^{1, 24, 31, 46}

Un amplio grupo de gérmenes gram positivos, gram negativos y espiroquetas son sensibles "in vitro" a la estreptomycinina.

Entre los gram positivos están: *Aerobacter aerogenes*, *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Eberthella typhi*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Hemophilus pertussis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria intracellularis*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella tularensis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella aertrycke*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella Shottmülleri*, *Salmonella suipestifer*, *Shigella paradysenteriae*, *Vibrio comma*.

Gram positivos: *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Diplococcus pneumoniae*, *M. tuberculosis*, var. *hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Strep. hemolyticus*, *Strep. viridans*.

Espiroquetas: *Leptospira haemorrhagiae*, *Borelia novyi*, y *Treponema pallidum*.

Son resistentes, los virus de la psitacosis e influenza y el plasmodio del paludismo.

De ellos, algunos son estreptomycinasensibles y penicilinarresistentes y por lo tanto en las afecciones que reconocen esa etiología está especialmente indicado el empleo de la estreptomycinina. En cambio, sí en la producción de la enfermedad intervienen agentes patógenos sensibles a ambos antibióticos se da preferencia a la penicilina por su costo menor y porque los inconvenientes son menos graves y poco frecuentes.

En el cuadro adjunto figura una lista de gérmenes estreptomycinasensibles y penicilinarresistentes:

Sensibilidad "in vitro" a la estreptomycinina

Germen	Microgramos por cm.	100 cm. ³
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0.05 a 64.0	50 a 6.400
<i>Brucella abortus</i>	0.05 a 3.75	375
<i>Brucella melitensis</i>	0.05	50
<i>Brucella suis</i>	0.05	50
<i>Eberthella typhi</i>	1.0 a 37.5	100 a 3.750
<i>Escherichia coli</i>	0.3 a 3.75	30 a 375
<i>Hemophilus influenzae</i>	1.56 a 5.0	156 a 500
<i>Hemophilus pertussis</i>	1.25 a 3.0	125 a 300
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.625 a 256	62 a 25.600
<i>Nycobact. tuberc. var. hominis</i> ..	0.15	15
<i>Pasteurella pestis</i>	0.75 a 1.5	75 a 150
<i>Pasteurella tularensis</i>	0.15 a 0.3	15 a 30
<i>Proteus vulgaris</i>	0.4 a 3.2	40 a 320
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.5 a 25.0	250 a 2.500
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.5	50
<i>Shigella paradysenteriae</i>	0.25 a 3.75	25 a 375

El poder antibacteriano es influido, en parte, por los propios microbios, ya que entre los clasificados como "sensibles" hay grupos y cepas cuya sensibilidad varía notablemente⁴⁷ (el bacilo de Friedlander requiere de 62 a 25.000 microgramos por 100 cm³); y también por la composición del medio de cultivo, ya que como es sabido hay sustancias que aumentan (extracto de carne, levadura de cerveza) y otras que disminuyen (cisteína, sangre total, plasma) su potencia.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA "IN VIVO"

Brucella: Con la "Brucella abortus" se ha encontrado que la infección experimental del cobayo²⁷ y embrión de pollo²³ es posible evitarla mediante el empleo de la estreptomycinina.

En algunos cobayos los cultivos persisten positivos, y a veces el dominio de la infección se consigue con la esplenectomía, ya que hasta el bazo, donde se acantonan los gérmenes, no llega el antibiótico³¹.

Eberthella typhi: Los embriones de pollo son protegidos si se suministra estreptomycinina:

Welch, Price y Randall⁴⁹ inoculando ratones blancos e inyectando el antibiótico por vía intraperitoneal en escasa cantidad, encuentra un índice de mortalidad mayor que el del grupo control. Creen que la estreptomycinina tiene un "efecto estimulante", lo que crea un problema serio cual es el de la resistencia adquirida por el empleo de dosis bajas.

Escherichia coli: En ratones a los que se les suministra diariamente junto con los alimentos, 30 a 300 miligramos de estreptomycinina se consigue hacer desaparecer en el contenido intestinal todos los coli, eliminación que persiste mientras se continúa con la ingestión⁴⁵.

Hemophilus influenzae^{2, 20}: Las experiencias se han hecho en ratones; se demuestra que es más eficaz que la sulfadiazina y el suero y que

asociada con sulfadiazina y penicilina su eficacia aumenta considerablemente.

Hemophilus pertussis: Infectando ratones con cantidades variables de gérmenes (5.000 a 40.000) e inyectando estreptomina en dosis de 0,5 a 2 mg durante 5 a 10 días se observa que con las dosis elevadas dadas durante largo tiempo el poder protector es mayor¹⁵. Bradford y Day⁴ instilando por vía intranasal suspensiones de bacilo de Pfeiffer recientemente aisladas e inyectando estreptomina subcutánea o intramuscular, hallan que el aumento de la resistencia y supervivencia es mayor en los tratados que en los controles, lo que permite suponer que el antibiótico puede ser de utilidad en el tratamiento de la infección humana, estando indicada su aplicación en los casos graves.

Klebsiella pneumoniae (bacilo de Friedlander): Heilman¹⁶ comprueba su efecto protector inoculando cobayos por vía intraabdominal; la instilación de los gérmenes por vía nasal requiere dosis más altas y tratamiento más prolongado.

Pasteurella pestis: Hay experiencia favorable en ratones²¹. En cobayos, Wayson y Mac Mahon⁴⁸ consiguen curar la infección experimental con sulfadiazina, sulfapirazina y estreptomina. Esta última tendría una eficacia algo superior, pero en cambio la sulfadiazina impide la recaída.

Pasteurella tularens: Heilman¹⁷ y Chapman con sus colaboradores⁷, en ratones comprueban, confirmando las experiencias "in vitro", el gran poder protector de la estreptomina que la hacen singularmente indicada para el tratamiento de esta afección. El número de animales salvados es mayor cuando las dosis son altas y la terapéutica se inicia precozmente.

Proteus vulgaris: Este agente que con el pseudomonas aeruginosa y el aerobacter aerogenes interviene en las infecciones de las vías urinarias, es sensible a la estreptomina. Ordal y Meyer³³ en embriones de pollo demuestran que el antibiótico protege al animal y elimina totalmente al microorganismo.

Salmonelas: Según Robinson y Smith⁵, la administración subcutánea de 50.000 a 100.000 microgramos de estreptomina hecha inmediatamente después de inocular ratones, son suficientes para proteger a un gran número de animales. Los resultados se superan con las inyecciones intraperitoneales.

Espiroquetas: Se la ha ensayado en la infección experimental por "borella novyi" (cepas del treponema recurrentis productor de la fiebre recurrente); por "leptospira isterohemorrhagiae" (agente de la enfermedad de Weil¹⁸ y en la sífilis del conejo^{9, 22}). La reacción de Kahn cuantitativa sufre una rápida caída del título de anticuerpos, llegando a negativizarse en alguno de los animales tratados.

Se calcula que su efectividad es 3.000 veces inferior a la de la penicilina cristalizada.

Mycobacterium tuberculosis: En sus primeros estudios experimentales, Schatz y Waksman⁴⁶ demostraron que la estreptomina es capaz de inhibir el crecimiento "in vitro" de esta bacteria; tal descubrimiento fué sin lugar a dudas, la piedra de toque para intensificar con renovados bríos las investigaciones sobre esta nueva sustancia.

Feldman y colaboradores^{11, 12} efectúan una serie de trabajos utilizando como animal de experimentación el cobayo, y en uno de los últimos con Hinshaw y Mann¹³ llegan a las siguientes conclusiones:

1º La estreptomina resultó eficaz para suprimir la infección tuberculosa experimental en el cobayo.

2º El producto en dosis de 6.000 unidades diarias, repartidas en 4 dosis y dado durante largo tiempo no provocó reacciones tóxicas.

3º Ejerció un efecto más bien supresor que esterilizante, y en cierto grado impidió las alteraciones de los tejidos.

4º En el 39 % de los casos hizo virar a la negatividad las reacciones positivas de tuberculina.

5º Los notables efectos de la estreptomina, capaz de modificar la tuberculosis potencialmente letal en el cobayo, animal muy susceptible, su baja toxicidad y la inocuidad de estas dosis, son condiciones suficientes que autorizan su empleo en la clínica.

Rockwell³⁹, basado en su experiencia en cobayos, considera que si bien la estreptomina tiene propiedades bacteriostáticas para el bacilo de Koch, carece de acción bactericida y bacteriolítica, lo que está de acuerdo con los trabajos de Lee y Stavitzky²⁶ en la infección experimental del pollo, ya que si bien impide la aparición de lesiones histológicas, deja muchos gérmenes en los órganos. Youmans y colaboradores^{50 a 53}, en ratones anotan un índice de mortalidad del 13 % en los tratados, en tanto que en grupo control ascendió a 87 %; los animales que recibieron estreptomina mostraron únicamente ligeras lesiones microscópicas con muy pocos bacilos.

Smith y colaboradores^{42 a 44}, comparan los efectos de la estreptomina y de la promina. Los resultados con 5.000 unidades de estreptomina son superiores a los que se obtienen con 0,5 g de promina por kilo de peso. La asociación permite salvar mayor número de cobayos con acentuada disminución y atenuación de la virulencia de los bacilos vivos, en los animales que fallecen. Los resultados se mejoran con derivados monosustituídos de promina, que son menos tóxicos, lo que habla en favor de un efecto sinérgico.

Virus y plasmodio del paludismo: La estreptomina es ineficaz en las infecciones provocadas por el virus de la psitacosis y el de la influenza¹⁴ y carece de propiedades preventivas o curativas para el paludismo⁴¹.

ABSORCION, DIFUSION Y EXCRECION EN LOS ANIMALES

Empleando varios métodos de administración se encuentra en términos generales que ⁶:

1º Los niveles máximos en la sangre aparecen entre 15 y 60 minutos.

2º Estos niveles se mantienen altos a continuación de una sola inyección en el cobayo y conejo en tanto que disminuyen más rápidamente en el mono, perro y ratón.

3º Se notan variaciones de la concentración sanguínea con iguales dosis entre los diversos animales, y a veces en el mismo animal. Con dosis únicas de 100.000 unidades se encuentran 20 a 30 unidades por cm^3 a los 30 minutos y son diez veces inferiores a las 4 horas.

4º Concentración urinaria: La estreptomicina administrada por vía parenteral aparece rápidamente en la orina. En perros, dentro de las primeras 24 horas se excreta del 50 al 80 %.

5º Bilis: En conejos, 8 horas después de una inyección por vía intravenosa se encuentra entre un 5 y 10 % de la cantidad total.

6º Globo ocular: Se aprecia una buena concentración de la droga en la conjuntiva, esclerótica, músculos y humor acuoso del ojo del conejo normal después de la inyección intramuscular o intravenosa de 10.000 unidades por vía intramuscular o intravenosa, por kilo de peso.

7º Materia fecal: La estreptomicina administrada por boca en dosis altas prácticamente no se absorbe, ya que únicamente aparece en la orina entre el 5 y el 10 %. Como tampoco es destruída por los jugos digestivos se concentra en las heces, lo que la hace particularmente apta para tratar las infecciones intestinales dándosela por vía oral.

EFECTOS TOXICOS

Los fenómenos tóxicos dependen de la pureza del producto, vía de suministro y dosis y de condiciones particulares del animal de experimentación.

Uno de los primeros efectos comprobados en gatos, fué la caída de la tensión arterial con vasodilatación periférica, contractura del útero e intestinos ^{25, 38}, estimulación de la secreción gástrica con inhibición temporaria de la diuresis. Esta acción se debe a una impureza presente en los primeros lotes y es debida a una sustancia de "tipo histamínico", ya que la inyección de histamina provoca iguales alteraciones ^{3, 8}.

Con miras a prevenir esots accidentes actualmente se exige a los preparados del comercio, entre otras condiciones ²⁴ "que la inyección intravenosa al gato en dosis de 300 unidades por k de peso, no debe producir un descenso de la tensión arterial mayor que el originado por 0,1 de gama por kilo de histamina base".

Mushett ^{29, 30} estudia el asunto en monos mediante el suministro de

grandes cantidades de estreptomina, comprobando en la sangre ligera anemia de tipo normocítico; protiduria de grado moderado y enrojecimiento local con edema. La autopsia reveló infiltración grasa del hígado y en menor proporción del riñón.

En ratas jóvenes se notó retardo de crecimiento e hiperexcitabilidad nerviosa. La aplicación directa sobre la corteza cerebral de monos, provoca convulsiones en el 30 % de los animales, en tanto que la inyección cisternal ocasiona trastornos cerebelosos.

Molitor y colaboradores²⁸ con dosis altas observan desasosiego, coma, y falla respiratoria que es en última instancia la causa de la muerte.

* * *

Hemos ya expresado repetidas veces que la actividad antibacteriana de la estreptomina "in vitro" es inhibida si se agrega al medio de cultivo sangre, plasma o suero. Y lo mismo sucede en el interior del organismo, habiéndose demostrado que la resistencia de los microbios sensibles en especial los gram positivos, aumenta de 4 a 8 veces³⁴.

Por lo tanto se aconseja que la estreptomina adquiera en los líquidos orgánicos concentraciones 4 a 8 veces superiores a las requeridas para inhibir el crecimiento de los gérmenes "in vitro".

Cuando los niveles sanguíneos oscilan entre 500 y 1.000 microgramos por 100 cm³ de plasma, salvo raras excepciones, quedan inhibidos casi todos los microorganismos estreptomina-sensibles.

Digna de consignar es la discrepancia que hay en ciertos casos entre la sensibilidad en las placas de cultivo y los resultados clínicos obtenidos.

En la brucelosis y tifoidea la eficacia del antibiótico es escasa no obstante ser sus respectivos agentes etiológicos muy sensibles. Se ha intentado explicar estos hechos paradójales admitiendo que el bacilo de Eberth al localizarse en el interior de las células, impide la llegada de la estreptomina, influyendo asimismo la acidosis febril propia de la enfermedad^{36, 37}.

En brucelosis se han logrado curaciones combinándola con sulfadiazina³⁵; y Nichols y Herrell³² consiguen esterilizar los hemocultivos después de la esplenectomía sugiriendo que el agente productor se acantonaría en la intimidad del órgano.

En fin, hay que expresar que las conclusiones obtenidas en la experiencia animal no siempre son aplicables estrictamente al ser humano. De los trabajos de Molitor y Mushett pareciera desprenderse que la estreptomina es tóxica para el riñón y el hígado, pero Hettig y Adcock^{10, 19} en dos enfermos de meningitis tuberculosa que recibieron 3 y 7 gramos de estreptomina y antes de morir hacen el estudio microscópico, no encuentran ninguna lesión atribuible a la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. *Abaza, A.*—La streptomycine. Etude expérimentale et therapeutique. G. Doin, Paris, 1947, 29.
2. *Alexander, H. E. and Leidy, G.*—Influence of streptomycin on tipe b. *Hemophilus influenzae*. "Science", 1946, 104, 101.
3. *Best, C. H. and Mc Henry, E. W.*—Histamine. "Phis. Rev.", 1931, 11, 37.
4. *Bradford, W. L. and Day, E.*—Therapeutic effect of streptomycin in experimental murine pertussis. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 60, 324.
5. *Couceiro, A.*—Streptomycin. "El Día Méd.", 1946, 51, 1981.
6. *Couceiro, A.*—Loc. cit. (15), pág. 1982.
7. *Chapman, S. S.; Downs, C. M. and Kowal, S. F.*—Studies of the bacteriostatic and bactericidal action of streptomycin on *Bacterium Tularente*. "J. Bact.", 1946, 51, 45.
8. *Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.*—Histamine shock. "Phys. Rev.", 1919, 52, 355.
9. *Dunham, W. E. and Rake, H.*—The activity of streptomycin in experimental syphilis. "Science", 1946, 103, 305.
10. Editorials and comments. Toxicity of streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 131, 745.
11. *Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.*—Effect of streptomycin in experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary report. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1944, 19, 593.
12. *Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.*—Streptomycin in experimental auberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1945, 52, 229.
13. *Feldman, W. H.; Hinshaw, H. C. and Mann, F. C.*—Streptomycin in experimental tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1945, 52, 269.
14. *Florman, H. L.; Weiss, A. B. and Council, F. E.*—Effect of large dosis of streptomycin and influenzal virus on chick embryos. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 61, 16.
15. *Hegarty, F. W.; Thiele, E. and Verney, W. F.*—The "in vitro and "in vivo" action of streptomycin against *Haemophilus pertusis*. "J. Bact.", 1945, 50, 651.
16. *Heilman, F. R.*—Streptomycin in the treatment of experimental infections with microorganisms of the Friedländer der group (*Klebsella*). "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1945, 20, 33.
17. *Heilman, F. R.*—Streptomycin in the treatment of tularemia. "Proc.. Staff Meet. Mayo Clinic", 1944, 19, 553.
18. *Heilman, F. R.*—Streptomycin in the treatment of experimental relapsing fever and leptospirosis icterohemorrhagica. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1945, 20, 169.
19. *Hettig, R. A. and Adcock, J. D.*—Studies on the toxicity of streptomycin for men: a preliminary report. "Science", 1946, 103, 355.
20. *Hewitt, W. L. and Rittman, M.*—Antibacterial action of penicillin, penicillin X, and streptomycin on *Hemophilus influenzae*. "Public Healt Rep.", 1946, 61, 768.
21. *Hornibrook, J. W.*—Streptomycin in experimental plague. "Public. Healt Rep.", 1946, 61, 473.
22. *Johson, S. A. M. and Adcock, J. D.*—Treatment of experimental syphilis in rabbits with streptomycin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 62, 109.
23. *Jones, D.; Metzger, H. J.; Schatz, A. and Waksman, S. A.*—Control of Gram-negative bacteria in experimental animals by streptomycin. "Science", 1944, 100, 103.
24. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, J. J.; Long, P. H.; Marshall, E. K. and Wood, W.*—National Research Council. Streptomycin in the treatment of infection. A report of one thousand cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 325.
25. *Kolmer, J. A.*—Penicillin Therapy. Appleton, New York-London,, 1945, 18.
26. *Lee y Stavitzky,*—Cit. en Cucchiani Acevedo, R. Estreptomicina y Tuberculosis. "Rev. de la A. M. A.", 1947, 61, 843.
27. *Live, I.; Sperling, F. G. and Stubbs, E. L.*—Effect of streptomycin on experimental Brucellosis in guinea pigs. "Am. J. Med. Sc.", 1946, 211, 267.
28. *Molitor, H.; Graesle, O. E.; Kuna, S.; Mushett, C. W. and Silber, R. H.*—Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. "J. Pharm. Exp. Ther.", 1946, 86, 151.
29. *Mushett, C. W.*—Cit. en Couceiro, A., loc. cit. (5), pág. 1984.
30. *Mushett, C. W.*—Cit. en Editorials and comments. Toxicity of streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 135, 745.

31. *Nichols, D. R. and Herrell, W. E.*—Streptomycin. Its clinical uses and limitations. "J. A. M. A.", 1946, 132, 200.
32. *Nichols, D. R. and Herrel, W. E.*—Loc. cit. (31), pág. 204.
33. *Ordal, A. J. and Meyer, E.*—The effect of streptomycin on *Proteus* infections of the chick embryo. "J. Bact.", 1946, 52, 67.
34. *Pulaski, E. J.* in Abstract of discussion del trabajo de Nichols y Herrell, loc. cit. (31), pág. 205.
35. *Pulaski, E. J. and Amspacher, W. H.*—Estreptomicina en tuberculosis. "Bull. U. S. Army Med. Dep.", 1947, 7, 221 in "Resúmenes de Publicaciones Médicas" (Squibb y Sons), 1947, 3, 34.
36. *Reimann, H. A.* in Abstract of discussion del trabajo de Nichols y Herrell, loc. cit. (31), pág. 204.
37. *Reimann, H. A.; Elias, W. F. and Price, A. H.*—Streptomycin for typhoid, a pharmacologic study. "J. A. M. A.", 1945, 128, 175.
38. *Robinson, H. J.; Smith, D. G. and Graessle, O. E.*—Chemotherapeutic properties of streptomycin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944, 57, 226.
39. *Rockwell, G. E.*—The ineffectiveness of streptomycin on tubercular infections. "J. Bact.", 1946, 51, 46.
40. *Schatz, A. and Waksman, S. A.*—Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium Tuberculosis* and related organisms. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944, 57, 244.
41. *Seeler, A. O.; Malanga, C. and Pieron, J.*—The effect of streptomycin on avian malaria. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 59, 291.
42. *Smith, M. I. and Mc Closky, W. T.*—The chemotherapeutic action of streptomycin and promin in experimental tuberculosis. "Public Healt Rep.", 1945, 60, 1129.
43. *Smith, M. I.; Mc. Closky, W. T. and Emmart, E. W.*—Influence of streptomycin and promin on proliferation of tubercle bacilli in the tissues of albino rat. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 62, 157.
44. *Smith, M. I.; Mc Closky, W. T. and Jackson, E. L.*—Studies on chemotherapy of tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 366.
45. *Smith, D. G. and Robinson, H. J.*—The influence of streptomycin and strepthricin on the intestinal flora of mice. "J. Bact.", 1945, 50, 613.
46. *Thompson, W. A. R.*—Streptomycin Practitioner, 1947, 133, 320.
47. *Waksman, S. A.; Reilly, H. C. and Schatz, A.*—Strain specificity and production of antibiotic substances: strain resistance of bacteria to antibiotic substances, specially to streptomycin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 31, 157.
48. *Wayson, N. E. and Mc Mahon, M. C.*—Plague: treatment experimental animals with streptomycin, sulfadiazine and sulfapirazine. "J. Lab. Clin. Med.", 1946, 31, 323.
49. *Welch, H.; Price, C. W. and Randall, W. H.*—Increase in fatality rate of *E. Thyphosa* for white mice by streptomycin. "J. Am. Pharm. Ass.", 1946, 35, 155.
50. *Youmans, G. P. and Feldman, W. H.*—The sensitivity of tubercle bacilli "in vitro" to streptomycin. "J. Bact.", 1946, 51, 47.
51. *Youmans, G. P. and Mc Carter, J. C.*—Streptomycin in experimental tuberculosis; its effects on tuberculosis infections, in mice produced by *Myc. Tub. var. hominis*. "Am. Rev. Tub.", 1945, 52, 432.
52. *Youmans, G. P. and Willinston, E. H.*—Effect of streptomycin on experimental infections produced in mice with streptomycin-resistant strain of *M. Tuberculosis var. hominis*. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 63, 131.
53. *Youmans, G. P.; Willinston, E. H.; Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.*—Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin; a preliminary report. "Proc. Staff Meets. Mayo Clinic", 1946, 21, 126.

Capítulo III

ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION

La inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa de la estreptomycin va seguida de su pasaje a la sangre, y después de distribuirse irregularmente en los líquidos orgánicos y vísceras macizas, se elimina

en su mayor proporción por la orina, en tanto que en cantidades escasas lo hace por el intestino.

En este capítulo trataremos de sintetizar lo elemental sobre su farmacología estudiando:

- a) Concentración en sangre.
- b) Distribución y difusión en los líquidos y vísceras del organismo.
- c) Eliminación.
- d) Suministro por boca y por nebulizaciones.

Concentración en sangre: Varía, como es natural, con la vía, la dosis y el ritmo de las inyecciones¹.

Anderson y Jewell dan estas cifras⁴:

Vía intramuscular

Con 600 mg: La concentración máxima se obtiene entre 60 y 120 minutos oscilando entre 12 y 15 microgramos por cm^3 . A las 12 horas había descendido entre 4 y 6 microgramos.

Con 300 mg: El máximo de 6 a 10 microgramos a la hora, y de 1 a 4 microgramos a las 6 horas.

Con 100 mg y 200 mg: Las concentraciones fueron más bajas aunque persistía en cantidades dosificables a las 6 horas.

Vía venosa

Con 600 mg: A los pocos minutos 28 a 40 microgramos por cm^3 , y entre 6 y 11 horas 4 microgramos.

Con 300 mg: La concentración inicial fué de 16 a 18 microgramos, bajando de 4 microgramos entre las 4 y 6 horas.

Zintel y colaboradores²⁰ con 600 mg intravenosos encuentran que la concentración es de 32,8 unidades por cm^3 a los 15 minutos; y de 4,9 unidades a las 6 horas. Por vía intramuscular y subcutánea las concentraciones fueron más bajas.

Dando inyecciones intramusculares de 375 mg cada 3 horas, con un total diario de 3000 mg, al tercer día la concentración varió entre 20 y 60 microgramos por cm^3 , y el mismo "nivel sanguíneo" se obtiene por venoclisis (3 g disueltos en 3 litros de solución glucosada al 5 %).

Los datos suministrados por otros autores son similares a los ya analizados^{3, 5, 11, 12, 17}.

Según Forgacs y colaboradores⁹ (experiencias en ratones, cobayos y conejos y estudios en el hombre), *los niveles sanguíneos más altos, cualquiera sea la vía empleada, aparecen entre 15 y 60 minutos, desapareciendo en su casi totalidad alrededor de las 4 horas.*

DISTRIBUCION

La estreptomycinina no penetra en el interior de los glóbulos rojos (investigación en células hemolizadas por enfriamiento) y su distribución se hace en forma progresiva y decreciente en los siguientes órganos y líquidos: bilis, riñones, pulmón, músculo cardíaco, cerebro e hígado.

En dos enfermos fallecidos de meningitis tuberculosa a los que se había administrado 4 gramos diarios se encontró: (Adcock y Hettig)²:

Líquidos y tejidos	Microgramos por gramo	
	Caso I	Caso II
Suero (postmortem)	12	43
Bilis de vesícula	21	? (*)
Riñón	20	96
Pulmón	6	6
Músculo cardíaco	1	5
Cerebro	0	Vestigios
Hígado	0	Vestigios

* En el enfermo II no se consiguió extraer bilis.

Líquido cefalorraquídeo: Cuando las meninges son normales la estreptomycinina prácticamente no llega al líquido cefalorraquídeo, ya que solamente ha podido demostrarse su presencia de cantidades ínfimas. En cambio, si la barrera hematoencefálica está alterada, las concentraciones que se obtienen son más elevadas. En casos de meningitis se encontró hasta 25 microgramos por cm^3 , lo que sugiere que la infección meníngea aumenta la velocidad de difusión del torrente sanguíneo hacia el líquido cefalorraquídeo.

Líquido pleural: En enfermos con empiemas y derrame tuberculosos se ha encontrado que el antibiótico adquiere concentraciones de aproximadamente la mitad del nivel sanguíneo¹⁸.

Líquido peritoneal: En enfermos con ascitis por cirrosis o insuficiencia cardíaca la estreptomycinina llega a la media hora y con la inyección única intramuscular o intravenosa de 500 a 600 miligramos adquiere concentraciones de 15 a 23 microgramos por cm^3 .

Bilis: Gutmann y colaboradores¹⁰ realizan estudios en perros y encuentran niveles elevados tanto en la bilis hepática como en la vesicular después de la inyección de dosis altas por vía intravenosa. En una experiencia se observó que el hígado concentra la estreptomycinina.

En el ser humano los datos obtenidos son contradictorios variando con el estado normal y patológico del hígado y vesícula. Si las vías biliares están permeables se eliminan por las mismas el 5 % del total inyectado en 24 horas; el antibiótico pasa con facilidad y la concentración biliar es a las 2 horas de la inyección subcutánea de 100 mg, el doble de la del plasma.

Zaslow, Counciller y Heilman¹⁹ verifican el comportamiento hepatovesicular de la penicilina y estreptomicina en enfermos de vías biliares.

En pacientes con obstrucción calculosa no se encontró ninguno de los dos agentes a continuación de la inyección intramuscular de 15.000 unidades de penicilina y 100 mg de estreptomicina. Ambas se hallan en gran cantidad en las vesículas con cístico permeable siempre que el parénquima hepático funcione normalmente. La concentración de estreptomicina en bilis es inferior a la del plasma, sucediendo lo contrario con la penicilina.

De estas investigaciones se deduce que no deben emplearse en la colecistitis obstructiva aguda, en tanto que en la calculosa crónica su utilidad es incierta.

Líquidos y medios oculares: En conejos, con inyecciones intramusculares de 10 mg por kilo de peso, se encuentran cantidades dosables en la conjuntiva, músculos intraoculares y esclerótica entre 2 y 4 horas después.

La inyección intravenosa de 600 mg en un enfermo con glaucoma dió a los 30 minutos: en sangre 40 microgramos por cm^3 y en el humor acuoso 3 microgramos. Con la aplicación local de un ungüento que contiene 5 mg por cm^3 se obtienen concentraciones muy bajas en córneas normales en tanto que alcanzan a 4 y 8 microgramos en las lesionadas. Con iontoforesis se logran niveles altos en el humor acuoso de animales de laboratorio⁴³.

Sangre del cordón umbilical y líquido amniótico: A los 10 minutos de la inyección intravenosa de 150 miligramos la estreptomicina apareció en el líquido amniótico y sangre del feto. No se notaron reacciones tóxicas en el niño y la concentración fué aproximadamente de la mitad de la sangre materna²¹. *Con esto se demuestra que es posible tratar las afecciones prenatales por gérmenes sensibles.*

Concentración en plasma

Vía	Intermitente	
	Cantidad	Concentración a las 5 h. en 100 cm^3
Intramuscular	100 mg	200 a 300 microgramos
	200 mg	500 a 600 " "
	300 mg	600 a 800 " "
	500 mg	900 a 1000 " "
	50 mg por k	330 a 2200 " "
Subcutánea	100 mg	150 " "
	200 mg	300 " "
	Continua	
Intramuscular	50 mg por kg	580 a 3000 " "
Intravenosa	1 g	600 a 800 " "
	2 g	3000 " "

Concentración en líquido cefalorraquídeo

Cantidad	Vía raquídea	
	Concentración	Horas
15 mg	0	24
30 mg	250 microgramos	22
80 mg	1250 „	24
Vía mixta		
I. R. 24 a 50mg	490 a 2800	24
I. M. 50 mg por k		

EXCRECION

Se hace principalmente por vía urinaria, alcanzando el máximo a las 3 horas con la inyección intravenosa. La cantidad total eliminada llega al 50 o al 75 % de la inyectada en 24 horas, excretándose un tercio del total entre la cuarta y doceava hora.

El ritmo de eliminación es mucho más lento que el de la penicilina, lo que sugiere que la estreptomocina puede quedar fijada en algún prótido del organismo de donde sería removida paulatinamente ⁶.

Restringiendo el suministro de líquidos se consigue aumentar considerablemente su concentración en orina en tanto que en enfermos con nefropatías graves se eleva el nivel sanguíneo ⁵.

Se supone que una parte es eliminada por las cédulas tubulares —igual que la penicilina— admitiéndose que puede disminuirse su excreción mediante el empleo de sustancias que interfieren en su eliminación ^{5, 7}.

La concentración elevada que adquiere en la orina, hacen de la estreptomocina una sustancia muy apta para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias.

Vía oral: Dada por boca no es destruída por los jugos digestivos y como no se absorbe, ya que no ha podido comprobarse su presencia en la sangre o en la orina, ni es destruída por los gérmenes intestinales, alcanza en el intestino grueso concentraciones altas eliminándose finalmente por las materias fecales. En un enfermo de Elías y Durso ⁸ al que se dieron 4 g, se halló el 64 % en las deposiciones con concentraciones de 21 mg por gramo de materia fecal; Rutstein y colaboradores ¹⁶ suministran cápsulas con estreptomocina cada 3 horas y consiguen un efecto bacteriostático significativo en dos de tres portadores con tifoidea; en un enfermo de Reiman, Elías y Price ¹⁵ se negativizaron las heces para el bacilo de Eberth, dando 1 gramo diario.

Estas propiedades hacen que el antibiótico pueda emplearse para esterilizar los portadores de tifoidea, y en el pre y postoperatorio de las infecciones del intestino grueso.

Nebulizaciones: Los aerosoles de estreptomocina no atraviesan los

alveolos, y como no es irritante para la mucosa, su uso está muy indicado en las infecciones del aparato respiratorio, sola o asociada a la penicilina¹⁴.

Inyección intrarraquídea: Los diversos autores están de acuerdo en el sentido de afirmar que la estreptomycin inyectada directamente en el conducto raquídeo se mantiene en concentraciones activas hasta 24 y 48 horas después. Con 15 a 20 mg se adquieren niveles de 13 a 25 microgramos por cm³.

Como síntesis útil de lo que acabamos de expresar puede decirse:

1º Por vía intramuscular intravenosa y subcutánea se adquiere el máximo de concentración en plasma entre 15 y 60 minutos. Con dosis altas es posible mantener niveles activos hasta 12 horas después, lo que significa que en los procesos crónicos que requieren tratamientos prolongados es posible hacer terapéutica eficaz con dos inyecciones diarias.

2º Por boca queda en el conducto gastrointestinal y es eficaz únicamente como tratamiento local.

3º Por nebulización no pasa a la sangre aconsejándose su empleo en las infecciones del aparato respiratorio.

4º En las infecciones del sistema nervioso es suficiente una inyección intrarraquídea cada 24 a 48 horas.

BIBLIOGRAFIA

1. Abaza, A.—La streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. G. Doin, Paris, 1947, 43.
2. Adcock, J. nad Hettig, R. A.—Absortion, distribution and excretion of streptomycin. "Arch. Int. Med.", 1946, 77, 178.
3. Alexander, H. E.; Leidy, G.; Rake, G. and Donovick, R.—Hemophilus influenzae meningitis treated with streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 132, 434.
4. Anderson, D. and Herrell, M.—The absorption, excretion and toxicity of streptomycin in man. "New England Jour. Med.", 1945, 233, 485.
5. Buggs, C. W.; Pilling, M. A.; Bronstein, B. and Hirshfeld, J. W.—The absorption, distribution and excretion of streptomycin in man. "J. Clin. Invest.", 1946, 25, 94.
6. Cucchiani Acevedo, R.—Estreptomycin y tuberculosis. "Rev. de la A. M. A.", 1947, 61, 840.
7. Editorial. Nueva substancia empleada para disminuir la eliminación de la penicilina. "La Sem. Méd.", 1948, 1, 19.
8. Elias, W. F. and Durso, J.—Blood, urine and fecales levels of streptomycin in the treatment of humain infections of Eberthella Typhosa. "Science", 1945, 101, 589.
9. Forgacs, J.; Kornegay, G. B. and Henley, T. F.—Studies on streptomycin. Assay in body fluid. "J. Lab. Clin. Med.", 1946, 31, 514.
10. Gutmann, M.; Trockman, R. and Try, A. C.—The concentration of streptomycin in dog bile. "J. Lab. Clin. Med.", 1946, 31, 313.
11. Heilman, D.; Heilman, F. D.; Hinshaw, H. C.; Nichols, D. and Herrell, W. E.—Streptomycin. Absortion, difussion, excretion and toxicity. "Am. J. Med.Sc.", 1945, 210, 576.
12. Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, J. J.; Long, P. H.; Marshall, E. K. and Wood, W. B.—Streptomycin in the treatment of infections. A report of one thousand cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 5.
13. Leopold, I. H. and Nichols, A.—Intramuscular penetrations of streptomycin following systemic and local administration. "Arch. Opht.", 1940, 35, 33.
14. Olsen, A. M.—Streptomycin in aerosol in the treatment of chronic bronchiectasis; preliminary report. "Proc. Soc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1946, 21, 53.

15. Reimann, H. A.; Elias, F. W. and Price, A. H.—Streptomycin for typhoid. "J. A. M. A.", 1945, 128, 175.
16. Rutstein, D. D.; Stebbins, R. B.; Catchcart, R. T. and Harvey, R. M.—The absorption and excretion of streptomycin in human chronic typhoid carriers. "J. Clin. Invest.", 1945, 24, 898.
17. Stebbins, R. B.; Graessle, O. E. and Robinson, J.—Studies on the absorption and excretion of streptomycine in animals. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 60, 68.
18. Steensken, W.; D'Esopo, N. and Wolinsky, E.—Excretion of streptomycin into tuberculosis cavities, the pleural space and the tracheobronchial tree, cit. in "J. A. M. A.", 1947, 135, 640.
19. Zaslav, J.; Counseller, V. and Heilman, R. F.—The excretion and concentration of penicillin and streptomycin in the abnormal human biliary tract. "Proc. Staff Meed. Mayo Clinic", 1946, 21, 94.
20. Zintel, H. A.; Flippin, H. F.; Nichols, A. C.; Willey, M. M. and Rhoads, J. E.—Studies on streptomycin. I. Distribution, excretion and toxicity. "Am. J. Med. Sc.", 1945, 210, 421.
21. Woltz, J. H. E. and Wiley, M. M.—Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and amniotic fluid. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 60, 106.

Capítulo IV

MECANISMO DE ACCION. RESISTENCIA A LA ESTREPTOMICINA Y EFECTO ESTIMULANTE SOBRE CIERTOS GERMESES

Se acepta sin discusión que la estreptomycin es bacteriostática³³, es decir, disminuye la vitalidad de los microorganismos sensibles impidiendo su multiplicación y permitiendo el ataque de las defensas orgánicas, aunque también para algunos gérmenes y en concentraciones altas sería bactericida^{16, 42}.

Su efecto es más notable cuando la división celular es acelerada, en la fase de crecimiento logarítmico; menor en la de retardo y casi nula en la de estado (los microbios pasan por tres etapas: la inicial o de retardo de multiplicación activa (crecimiento logarítmico), y de estado (cultivos viejos, infecciones crónicas))².

Por lo tanto es más eficaz en las infecciones agudas y en los episodios agudos de las infecciones crónicas⁸.

No se conoce el mecanismo íntimo mediante el cual actúa; pero no es improbable que lo haga interfiriendo en los complejos enzimáticos metabólicos, óxidorreductores —los gérmenes más sensibles son los que crecen en aerobiosis en tanto que los anaerobios son resistentes— indispensables para la vida de los agentes patógenos^{11, 36}.

Concentración en los líquidos orgánicos y efecto antibacteriano: El "nivel sanguíneo" eficaz es de 500 a 1000 microgramos por 100 cm³ de plasma. Esta concentración es de cuatro a ocho veces superior a la que requiere el antibiótico para inhibir el crecimiento "in vitro" de las bacterias sensibles.

RESISTENCIA Y EFECTO ESTIMULANTE

Hay dos formas de resistencia: la natural y la adquirida. La natural es propia de los gérmenes no sensibles y se debe a que la estreptomycin

es incapaz de alterar sus procesos vitales, ya que hasta ahora no se ha encontrado ningún inactivador similar a la penicilina.

Puede incluirse dentro de esta forma la que presentan los microbios estreptomicinasensibles por encontrarse en fases de no división (inicial y tardía); lo mismo que para la penicilina se supone que esta resistencia es temporaria y no transmisible a los descendientes. Es más frecuente en los procesos crónicos, ya que en los de evolución aguda la multiplicación es activísima.

Resistencia adquirida: Puede hacerse presente en los medios de cultivo o bien aparecer a continuación de tratamientos en animales de experimentación y en el ser humano.

Resistencia adquirida "in vitro": Ha sido demostrada en gonococos y meningococos²⁴, gérmenes de las infecciones urinarias²⁰, tuberculosas, etc.

Miller y Bohnhoff²⁴ como síntesis de su experiencia expresan: se determinó la resistencia de gonococos y meningococos inoculando series de placas con sangre agar que contienen cantidades graduadas de estreptomicina anotando la concentración más alta que permite el desarrollo de cualquier colonia en 48 horas.

Se encontró que la resistencia original o nativa de 6 cepas de gonococos oscilaba entre 6 y 40 unidades (microgramos) por cm^3 y la de 96 cepas de meningococos entre 1 y 40 unidades por cm^3 .

Los cultivos repetidos de gonococos y meningococos en medios de concentraciones progresivamente elevadas de estreptomicina aumentaron su resistencia rápidamente — a los cuatro o seis repiques— a tal punto que el desarrollo continuó en concentraciones de 75.000 unidades.

Estos meningococos estreptomicinarresistentes conservaron toda su virulencia al ser inoculados en ratones y produjeron infecciones letales con sepsis generalizada a pesar del tratamiento con 15.000 unidades, que es la dosis máxima para los animales. Infecciones similares con las mismas cepas antes de hacerse resistentes fueron regularmente curadas con dosis de 70 a 100 unidades.

La estreptomicinarresistencia persistió durante todo el tiempo que duró la experiencia, habiendo transcurrido tres meses y medio desde su iniciación. El aspecto macroscópico y las características físicas de las colonias así como la morfología de cada una de las células microbianas no mostraron alteración. Groessle y Frost¹⁵ en estafilococos dorados con estreptomicinarresistencia inducida "in vitro" hallan disminución del coeficiente de utilización de los glúcidos y anomalías de la función pigmentaria.

Willinston y Youmans⁴⁴ trabajando con 14 cepas de bacilos de Koch cultivadas en caldo plasma y estreptomicina, aumentan considerablemente su resistencia, la que se mantuvo durante 11 meses y Midlebrook y Ye-

gian²⁷ en sus experiencias comunican que la resistencia adquirida por los bacilos recién aislados persiste por lo menos durante 4 meses.

Resistencia adquirida a continuación del tratamiento en el ser humano: Se presenta principalmente en tuberculosis e infecciones urinarias.

Tuberculosis: Se ha comprobado en reiteradas oportunidades que en aquellos pacientes tratados durante largo tiempo con estreptomycin, los bacilos presentan una resistencia notablemente mayor a la que tiene antes de iniciarse el tratamiento^{17, 54}. En un relato del "Council on Pharmacy and Chemistry"⁹ se anota que 132 cepas del bacilo de Koch aislados de esputos y orina de enfermos, antes de la terapéutica fueron sensibles "in vitro" en concentraciones de 3 microgramos por cm³, concentración que siempre se adquiere en las cavidades, derrames pleurales y secreciones bronquiales con las dosis habitualmente aconsejadas. Si el tratamiento continúa, el bacilo en una considerable proporción de casos se hace resistente "in vitro" en concentraciones de estreptomycin mucho más alta de la que puede adquirir en los líquidos orgánicos y presumiblemente cuando esta situación se presenta es inútil continuar la medicación. De acuerdo a Mc Dermott y Muschenchein la resistencia fué observada a los 35 días y los bacilos tuberculosos de 19 pacientes en un total de 20 casos de tuberculosis pulmonar, crecieron libremente en el medio de Dubos modificado, con 500 microgramos por cm³ después de 90 a 100 días del tratamiento. Otros investigadores en una experiencia de conjunto indican que la resistencia apareció en concentraciones de más de 20 microgramos y comúnmente con más de 100 microgramos por cm³ en 39 de 62 pacientes (63 %) con 60 a 120 días de tratamiento. En una oportunidad se anotó cierta discrepancia en los datos debido a los medios de cultivo empleados, ya que en el de Dubos hay sustancias con propiedades bacteriostáticas.

En el momento actual y con la experiencia recogida, puede expresarse que la resistencia aparece por lo menos en dos tercios de los pacientes, después de un cierto tiempo. Y es razonable creer que los bacilos que desarrolla esta resistencia "in vitro" no responden a la terapéutica "in vivo". Concordante con este modo de pensar está el hallazgo de bacilos resistentes en pacientes que han sufrido la extensión de su enfermedad durante las últimas fases del tratamiento y la evolución de algunos focos que no responden favorablemente al intentarse una segunda cura.

Infecciones urinarias: Buggs y colaboradores⁶ aislan varios gérmenes que aumentaron su resistencia a la estreptomycin, y en algunas oportunidades llegó a ser hasta 256 veces superior a la primitiva. Finland con Murray y otros¹³ tratan 8 pacientes con pielonefritis crónicas en los que dieron dosis progresivamente crecientes de estreptomycin al observar que fracasaba. Estudiando la sensibilidad de las bacterias encuentran que al principio eran inhibidas en concentración de 10 a 25 microgramos por cm³

pero después de varios días se mostraron resistentes en concentraciones de 50.000 microgramos por cm^3 . Bondi, Ottember, Dietz y Brown⁵ en dos enfermos en los que la estreptomycin resultó ineficaz aislan cepas de aerobacter aerogenes mil veces más resistentes que al principio. Nichols y Herrell²⁸ y Adcock con Plumb¹, relatan hechos similares.

Por su parte, Alexander y Leidy³ lo anotan para el tipo b) de hemophilus influenza.

Efecto estimulante: La primera observación corresponde a Welch, Price y Randall⁴³, quienes inoculando ratones con bacilo tífico e inyectando estreptomycin intraperitoneal en dosis bajas registran un aumento de mortalidad del grupo de los animales tratados, comparado con el control. Con posterioridad Hull y Spink¹⁹ describen una cepa de brucella estreptomycinarresistente que crece mejor con el antibiótico que sin él, aunque se duda que el efecto dependa de la estreptomycin. Por último es muy sugestivo el hecho revelado por Miller, quien con Bohnhoff²⁵ encontró dos cepas de meningococos que desarrollaron la resistencia durante el cultivo inicial de colonias sensibles en medios que contienen estreptomycin en alta concentración. Una de las dos cepas posee la sorprendente característica de requerir estreptomycin para su crecimiento, ya que las colonias se multiplican abundantemente con cualquier concentración del antibiótico, pero que mueren cuando se transfieren a medios que no lo contienen.

Si este meningococo se inocula a ratones la infección no aparece hasta que los animales son tratados con estreptomycin en grandes dosis, sucumbiendo de sepsis.

Naturaleza de la resistencia adquirida: La aparición de la resistencia en las bacterias sometidas a la acción de los agentes quimioterápicos y antibióticos es un asunto de singular importancia tanto desde el punto de vista biológico como terapéutico.

La manera como los microorganismos se hacen resistentes a las sulfamidas está bastante aclarado; se admite que los mismos elaboran ácido paraaminobenzoico y metionina, sustancias indispensables para el funcionamiento de sus enzimas, con propiedades neutralizantes para las sulfamidas^{12, 34, 40}.

Nos parece conveniente comparar, pues se pueden sacar conclusiones útiles, la naturaleza y características de la resistencia a la penicilina y estreptomycin. En el caso de la penicilina^{32, 41} la aparición de la resistencia adquirida es muy raramente observada en la clínica. Según Miller²³, hay dos razones para esto: primero que la bacteria adquiere tan lentamente esa propiedad que muchas infecciones ya son controladas antes de que se haya desarrollado un grado demostrable de resistencia. Segundo, que la penicilina es suministrada actualmente en dosis muy altas, de tal modo que ese exceso proporciona un margen de seguridad adecuado para cubrir cualquier aumento de resistencia que pudiera presentarse.

La gran mayoría de las veces se trata de un proceso selectivo, es decir, que el antibiótico elimina los gérmenes sensibles y sobreviven únicamente los resistentes, tal como sucede en ciertas uretritis gonocócicas en las que cuidadosas búsquedas demuestran que el gonococo es eliminado totalmente, manteniéndose la infección por la invasión secundaria de gérmenes no sensibles.

Pero es indudable que la resistencia adquirida existe. Se la ha obtenido "in vitro" haciendo crecer gonococos y meningococos sensibles en medios que contienen cantidades crecientes de penicilina^{34,35}; en experiencias "in vivo" inoculando con meningococos animales tratados con dosis "subcurativas", aislando el germen en el foco de infección o en la sangre y repitiendo la inoculación en otros animales hasta conseguir cepas que provocan la muerte aunque se inyecten dosis grandes de penicilina²⁶. En el ser humano Spink y Ferris³⁸ aislan estafilococos que segregan penicilinas, enzima inhibidora de la penicilina.

Pero siempre la resistencia aparece muy lentamente, o después de numerosos repiques en los medios de cultivo.

Los gérmenes con penicilinarresistencia adquirida muestran cambios morfológicos bastante notables, son menos virulentos y su sensibilidad para las sulfamidas y estreptomycinina no se modifican.

Con la estreptomycinina los hechos se suceden en forma muy distinta, porque la resistencia aparece rápidamente; en los medios de cultivo después de dos o tres pases y en el ser humano a continuación de las primeras inyecciones.

Miller²³ admite que se debe a una verdadera mutación de los gérmenes que experimentan cambios en sus requerimientos metabólicos al ser sometidos a la acción de la estreptomycinina; para Klein y Kimmelman³⁰ se trata de un proceso de selección y resulta de la desaparición de los microbios sensibles con desarrollo y multiplicación de los resistentes.

Como los gérmenes estreptomycininasensibles no experimentan cambios morfológicos permaneciendo inmodificada su virulencia y sensibilidad para la penicilina³⁹, se deduce que el mecanismo de acción de las dos sustancias es diferente¹²⁴.

* * *

La posible aparición de la resistencia a la estreptomycinina crea un problema de indudable trascendencia terapéutica y epidemiológica. Terapéutica porque el tratamiento instituido en tales condiciones es absolutamente inoperante, y epidemiológica dado que si las cepas mantienen su resistencia durante largo tiempo, como parece suceder, sin atenuar su virulencia, pueden atacar a grandes grupos humanos en los cuales no se puede emplear como es lógico esta moderna arma terapéutica. De ahí la utilidad de difundir los medios que deben adoptarse para impedir esos inconvenientes, a saber:

a) Se evitará el uso de estreptomycin en procesos leves o de etiología dudosa, peligro que si bien por el momento es remoto por la carestía del producto, la incomodidad de su aplicación y el conocimiento de los efectos tóxicos, pudiera presentarse si se consigue como es de esperar, salvar esas dificultades.

b) Se darán desde el principio dosis adecuadas, prolongando el tratamiento hasta que desaparezca por completo la infección.

c) En las infecciones urinarias es indispensable dar dosis fuertes desde el primer momento y de acuerdo a Finland y colaboradores¹³ está muy indicada la alcalinización previa, ya que es sabido que la estreptomycin actúa más eficazmente en Ph alcalino. Asimismo se aconseja dar simultánea o sucesivamente otros antisépticos urinarios (sulfamidas, penicilina, etc.); en esta forma, además de aumentar su efecto antibacteriano (por sinergismo de acción), se eliminan con más facilidad los microbios resistentes a algunos de ellos y sensibles a los otros, previniéndose la aparición de la resistencia^{7, 31}.

Pero aun cuando la concentración en orina sea alta, la terapéutica fracasa si los gérmenes se localizan y acantonan en la intimidad de los tejidos, como pasa cuando hay obstrucción, cálculos, tumores, etc., que deben ser corregidos quirúrgicamente¹⁸.

Por supuesto que en todos los casos lo ideal sería hacer estudios serios de la sensibilidad, lo que prácticamente no puede efectuarse en nuestro medio.

d) En tuberculosis la cosa es ardua y compleja. Si en realidad como se ha comprobado "in vitro", el fenómeno aparece en gérmenes previamente sensibles alrededor de los 60 días, en ese momento debe suspenderse la estreptomycin. Pero esto puede no suceder "in vivo", por lo cual y mientras no se aclaren a ciertos hechos la terapéutica se prolongará en los casos graves durante cuatro meses¹⁰.

En los casos leves debe desaconsejarse su uso, ya que si aparece la resistencia no sólo impediría tratar al enfermo en caso de agravación, sino que la enfermedad transmitida a otras personas y provocada por los bacilos de Koch modificados en su sensibilidad, sería igualmente refractaria a la estreptomycin.

Si se tratase de la supervivencia y multiplicación de cepas resistentes, el empleo de otras drogas a los cuales esos pocos microorganismos son sensibles, harían desaparecer las dificultades anotadas.

En el momento actual y mientras no se disponga de algo mejor, está indicada: la asociación con las sulfonas, promina y derivados³⁷ (p-amino-difenilsulfona-N, N'-didextrosa sulfonato sódico) y promizola²¹ (4,2 diaminofenil-5'itazolilsulfona), que inhiben al bacilo de Koch²²⁻²⁰ y también agentes lipotropolíticos del tipo de la colina y metionina⁷⁴, que actuando sobre la cubierta lipóide del germen permitiría la acción más eficaz de las sustancias antituberculosas.

BIBLIOGRAFIA

1. *Adcock, J. D. and Plumb, R. T.*—Streptomycin for urinary tract infections. "J. A. M. A.", 1947, 133, 579.
2. *Albores, J. M.*—Penicilina en la práctica pediátrica, en Lecciones de Pediatría. Ed. "El Ateneo", Bs. Aires, 1947, pág. 19.
3. *Alexander, H. E. and Leidy G.*—Influence of streptomycin on tipe B hemophilus influence. "Science", 1946, 104, 101.
4. *Bigger, J. W.*—Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. "Lancet", 1942, 2, 497.
5. *Bondi, A. (Jr.); Ottenberg, D.; Dietz, C. C. and Brown, Ch. L.*—Streptomycin therapy in infections of urinary tract. Failure because of development of resistance. "J. A. M. A." 1946, 132, 634.
6. *Buggs, C. W.; Bronstein, B.; Hirschfeld, J. W. and Pilling, M. A.*—"In vitro" action of streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 130, 64.
7. *Carpenter, C. M.; Bahan, J. M.; Akerman, H. and Stokinger, H. E.*—Adaptability of gonococcus to four bacteriostatic agents, sodium sulfathiazole, rivanol lactate, promin and penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 60, 168.
8. *Corper H. C. and Cohn, M. L.*—Tubercle bacilli and fundamental chemotherapeutic and antibiotic action Yale. "J. Biol. and Med.", 1946, 19, 1.
9. Council on Pharmacy and Chemistry. The effects of streptomycin on tuberculosis in man. Preliminary statement. "J. A. M. A.", 1947, 135, 640.
10. Council in Pharmacy and Chemistry. Loc. cit. (9), pág. 641.
11. *Cucchiani Acevedo, R.*—Estreptomycin y tuberculosis. "Rev. de la A. M. A.", 1947, 61, 838.
12. *Damrosch, A. S.*—Chemoprophylaxis and sulfonamide resistant streptococci. "J. A. M. A.", 1946, 130, 124.
13. *Finland, M.; Murray, R.; Harris, W.; Kilham, L. and Meads, M.*—Development of streptomycin resistance during treatment. "J. A. M. A.", 1946, 132, 16.
14. *Goodward, A. C.*—Streptomycin and lipotropic agents in miliary tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 412.
15. *Graesle, O. E. and Forst, B. M.*—Induced "in vitro" resistance of staphilococci to streptomycin and penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 63, 171.
16. *Hamre, D.; Rake, G. and Donovich, R.*—Bactericidal action of streptomycin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 62, 25.
17. *Hinshaw, H. C.; Feldman, W. H. and Pfuetze, K. H.*—Treatment of tuberculosis with streptomycin. A summary of observations on one hundred cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 782.
18. *Hirschfeld, J. W.* in Abstract of discussion en la comunicación de Pool, T. L. and Cook, E. N., loc. cit. (31), pág. 587.
19. *Hull, W. H. and Spink, W. W.*—"In vitro" sensitivity of Brucella to streptomycin: development of resistance during streptomycin treatment. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1947, 64, 403.
20. *Knop, C. Q.*—Experimental study of the development of resistance to streptomycin by some bacteria commonly found in urinary infections. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1946, 21, 273.
21. *Lincoln, E. M.; Kirmse, T. W. and De Vito, E.*—Tuberculosis, meningitis in children. A preliminary report of treatment with streptomycin and "promizole". "J. A. M. A.", 1948, 136, 593.
22. *Lincoln, E. M.; Stone, S. and Hoffman, O. R.*—Treatment of miliary tuberculosis with promizole. "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1946, 82, 76.
23. *Miller, C.*—Development of bacterial resistance to antibiotics. "J. A. M. A.", 1947, 135, 75.
24. *Miller, C. P. and Bohnhoff, M.*—Streptomycin resistance of gonococci and meningococci. "J. A. M. A.", 1946, 130, 485.
25. *Miller, C. P. and Bohnhoff, M.*—The development o fstreptomycin resistant variantes of meningococcus. "Science", 1947, 105, 620.
26. *Miller, C. P. and Bohnhoff, M.*—Studies on the action of penicillin. V. Virulence of penicillin resistant strains of meningococcus. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 60, 356.
27. *Middelbrook, G. and Yegian, D.*—Certain effects of streptomycin on Mycobacteria "in vitro". "Am. Rev. Tub.", 1946, 54, 553.
28. *Nichols, D. R. and Herrell, W. E.*—Streptomycin. Its clinical uses and administration. "J. A. M. A.", 1946, 132, 202.
29. *Keith, H. M.*—Empleode quimioterapia en un caso de meningitis tuberculosa.

- "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", Resumen en "Arch. Arg. de Ped.", 1945, 34, 177.
30. Klein, M. and Kimmelman, L. J.—Development of streptomycin resistance by the shigellae. "J. Bact.", 1945, 59, 188.
 31. Pool, T. L. and Cook, E. N.—Present concepts of treatment of infections of the urinary tract. "J. A. M. A.", 1947, 133, 584.
 32. Rammelkamp, C. H. and Maxon, T.—Resistance of staphylococcus aureus to the action of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942, 51, 386.
 33. Rockwell, G. E.—The ineffectiveness of streptomycin on tuberculosis infection. "J. Biol.", 1946, 51, 46.
 34. Rof Carballo, J.—Errores y progresos en la terapéutica con sulfanilamidas. "Rev. Clín. Española", 1943, 8, 67.
 35. Schmidt, L. and Seeler, C. L.—Development of resistance to penicillin by pneumococci. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943, 52, 353.
 36. Segovia de Arana, J. M. y Palacios Mateos, J. M.—Estreptomycin. "Rev. Clín. Española", 1947, 24, 315.
 37. Smith, M. I.; Mc Closky, W. T. and Jackson, F. C.—Studies in chemotherapy of tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 366.
 38. Spink, W. W. and Ferris, V.—Penicillin inhibitor from staphylococci which has developed resistance to penicillin in the human body. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1945, 59, 188.
 39. Sullivan, M.; Stahly, G. and Birkeland, J. M.—Reciprocal sensitivity to streptomycin, streptihricin and penicillin. "Science", 1946, 104, 397.
 40. Vivino, J. J. and Spink, W. W.—Sulfonamide resistant strains of staphilococci; clinical significance. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942, 50, 336.
 41. Weissman, M. and Gate, J. S.—Tropical penicillin treatment of pyogenic infections of skin. "Bull U. S. Army Med. Dep.", 1945, 4, 516.
 42. Waksman, S. A. and Schatz, A.—Streptomycin: origen, nature and properties. "J. Am. Pharm. Ass.", 1945, 34, 273.
 43. Welch, H.; Price, C. W. and Randall, W. H.—Increase in fatality rate of E. Typhosa for white mice by streptomycin. "J. Am. Pharm. Ass.", 1946, 35, 155.
 44. Willinston, E. H. and Youmans, G. P.—Streptomycin resistant strains of tubercle bacilli. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 536.
 45. Youmans, G. P.; Willinston, E.; Feldman, H. and Hinshaw, H. C.—Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin: a preliminary report. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1946, 21, 126.

Capítulo V

INCONVENIENTES, FENOMENOS DE INTOLERANCIA Y TOXICIDAD

Los inconvenientes, fenómenos de intolerancia y toxicidad que trae aparejados el uso de la estreptomycin se deben en parte a las impurezas, aunque otros son provocados por el propio antibiótico.

Están condicionados por: a) Grado de pureza del preparado; b) Hipersensibilidad del paciente; c) Vía de suministro y d) Dosis diaria y duración del tratamiento.

En una estadística de 1000 casos del "National Research Council"⁴⁹, se señala una incidencia global de 20 % ,que aumenta proporcionalmente a la dosis; con 3 g diarios se presentan 46,6 % de reacciones y con 4 g ó más asciende al 60 %.

Estos fenómenos se pueden agrupar así:

INCONVENIENTES, FENOMENOS DE INTOLERANCIA Y TOXICIDAD

1º *Reacciones locales:**Musculares:*

Irritación, dolor, parestesias.

Venosos:

Flebalgia, trombosis.

Raquídeos:

Reacción meníngea, convulsiones, raquialgia, hiperalbuminorraquia, pleocitosis, paraplejía, neuralgia del ciático, shock, muerte.

2º *De tipo histamínico:*

Cefaleas, enrojecimiento de la piel, náuseas y vómitos, hipotensión.

3º *Por sensibilización:*

Erupciones de la piel, dermatitis por contacto, hipertermia, artralgias.

4º *Pirógenas:*

Hipertermia.

5º *Trastornos neurológicos:*

Zumbidos, vértigo, sordera, neuralgias, parálisis facial.

6º *Varios:**Sanguíneos:*

Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia, plaquetopenia, panhemocitopenia, hipoprotrombinemia.

Renales:

Protiduria, eritrocituria, cilindruria, insuficiencia renal.

Otros:

Púrpura hemorrágica, diarrea, ictericia, pscosis.

Su frecuencia en la estadística de 1000 casos ya señalada, es esta:

	Número de pacientes	o/o
Reacciones locales	28	2,8
De tipo histamínico	100	10
Por sensibilización	98	9,8
Pirógenos	49	4,9
Trastornos neurológicos	52	5,2
Varios	5	0,5

Algunos son agudos y otros se manifiestan con signos de intoxicación crónica³⁰; la pérdida de la audición, lesiones de piel del tipo de la dermatitis exfoliativa, las alteraciones renales y sanguíneas pueden exigir la suspensión del tratamiento; en los otros casos la medicación se continúa con adecuada vigilancia¹.

Locales.—Los efectos irritantes de la inyección intramuscular, tales como dolor, enrojecimiento, induración, etc., dependen del grado de pureza del producto, profundidad de la inyección, cantidad de vehículo, etcétera. Se evitan o por lo menos disminuyen con el agregado de clorhidrato de procaína (novocaína) al 1 %, a razón de 1 cm³ en 4 cm³ de la solución de estreptomicina. La sensación de hormigueo que a veces se presenta, desaparece al suspender el anestésico.

Los fenómenos de irritación venosa se evitan cambiando la vena; respecto a la trombosis es posible que pueda ser combatida, lo mismo que sucede con la penicilina, agregando heparina ²⁴.

Esta vía que en la infancia prácticamente no se emplea suele presentar inconvenientes serios, tales como vértigo, dificultad respiratoria, contracciones de tipo clónico y pérdida de la conciencia.

Raquídeos.—Las alteraciones del líquido céfallo-raquídeo producidas por la inyección intratecal, en general son leves y sin real importancia: estupor, confusión mental, reacción meníngea, pleocitosis, hiperalbuminosis, etc, que desaparecen con la interrupción de la terapéutica ^{4,18,26}.

Con los primeros preparados muy impuros se registran fenómenos de cierta gravedad y hay mencionados en la literatura casos de muerte.

Cairns, Duthie y Smith ⁶, clasifican las reacciones de acuerdo a su intensidad y seriedad, en leves, medianas y graves.

En las leves y medianas incluyen la pleocitosis y modificación respiratoria. Las graves se presentan a las pocas horas de la inyección en 4 pacientes con meningitis; 2 entraron en coma con modificaciones evidentes del pulso, temperatura y respiración y 2 fallecieron.

Sugieren que la gravedad está condicionada por la hipertensión intracraneana, con falla consecutiva cardiorespiratoria.

Alexander, Leidy, Rake y Donovic ³ relatan dos observaciones en lactantes de 1 año con meningitis a *H. influenzae* que entraron en estado comatoso casi inmediatamente después de la segunda inyección intratecal de 50 miligramos. Suspendida la medicación y ya a las 12 horas se notó gran mejoría. Uno de los niños, que falleció después de varios días, con líquido céfallo-raquídeo estéril, mostró un gran absceso sub-aracnoideo.

Como el tratamiento se hizo con lotes de estreptomicina impura, piensan los autores que los trastornos se deben más bien a las impurezas, ya que no se presentaron en tratamientos posteriores.

Farrington y colaboradores ¹² estudian los efectos tóxicos empleando sulfato de estreptomicina muy purificados; se inyectó 100 mg en 10 cm³ de solución fisiológica, en tres personas sin lesiones del sistema nervioso. Dos toleraron muy bien la inyección acusando únicamente cefaleas en los días siguientes, mostrando en el líquido céfallo-raquídeo 139 y 4 células por mm³. La tercera presentó cefaleas, náuseas y vómitos, cediendo la irritación meníngea a las 24 horas.

Un cuarto individuo con alteraciones inflamatorias del sistema nervioso central al que se hizo una inyección diaria durante 28 días, acusó dolor en las piernas posiblemente por irritación de las raíces.

En 6 casos se inyectaron dosis altas de 200 a 375 mg cada 48 horas durante largo tiempo con concentraciones de 4,5 a 17 mg por cm³.

Las dosis de 200 mg fueron en general bien toleradas; en cambio con 375 mg si bien no hubo evidencia de toxicidad en los 10 primeros días, luego apareció somnolencia y estupor, cefaleas, retención urinaria y disminución del número de respiraciones que persisten de 12 a 14 horas y desaparecen totalmente.

Para Cocchi^{7,8} la estreptomina puede provocar "meningitis química" con aumento de globulina y linfocitos en el líquido cefalorraquídeo; trastornos nerviosos graves de tipo bulbar con cianosis, disnea y bradifigmia.

A medida que aumenta el número de las inyecciones y a continuación de un segundo tratamiento, hay exacerbación de los síntomas anotados —por sensibilización— con vómitos, cefaleas, dolores, parestesias, etc.

Este autor recomienda dosis bajas de 25 mg a 50 mg de acuerdo a la edad que son tan eficaces como las más elevadas y ofrecen menos inconvenientes. Asimismo en la conferencia de St. Louis se ha decidido que la inyección intracecal diaria no debe exceder de 1 mg por kilo de peso¹⁰.

Reacciones de tipo histamínico.—Con los primeros lotes de estreptomina aparecieron con cierta frecuencia cefaleas, enrojecimiento de la piel, náuseas, vómitos e hipotensión, síntomas semejantes a los que provoca la inyección de histamina²¹.

Se comprobó que en los mismos había una sustancia "histaminosimil" que ha conseguido eliminarse en los preparados más puros mediante el empleo de la histaminasa⁹.

Actualmente se exige como condición para ser expendida en el comercio²⁰ que "la inyección intravenosa en el gato en dosis de 300 microgramos por kilo de peso no debe originar caída de la tensión arterial mayor que la provocada por la inyección de 0,1 gama de histamina base", de manera que sólo en personas hipersensibles pueden presentarse estos inconvenientes.

Se aconseja el cambio de producto y los antihistamínicos sintéticos (Benadryl, Piribenzamina).

Reacciones por sensibilización.—Se manifiestan en forma de erupciones de la piel del tipo máculopapular, eritematoso, urticariano o hemorrágico y dermatitis exfoliativa, difusas o localizadas, acompañadas a veces de elevación de temperatura, náuseas, vómitos, artralgias y eosinofilia.

La gran mayoría de estas manifestaciones aparecen entre el séptimo y décimo días, pero puede hacerlo a las 48 horas o más tardíamente y aun después de interrumpida la medicación. Persiste entre 24 horas y 9 días.

Si un enfermo ha tenido fenómenos de este tipo es corriente que vuelvan a aparecer al reiniciarse o efectuar nuevos tratamientos, ya en la primera inyección. Se han observado reacciones de sensibilización en el personal de laboratorio que prepara el antibiótico y en los encargados de su suministro a los pacientes. Rauchwergel, Erskine y Nalls³¹ relatan 6 casos de enfermeras que presentaron eritema inicial seguido de prurito muy molesto, erupción máculo-vesicular y descamación de la piel de los dedos que manipulan las jeringas y brazos, edema de párpados y fotofobia. Su aparición se comprobó entre los 15 y 18 meses de estar en contacto con la estreptomycinina.

Esto puede representar un inconveniente serio si esas personas necesitan en algún momento tratamiento estreptomycinico, por lo cual los autores mencionados proponen que se hagan pruebas cutáneas con el objeto de ensayar un programa de desensibilización en los que tiene reacciones positivas.

El mejor método parece ser la inyección intradérmica de 100 microgramos disueltos en 0,1 cm³ de solución fisiológica, ya que con el parche los resultados son irregulares por la dificultad de regular su concentración.

En lo referente a la interpretación se consideran estas manifestaciones como fenómenos de idiosincrasia (hipersensibilidad constitucional), o bien de hipersensibilidad adquirida².

Entre las medidas profilácticas aconsejadas, figuran: el uso de guantes de goma, el lavado cuidadoso de los brazos y de las jeringas; dejar enfriar el hervidor cuando éstos se esterilizan para evitar la "inhalación inadvertida" y cremas protectoras.

En los pacientes, si las lesiones son muy extendidas —especialmente cuando hay dermatitis exfoliativa— y la enfermedad está declinando, lo mejor es suspender el tratamiento; cuando el caso por su gravedad requiere continuarlo, hay que rebajar las dosis y cambiar de producto.

La adrenalina, efedrina, ácido ascórbico y gluconato de calcio son muy poco eficaces por lo que Nichols Herrell²⁰ prefieren el Benadryl (clorhidrato de éter beta dimetilaminoetil-bencidrílico): 1 cápsula de 50 mg tres veces por día, que actúa calmando el prurito.

En los niños se da preferencia al jarabe de Benadryl en dosis de 4 mg por kilo de peso y por día²².

Los resultados serían superiores con la Pyribenzamina (N' piridil-N' benzil-N-dimetiletildiamina); 1 pastilla de 50 mg cuatro veces por día en el adulto y dosis proporcionalmente rebajadas en el niño, ya que se obtiene la cesación de los síntomas a las 12 horas³¹.

Si hay lesiones hemorrágicas es conveniente vigilar la fórmula hemática que puede demostrar plaquetopenia, adoptándose las medidas propias del caso.

Eosinofilia.—El aumento de eosinófilos por encima del 5 % se presenta en cierto número de pacientes; si se asocia a otros fenómenos de hipersensibilidad su aparición se verifica casi siempre en los primeros días del tratamiento, desapareciendo después de una semana a tres meses.

Si se acompaña de sinovitis, artritis o miositis, es posible que se trate de una alteración vascular difusa, fenómeno que por otra parte ha sido observado por Rich²¹, Longcope²³ y otros con las sulfamidas y el suero.

En los pacientes tuberculosos suele hacer su aparición en el segundo y tercer mes del tratamiento, sin síntomas ni signos de hipersensibilidad. Un fenómeno similar ha sido observado en enfermos de lepra que reciben estreptomycinina con descenso gradual posterior, persistiendo a veces por encima de lo normal hasta cinco meses de tardar la medicación.

El hecho de que en ambas afecciones aparezca la eosinofilia, se eleve y luego descienda aunque se continúe la terapéutica, sugiere un efecto definido sobre la infección¹⁵.

Harrell ha demostrado que la inyección de fracciones lípidas purificadas del mycobacterio de la tuberculosis provoca reacción celular de los tejidos y al practicarse la biopsia se encuentra considerable cantidad de eosinófilos, neutrófilos polinucleares y células epitelioides. Este hecho según el autor daría la explicación del mecanismo del aumento de los eosinófilos, admitiendo que la estreptomycinina al inhibir el crecimiento de los microorganismos permite su destrucción, así como la gradual desintegración de las células que liberarían los lípidos ligados. Los fosfatidos y ceras removidos de los tejidos darían lugar a la respuesta eosinofílica. El estudio seriado de los eosinófilos permitiría seguir la evolución del proceso y controlar la eficacia de la estreptomycinina. Su aumento gradual hasta alcanzar el máximo entre los 60 y 90 días seguido de su disminución progresiva sería índice de buen pronóstico, en tanto que la ausencia de respuesta indicaría el desarrollo de cepas resistentes que pueden ser investigadas en los medios de cultivo.

El aumento y descenso de los reticulocitos en enfermos con anemia perniciosa que se presenta cuando son tratados con extractos hepáticos es un hecho bien conocido y representa una medida análoga de la efectividad de la terapéutica a través de la respuesta hematológica (Harrell).

Trastornos neurológicos.—Desde los primeros tiempos del empleo de la estreptomycinina pudo comprobarse sus efectos neurotóxicos sobre el octavo par craneano que se manifiestan clínicamente por zumbidos de oído, vértigo e hipoacusia que llega a veces a la sordera. Estudios

experimentales²⁷ efectuados en perros, aunque suministrando dosis diez a veinte veces superiores a las que se indican en el hombre, lo confirman ampliamente.

En un principio se discutió si estos trastornos eran consecuencia de la propia sustancia, de las impurezas o de la enfermedad —son más comunes en enfermos con tifoidea y meningitis tuberculosas— pero actualmente no cabe la menor duda que el antibiótico “per se” es capaz de provocarlos, siendo más numerosos y graves con dosis altas, productos impuros, si se la administra por vía intracecal y cuando hay insuficiencia renal.

El más frecuente parece ser el vértigo de grado leve, moderado o severo que se comprueba con los cambios de posición, aunque en ciertas ocasiones es preciso recurrir a la prueba calórica para ponerlo en evidencia. Aparece al primer día del tratamiento, entre los 17 y 25 días y hasta un mes después de suspendido el mismo. Persiste por lo común de 7 a 10 días, pero a veces se hace crónico e irreversible; afortunadamente la vista, el sentido muscular y articular son capaces de compensar la deficiencia laberíntica.

La sordera, mucho más seria, también suele instalarse. En 5 de 23 enfermos con alteraciones del octavo par, Brown y Hinshaw⁵ anotan disminución de la función auditiva precedida por zumbidos de tono bajo; en 3 fué definitiva. Fowler y Seligman¹⁴ examinan 81 pacientes tratados con estreptomycin, todos ellos libres de afecciones del oído antes de iniciar el tratamiento. La edad osciló entre 19 y 51 años y la gran mayoría estaban afectados de osteomielitis e infecciones de las vías urinarias. Las dosis fueron en general de 3 gramos diarios repartidos en 6 inyecciones con cantidades totales de menos de 10 g hasta 141 g.

Se hizo interrogatorio cuidadoso, descartándose los enfermos del oído, examen otoscópico, audiograma y prueba calórica de Kobrak.

Los resultados están sintetizados en el cuadro adjunto:

Resultados del examen de 81 pacientes

Audiométrico	N.º	o/o	Vestibular	N.º	o/o
Normal	26	32,1	Normal	65	80,2
Pérdida de tonos bajos	1	1,2	Retardada	13	16,0
Pérdida de tonos altos	42	51,8	Ausente	3	3,7
Pérdida de tonos altos y bajos	11	13,6			
Pérdida de todo tono .	1	1,2			

Como regla general la iniciación de los síntomas se produjo entre el 17º y 20º días.

En casi todos los casos desaparecen, ya que dos meses después de finiquitada la cura, solamente 3 de los sujetos examinados mostraron la

ausencia de respuesta vestibular. Al mes siguiente uno de ellos la recuperó. Otro mostró disminución grave de la capacidad auditiva después de dos semanas, pero 30 días más tarde había mejorado notablemente.

El mecanismo de los trastornos auditivos no está aún totalmente elucidado. El examen del material de necropsia da cuenta de la ausencia de alteraciones en el sistema nervioso central²⁷, tratándose casi con seguridad de un efecto neurotóxico periférico (laberintitis y retrolaberintitis).

Conviene reducir algo la dosis, cambiando la marca del producto, aunque si la gravedad del caso lo requiere se continúa como lo aconsejan Hinshaw y Feldman¹⁷.

Alteraciones renales.—Al pasar revista a los trabajos experimentales hemos citado las investigaciones de Mushett²⁸ en monos, quien comprueba protiduria de grado moderado y en la autopsia infiltración grasa del riñón. Hettig y Adcock¹⁶ administran estreptomycin en 9 pacientes de 15 a 61 años por vía intramuscular en cantidades que van desde 1,85 g a 72,25 g en lapsos de 48 a 56 días.

La prueba de la depuración ureica efectuada inmediatamente antes de la primera dosis y 96 horas después de la terminación, arrojó datos normales.

En un caso el análisis de orina reveló eritrocituria microscópica que cedió a los pocos días y en otro ligera protiduria y cilindruria que desaparecieron en 72 horas. En 2 pacientes con meningitis tuberculosa que habían recibido antes de su muerte dosis altas, ambos riñones estaban indemnes de lesión imputable al antibiótico.

Con sulfato de estreptomycin muy purificado (Mc Dermott)²⁵ únicamente aparecieron algunos cilindros hialinos y granulados que fueron más numerosos con Ph ácido. Las pruebas de funcionamiento renal efectuadas a los 7 días (depuración ureica, concentración de urea en plasma) dieron cifras normales en 9 pacientes.

Farrington y colaboradores¹³ estudian a fondo los efectos de la estreptomycin sobre el riñón mediante repetidos análisis de orina, pruebas de suficiencia renal y examen anatomopatológico en los casos que fallecen.

En la orina de 14 pacientes de un grupo de 17 se encontraron cilindros hialinos y granulados; en 10 a las 48 horas de instituída la medicación y en los otros entre 4 y 6 semanas. Cuando la reacción de la orina fué ácida la cilindruria apareció casi constantemente, pero bastó alcalinizar con bicarbonato de sodio para que disminuyera o desapareciera.

No hubo hematuria ni albuminuria.

El estado funcional del riñón se investigó mediante la determinación bisemanal de la concentración de urea en plasma, pruebas de concentración y dilución y depuración ureica. En un paciente el índice de depuración ureica bajó de 85 % a 50 %. En otro de 33 años que había recibido anteriormente sulfadiazina y penicilina, a las 24 horas de la administración de estreptomycin apareció albuminuria y se excretaron 11 a 20

cilindros diarios por campo con orina ácida. Urea en plasma, normal. Se interrumpe el tratamiento reanudándose a los 10 días y se encuentra que la depuración ureica que a las dos semanas era del 62 % descendió a los dos meses al 40 % con prueba de concentración normal. Al tercer mes y continuándose la terapéutica disminuyeron la albuminuria y la cilindruria manteniéndose sin modificaciones las cifras de urea y depuración uréica. Una vez suspendida, desaparecen rápidamente los signos urinarios y el índice de depuración ureica se normaliza.

La necropsia efectuada en 3 pacientes con cilindruria tratados durante 2 a 4 meses, no reveló ninguna alteración renal.

Farrington opina que la cilindruria y los signos de insuficiencia renal carecen de significado y se previenen mediante alcalinización. Es probable que se deba a la propia droga y a ciertas impurezas con propiedades nefrotóxicas que atacan el epitelio del tubo conorneado proximal desapareciendo aunque se continúe el tratamiento.

Sanguíneos.—La disminución del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, global o parcialmente son índices del ataque de la médula ósea exigiendo estricta vigilancia y suspensión del tratamiento si persisten o se acentúan.

La hipoprotrombinemia se presenta únicamente cuando se da estreptomycin por boca. La esterilización de la flora del tubo gastrointestinal que se produce en estas circunstancias elimina una de las fuentes productoras de vitamina K¹¹.

* * *

La impresión que se recoge de los relatos acerca del efecto tóxico y de la intolerancia a la estreptomycin indican que se trata de una sustancia de baja toxicidad, aunque mayor a la de la penicilina. Los inconvenientes más serios son la pérdida de la audición que puede ser crónica y definitiva, la dermatitis exfoliativa y las alteraciones sanguíneas que exigen la suspensión del tratamiento.

Los buenos resultados obtenidos en los casos graves justifican ampliamente su uso y disminuye notoriamente la importancia de los inconvenientes anotados.

BIBLIOGRAFIA

1. *Albertal, M.*—Estreptomycin y tuberculosis. "El Día Méd.", 1947, 66, 2173.
2. *Albores, J. M.*—Penicilina en Pediatría. Ed. "El Ateneo", Bs. Aires, 1946, 65.
3. *Alexander, H. E.; Leidy, G.; Rake, G. and Donovick, H.*—Hemophilus influenzae meningitis treated with streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 132, 435.
4. *Appelbaum, E. and Halkin, C.*—Tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis arrested with streptomycin. "J. A. M. A.", 1947, 135, 153.
5. *Brown, H. A. and Hinshaw, H. C.*—Toxic reaction of streptomycin on the eight nerve apparatus. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1946, 21, 347.
6. *Cairns, H.; Duthie, E. S. and Smith, H. V.*—Intrathecal streptomycin in meningitis; clinical trial in tuberculosis, coliform and others infections. "Lancet", 1946, 135, 242.
8. *Cocchi, C. y Pasquinucci, G.*—Primi risultati sulla terapia delle meningiti tuber-

- colari con la streptomycina associata a solfone e vitamina A. "Riv. Clin. Ped.", 1947, 45, 195.
9. *Couceiro, A.*—Streptomycin. "El Día Méd.", 1946, 51, 1984.
 10. Council on Pharmacy and Chemistry. The effect of streptomycin in man. "J. A. M. A.", 1947, 135, 635.
 11. *Emerson, G. A. and Smith, D. G.*—Induction of nutritional deficiency by oral administration of streptomycin. "J. Pharm. Exp. Ther.", 1945, 85, 336.
 12. *Farrington, R. F.; Hull-Smith, H.; Bunn, N. A. and Mc Dermott, W.*—Streptomycin Toxicity. "J. A. M. A.", 1947, 134, 681.
 13. *Farrington, R. F.; Hull-Smith, H.; Bunn, N. A. and Mc Dermott, W.*—Loc. cit. (12), pags. 682 and 686.
 14. *Fowler, E. and Seligman, E.*—Otic complications of streptomycin therapy. "J. A. M. A.", 1947, 133, 87.
 15. *Harrell, G. T.*—Streptomycin therapy and eosinophilia in correspondence. "J. A. M. A.", 1947, 134, 1198.
 16. *Hettig, R. A. and Adcock, J. D.*—Studies on the toxicity of streptomycin for man. A preliminary report. "Science", 1945, 103, 355.
 17. *Hishaw, H. C. and Feldman, W. H.*—Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis: A preliminary report. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1945, 20, 313.
 18. *Illanes Benitez, O. y Latorre Blanco, M.*—Tratamiento de la meningitis tuberculosa con estreptomycina. Comunicación preliminar. "Rev. Chilena de Ped.", 1947, 1, 390.
 19. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, J. S.; Long, P. H.; Marshall, E. K. (Jr.) and Wood, W. B. (Jr.)*—National Research Council Streptomycin in the treatment of infection. A report of one thousand cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 74.
 20. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, J. S.; Long, P. H.; Marshall, E. K. (Jr.) and Wood, W. B. (Jr.)*—Loc. cit. (19), pág. 5.
 21. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Appleton, New York-London, 1945, 18.
 22. *Logan, G. B.*—Use of Benadryl in treating some of the allergic diseases of childhood. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1945, 20, 436.
 23. *Longcope, W. T.*—Serum sickness and analogous reactions from certain drugs particularly sulfamides. "Medicine", 1943, 22, 251.
 24. *Martin, P.*—Heparin in intravenous infusions including penicillin therapy. "Brit. Med. Jour.", 1944, 2, 308.
 25. *Mc Dermott*, cit. in Keefer y colab., loc. cit., (19), pág. 76.
 26. *Mehas, C. R. and Truauux, W. E.*—Streptomycin in tuberculous meningitis. "J. A. M. A.", 1947, 135, 155.
 27. *Molitor, H.; Graessle, O. E.; Kuna, S.; Mushett, C. W. and Silber, R. H.*—Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. "J. Pharm. and Exp. Ther.", 1946, 86, 151.
 28. *Mushett, C. W.*, cit. in Editorial and Comments. "J. A. M. A.", 1946, 131, 745.
 29. *Nichols, D. R. and Herrell, W. E.*—Streptomycin. Its clinical uses and limitations. "J. A. M. A.", 1946, 132, 204.
 30. *Palacios Mateos, J. M. de y Segovia Arana, J. M.*—Aplicaciones clínicas de la streptomycina. "Rev. Clín. Española", 1947, 24, 385.
 31. *Ronchwerger, S. M.; Erskine, F. A. and Nalls, W. L.*—Streptomycin sensitivity. "J. A. M. A.", 1948, 136, 614.
 32. *Rick, A. R.*—Role of hipersensitivity in panarteritis nodosa by seven cases developing during serum and sulfonamides therapy. "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1942, 71, 123.

Capítulo VI

a) POSOLOGIA. VIAS Y DOSIS

Para encarar con el máximo de eficacia un tratamiento, hay que tener en cuenta ²:

1º Que si bien las soluciones pueden guardarse a la temperatura ambiente, siempre que no exceda de 30º C durante una semana, resulta

más conveniente mantenerlas en la heladera y emplearlas de preferencia dentro de las 24 a 48 horas de preparadas^{8, 9, 42}.

2º Que la concentración debe estar adecuada a la vía del suministro:

100 a 200 mg por cm³: para las vías intramuscular, intravenosa y subcutánea, por el método intermitente.

50 mg por cm³: para las nebulizaciones.

20 a 50 mg por cm³: para la intratecal.

1 a 5 mg por cm³: para mioclisis y venoclisis.

3º Dosis diaria, que varía dentro de ciertos límites para casos particulares, ya que es necesario tener en cuenta: el germen etiológico y su sensibilidad a la estreptomicina; gravedad y localización anatómica de la infección; edad y sexo del paciente; vía de suministro, etc.

En las infecciones generales hay que tratar de conseguir concentraciones de 500 a 1000 microgramos por 100 cm³ de plasma, lo que se logra inyectando de 0,50 g a 2 g repartidos en las 24 horas. Si se desea conseguir niveles más altos se suministran hasta 4 a 6 gramos, cantidades que no deben pasarse, ya que se acentúan los inconvenientes, sin mayores beneficios.

Las dosis diarias recomendadas son estas:

ADULTOS

“Council on Pharmacy and Chemistry”^{8, 9}: procesos graves, 2 a 4 g; procesos medianos, 1 a 2 g.

Nichols y Herrell³¹: 1 a 3 g; máximo 10 g.

Keefer y colaboradores²⁴ gradúan la dosis teniendo en cuenta la etiología del proceso:

0.50 a 1 g: tularemia, meningitis a *H. influenzae* (intramuscular e intratecal).

2 a 4 g: bacteriemias a germen gram positivo, peritonitis, colangitis.

3 a 5 g: tifoidea, salmonelosis.

4 a 5 g: fiebre ondulante.

Sweany⁴¹, de acuerdo al paciente da: 35 a 40 kg: 0,75 g; 45 a 60 kg: 1 g; 60 a 75 kg: 1,20 g; más de 75 kg: 1,50 g.

Hinshaw, Feldman y Pfurtze²¹: en tuberculosis 1 a 3 g.

NIÑOS

Sanford y O'Brien³⁸ y Krafchick²⁷: 1 g.

Alexander y colaboradores^{3, 4}: 20 mg por libra de peso (aproximadamente 50 mg por kilo de peso).

Se nota que no hay grandes diferencias entre niños y adultos, pudiendo adoptarse la siguiente posología de acuerdo a la edad:

Hasta los 6 meses: 0,50 g.

De 6 meses a 2 años: 0,50 a 1 g.

De 2 años a 12 años: 1 a 2 g.

Más de 12 años: 1 a 4 g.

Presentación comercial y preparación de las soluciones.—El sulfato o clorhidrato de estreptomina se expende en el comercio como polvo soluble en envases estériles, con diafragma de goma perforable, que contiene la actividad equivalente de 1 g de base de estreptomina pura.

Disuelta en cantidades variables de agua destilada o suero fisiológico estéril da estas concentraciones por cm^3 :

4 cm^3	250 mg
5 cm^3	200 mg
8 cm^3	125 mg
10 cm^3	100 mg
20 cm^3	50 mg
100 cm^3	10 mg
1000 cm^3	1 mg

VÍAS Y MÉTODOS

En los procesos generales la vía de elección es la intramuscular por el método intermitente, procediéndose en la siguiente forma:

1 g diario en 8 dosis: se disuelve el contenido de la ampolla en 8 cm^3 de agua destilada y se inyecta 1 cm^3 cada 3 horas.

1 g diario en 6 dosis: se disuelve en 6 cm^3 y se inyecta 1 cm^3 cada 4 horas.

1 g diario en 4 dosis: se disuelve en 4 cm^3 y se inyecta 1 cm^3 cada 4 horas.

Agregado de novocaína al 1 %:

1 g diario en 8 dosis: se disuelve en 6,5 cm^3 de solución fisiológica o agua destilada y se le agrega 1,5 cm^3 de novocaína.

1 g diario en 6 dosis: se disuelve en 4,5 cm^3 y se agrega 1,5 cm^3 de novocaína.

1 g diario en 4 dosis: se disuelve en 3 cm^3 y se agrega 1 cm^3 de novocaína.

Estos esquemas pueden modificarse y en los tratamientos a domicilio se aconseja repartir la cantidad diaria total en 5 cm^3 inyectando 1 cm^3 cada 4 horas desde las 8 hasta las 24 horas con un intervalo de descanso nocturno que va desde las 24 hasta las 8 horas del día siguiente¹⁰.

Ultimamente en los procesos crónicos que requieren tratamientos largos hay tendencia a hacer únicamente dos inyecciones diarias (una cada 12 horas)¹³.

Mioclisis.—Se disuelve la dosis total de 1 a 2 g en 500 a 1000 cm³ de solución fisiológica y se hacen pasar 12 a 25 gotas por minuto. Este método tiene muy poca aplicación.

Estreptomicina de absorción lenta.—Kolmer y colaboradores²⁶ han ensayado la mezcla de Romansky³⁷ para la penicilina (aceite de maní y cera de abeja al 4 %) y solvecilín (oxicolesterol y ésteres de colesterol), pero la cantidad que pasa a la circulación general es escasa quedando posiblemente fijada en los tejidos.

Con la emulsión acuosa de aceite y lanolina¹² (método de Freud y Thompson) y haciendo pasar la dosis total diaria en una sola inyección se ha obtenido en dos casos muy buenos resultados, aunque parece demostrado que los niveles sanguíneos son similares a los obtenidos cuando se emplea como disolvente agua destilada o solución fisiológica.

Golpe estreptomicínico.—De manera similar a la que se hace actualmente con la penicilina en ciertos procesos infecciosos¹⁵, aprovechando sus propiedades bactericidas y bacteriolíticas, Vergelin y Cohen Rua⁴³ en una enferma con tuberculosis hematodroma bilateral, inyectan 1 g de estreptomicina en una sola inyección (no se detalla el vehículo empleado ni la cantidad); baja la temperatura con sudoración profusa, pero al día siguiente aparece urticaria generalizada, dolor ocular y pesadez palpebral, seguido de zumbidos de oído. Hinshaw²⁰ admite que puede resultar ventajoso el suministro de 1 g en una sola inyección.

Vía intravenosa.—Las dificultades técnicas que presenta y por los inconvenientes serios que provoca esta vía no es aconsejable. Sólo en aquellas circunstancias en que se quiera atacar de firme la infección y únicamente durante 1 ó 2 días, se le emplea por el método intermitente o continuo, de acuerdo con la técnica detallada para las inyecciones intramusculares, continuándose por esta última vía.

Vía subcutánea.—Las concentraciones son algo inferiores a las empleadas para la intramuscular; el dolor y la absorción irregular impide que esta vía entre en la práctica diaria.

TRATAMIENTO LOCAL

Está indicado en las infecciones localizadas, asociada o no a las vías generales.

Vía oral.—Se dan 4 a 6 g diarios repartidos en 4 ó 6 dosis, en cápsulas, jugo de naranjas, leche, etc. Dado que no se observe ni se destruye es de cierta utilidad en la tifoidea, ya que disminuye el número de bacilos de Eberth eliminados por las heces, con lo que sería posible evitar la reinfección suprimiendo los portadores, y en la preparación de enfermos que requieren intervenciones quirúrgicas sobre el colon³⁶.

La esterilización de la flora intestinal, al eliminar microbios que sintetizan vitaminas, suele ocasionar trastornos (hipoprotrombinemia por carencia de vitamina K¹⁶).

Intratecal.—Se disuelven 25 a 125 mg de estreptomina en 5 ó 10 cm³ de solución fisiológica o agua destilada y se inyectan lentamente, previa extracción de igual cantidad de líquido céfalorraquídeo. También puede mezclarse con el líquido extraído.

Se repite a las 24 ó 48 horas^{28, 44}.

Teniendo en cuenta los inconvenientes anotados con el suministro por esta vía, últimamente se tiende a dar dosis bajas: Cocchi y Pasquinnucci⁵ recomiendan 25 mg en el niño de corta edad y 50 mg en el adulto joven.

Alexander y colaboradores⁴ 25 a 50 mg.

En la conferencia de St. Louis¹¹ celebrada en octubre de 1947 se ha convenido no pasar de 1 mg por kilo de peso y por día.

Intrapleural.—Se inyecta 0,50 a 1 g disuelto en 20 ó más cm³ de solución fisiológica.

Nebulizaciones.—Está indicada en las afecciones laríngeas y broncopulmonares a gérmenes estreptominasensibles y en el pre y postoperatorio de las bronquiectasias³².

Se disuelven 0,50 g en 20 cm³ de solución fisiológica nebulizándose 2 cm³ cada hora durante 10 horas; otros autores reducen a 4 el número de aplicaciones diarias.

Hay disminución rápida de microbios y la eliminación favorece al desarrollo de los gérmenes gram positivos. Este inconveniente se salva inhalando simultáneamente penicilina.

Asimismo se ha aplicado por vía transtorácica⁴, en instilaciones bronquiales¹⁴ y supraglótica, iontoforesis, etc.

Aplicaciones tópicas, .—No se han precisado sus indicaciones y posibilidades aunque sería después de las sulfamidas el mejor antiinfeccioso local. Se usa en soluciones de suero fisiológico, en concentraciones de 1 a 5 mg por cm³ para el tratamiento de heridas infectadas, antisepsia de operaciones, quemaduras, etc. Asociada a las sulfamidas al 5 % se la emplea en forma de polvos y ungüentos.

TRATAMIENTO MIXTO (LOCAL Y GENERAL)

En algunos procesos infecciosos tales como meningitis, peritonitis, artritis, pleuresías supuradas, etc., está indicado el uso simultáneo de estreptomina por vía local y general.

En las meningitis puede efectuarse así:

1 g diario repartido en 8 dosis intramusculares y 1 intratecal. Se

PLAN ESQUEMATICO DE TRATAMIENTO 34

Proceso	Dosis diaria g	Vía	Intervalo horas	Duración	Dosis total g
Absceso hepático y colangitis a G-	1-2	Intramuscular	3-4	5-10 días	5-20
Bacteriemia a G-	1-2	Intramuscular	3-4	7-10 días	7-10
Empiema a G-	0,5-1	Intrapleural	24-48		
Endocarditis a G-	1,5-2	Intramuscular	3-4	7-10 días	10,5-20
Fiebre ondulante	2	Intramuscular	3-4	10-14 días	20-28
Infecciones pulmonares agudas y crónicas a G-	1-2	Intramuscular	3-4	7 días	21-28
	6				
Infecciones urinarias	0,5	Nebulización	Continua	7 días	3-5
Meningitis a H. Influenzae *	1-2	Intramuscular	3-4	5-10 días	5-20
	0,5-1	Intramuscular	3-4	5-7 días	2,5-7
	50-100 mg	Intratecal	24-48	5-7 días	125-700 mg
Meningitis a Koch **	1-2	Intramuscular	3-4	2-6 meses	60-360
	25-100 mg	Intratecal	24-48	30-40 días	1,5-4
	1,5-2	Intramuscular	3-4	7-10 días	10,5-20
Peritonitis a G-	1,5-2	Intramuscular	3-4	5-10 días	7,5-20
Salmonelosis	1,5-2	Intramuscular	3-4	5-10 días	20-40
	4	Oral	6	20-40	20-28
Tifoidea	2	Intramuscular	3-4	10-14 días	20-28
	2	Oral	6	10-14 días	20-28
Tuberculosis ***	0,5-1	Intramuscular	4	3-4 meses	90-240
Tularemia		Intramuscular	3-4	5-7 días	1,5-4

PROFILAXIS

Intervenciones en intestino grueso	4	Oral	6		
Intervenciones en pulmón	2	Intramuscular	3-4		
	6				
	0,5	Nebulización	Continua		

* Si la punción lumbar ofrece inconvenientes puede emplearse exclusivamente la vía intramuscular (Hoynes y Brown 22).

** La cantidad de estreptomina intratecal varía con la edad:

Hasta dos años	25 mg
De 2 años a 12 años	50 mg
Más de 12 años	50 mg a 100 mg

En la Conferencia de St. Louis se aconsejó dar 1 mg por kg de peso cada 24 a 48 horas.

*** En los procesos tuberculosos que requieren terapéutica prolongada (excepción de la tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa) son suficientes 2 inyecciones diarias (una cada 12 horas).

disuelve el polvo en 8,5 cm³ de agua destilada y se extraen 0,5 cm³ que contiene aproximadamente 65 mg de estreptomina.

Por vía intramuscular se inyecta 1 cm³ cada 3 horas y los 65 mg se introducen por vía intratecal procediendo de acuerdo a lo indicado con anterioridad.

Si se desea agregar novocaína, se disuelve en 7 cm³ de agua destilada o solución fisiológica y previa extracción de 0,5 cm³ (75 mg) para la vía intratecal se agrega 1,5 cm³ de novocaína.

Duración del tratamiento.—En los procesos agudos se suministran dosis altas durante 48 a 72 horas, ya que de lo contrario los gérmenes pueden hacerse estreptominaresistentes. Se mantienen las mismas dosis o bien se reducen a la mitad por lo menos hasta dos o tres días después que han desaparecido los síntomas y signos de actividad. En general, el tratamiento dura de 5 a 14 días.

En los procesos crónicos sirven de guía la evolución del cuadro clínico y los datos suministrados por el laboratorio.

En tuberculosis se recomienda prolongar la medicación por lo menos durante dos meses, no pasando de cuatro meses, salvo casos excepcionales.

En meningitis tuberculosa la vía intrarraquídea se usa durante 4 a 6 semanas, pudiendo hacerse las inyecciones todos los días o bien día por medio.

b) INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y FRACASOS

Keefer²³ basado en 1500 observaciones, agrupa las indicaciones y contraindicaciones en esta forma:

Grupo I.—En los que la estreptomina tiene una indicación precisa:

1º Todos los casos de tularemia. 2º Todas las infecciones de *H. influenzae*: meningitis, endocarditis, laringotraqueítis, infecciones de las vías urinarias, infecciones pulmonares. 3º Todos los casos de meningitis debidas a: *E. coli*, *B. proteus*, *B. Friedlander*, *B. lactis aerogenes*, *B. pyocaneus* (*ps. aeruginosa*), *B. paratyphoid* (*salmonella paratífica*). 4º Todos los casos de bacteriemia debidos a gérmenes gram positivos: *E. coli*, *B. proteus*, *A. aerogenes*, *B. pyocaneus*, *B. Friedlander*. 5º Infecciones de las vías urinarias debidas a: *E. coli*, *B. proteus*, *B. Friedlander*, *B. lactis aerogenes*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*.

Grupo II.—En los que la estreptomina se comporta como un agente terapéutico útil aunque su posición no está definitivamente determinada:

1º Peritonitis por gérmenes gram negativos. 2º Neumonía por *B. Friedlander*. 3º Abscesos del hígado por gérmenes gram positivos. 4º Angiocolitis por gérmenes gram negativos. 5º Infecciones vasculares, cardíacas y endocarditis producidas por gérmenes penicilarresistentes y estrep-

tomicinasensibles. 6º Tuberculosis. 7º Infecciones pulmonares crónicas debidas a una flora mixta gram negativa. 8º Pleuresía purulenta a gérmenes gram negativos.

Grupo III.—Donde la estreptomicina es de valor discutible:

1º Tifoidea. 2º Brucelosis. 3º Salmonellas.

Grupo IV.—Donde la estreptomicina es ineficaz:

1º Todas las infecciones por clostridios. 2º Paludismo. 3º Infecciones por Rickettsias. 4º Infecciones por los hongos. 5º Infecciones a virus.

El Council on Pharmacy and Chemistry⁹ en uno de los últimos de sus periódicos relatos, introduce ciertas modificaciones y propone la siguiente lista de indicaciones y contraindicaciones:

La estreptomicina es efectiva en:

Numerosas infecciones biliares a gram negativos.

Tularemia.

Meningitis y neumonía a *Hemophilus influenzae*.

Infecciones urinarias, heridas infectadas y bacteriemia debidas a:

E. coli, *B. proteus*, *Ps. aeruginosa*, *A. aerogenes*.

Peste.

Meningitis por cualquier bacilo gram negativo.

Infecciones debidas a *K. neumoniae*.

Disentería por *Shigella*.

Ocasionalmente es efectiva en:

Ciertas infecciones debidas a microorganismos gram positivos y cepas estreptomicinasensibles cuando no responden a la penicilina:

Bacteriemia y septicemia debidas a estreptococos hemolíticos.

Endocarditis por estreptococos viridans.

Infecciones a estafilococos aureus.

Infecciones a estafilococos albus.

Difteria (aunque ineficaz contra la toxina, por la cual la antitoxina debe ser siempre el primer tratamiento).

(Es digno de remarcar que la penicilina es la droga de elección en el tratamiento de estas infecciones, excepto la difteria, y excepcionalmente la estreptomicina tiene valor clínico).

Parcialmente efectiva aunque la extensión de su uso no está aún determinado:

Pertussis.

Tuberculosis.

Lepra.

Gonorrea.

Generalmente no debe ser usada por el momento en:

- Tifoidea.
- Paratifoidea.
- Disentería amebiana.
- Fiebre ondulante.
- Toxoplasmosis.
- Histoplasmosis.
- Fiebre reumática.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Lupus eritematoso localizado.
- Mononucleosis infecciosa.
- Pénfigo.
- Leucemia aguda y crónica.
- Coccidioidomycosis.
- Colitis ulcerosa.
- Paludismo.
- Poliomielitis y todas las otras infecciones a virus.
- Blastomicosis.
- Moniliasis.
- Sífilis.

Alexander³ da estas indicaciones para el uso de estreptomycinina en pediatría:

a) *Estreptomycinina exclusivamente:*

- 1º Cualquier tipo de meningitis por H. influenzae de leve o mediana gravedad.
- 2º Tularemia.
- 3º Infecciones de las vías urinarias, de la sangre o de las meninges por gérmenes de los grupos proteus o pseudomonas.
- 4º Casos graves de tifoidea o brucelosis.
- 5º Infecciones de las vías urinarias por gérmenes de los grupos coli y aerobacter, si han fracasado las sulfamidas.

b) *Estreptomycinina y sulfadiazina:*

- 1º Infecciones de la sangre o de las meninges originados en el tubo digestivo.
- 2º Meningitis graves por H. influenzae de otro tipo que el b).

c) *Estreptomycinina, sulfadiazina y suero de conejo:*

- Meningitis graves por H. influenzae tipo b).

d) *Hay razones para creer que la estreptomycinina puede ser eficaz en la disentería bacilar y en algunas infecciones por salmonellas, K. pneumoniae y H. pertussis, aunque la experiencia clínica no es hasta ahora lo suficiente para sentar conclusiones.*

Entre las contraindicaciones, cabe anotar, además de las ya mencionadas:

Su dilución en solución glucosada.

El empleo simultáneo de grandes cantidades de ácido ascórbico.

Su asociación con suero, plasma y sangre total.

La aparición de fenómenos tóxicos graves.

Terapéutica acidificante (especialmente en las infecciones urinarias).

FRACASOS

Son imputables a las siguientes causas²⁵:

Tratamientos de infecciones por gérmenes resistentes a su acción antibacteriana.

Dosificación inconveniente, ya porque las dosis sean insuficientes o bien porque no se prolongue el tratamiento en forma adecuada.

Aparición de la resistencia adquirida "in vivo" en el curso de la terapéutica.

Sobreinfección con gérmenes resistentes.

Localización de la infección en regiones donde la estreptomicina no puede llegar en cantidad suficiente.

c) ASOCIACION MEDICAMENTOSA

A veces resulta conveniente asociar a la estreptomicina ciertos medicamentos con el objeto de: a) Coadyuvar en el tratamiento por tratarse de infecciones mixtas debidas a agentes etiológicos, sensibles a unos y resistentes a otros (penicilina, sulfamidas). b) Para reforzar su acción (promina, promizola, ácido paraaminosalicílico, suero de conejo, etc.). c) Para facilitarla (agentes lipotropos, alcalinos). d) Para disminuir sus propiedades tóxicas (alcalinos).

a) Su asociación con la penicilina en nebulizaciones, ha permitido a Olsen³² obtener magníficos resultados en las supuraciones de pulmón.

b) En infecciones mixtas por gérmenes gram positivos y gram negativos está indicado emplear la asociación estreptomicina-penicilina. Ambas pueden cargarse en la misma jeringa, con lo que se ahorran incomodidades al enfermo³⁴.

Experiencias de Ramón y Richou³⁵ han demostrado que la penicilina tratada con 0,03 a 0,05 % de solución comercial de aldehído fórmico, mantiene su actividad y no se contamina con microbios durante más de tres meses a temperaturas de 20° C a 40° C y por cuatro semanas si la temperatura es de 15° C a 20° C.

La estreptomicina tratada en la misma forma conserva su potencia cuatro meses a temperaturas entre 13° C y 18° C, y lo mismo sucede con la mezcla de los dos antibióticos.

Como es lógico, esto permite usar ambas sustancias simultáneamente en un vasto número de infecciones mixtas, lo mismo que en el tratamiento local de los convalescientes o portadores de difteria y en la prevención de los individuos que viven en ambiente con tos convulsiva.

Combinada con sulfadiazina es más eficaz para la brucelosis³³, y según Alexander³ en los casos graves de meningitis a *H. influenzae* tipo b está indicada la asociación estreptomycin-sulfadiazina-antisuero específico de conejo.

Smith y colaboradores^{39, 40} en cobayos y ratas blancas obtienen efectos muy beneficiosos con la asociación estreptomycin-promina (p. p-diaminodifenilsulfona-N, N'-didextrosa sulfonato sódico), los que son superados si se emplean derivados monosustituídos de la sulfona, que tienen además la ventaja de ser menos tóxicos. El uso separado de la misma sustancia da resultados muy inferiores.

La misma impresión se desprende del relato de Cocchi y Pasquicucci⁶, quienes presentan estadísticas de meningitis tuberculosas con porcentajes de mejoría o curación muy superiores a la de los autores que emplean únicamente estreptomycin.

Lincoln y colaboradores²⁹ tratan 7 niños con meningitis tuberculosa mediante la asociación de estreptomycin-promizola (4,2 diaminofenil-5'-tiazolil sulfona) con resultados muy buenos y de acuerdo a ellos la asociación es aconsejable, ya que así se unen el efecto rápido de la estreptomycin con la acción retardada de la promizola, puesto que hay evidencia que esta última recién comienza a actuar eficazmente después de 6 semanas.

c) Con agentes lipotropos (clorhidrato de colina y mationina) Goodward¹⁹ medica a un paciente con tuberculosis miliar y aunque no es categórico al respecto, sugiere que dichos agentes facilitarían la acción de la estreptomycin actuando sobre los tejidos del bacilo de Koch o sobre la sustancia caseosa de los tejidos, permitiendo una más fácil penetración.

En tres enfermos con infecciones de las vías urinarias Finland y Murray¹⁸ alcalinizan la orina previamente a la iniciación del tratamiento con estreptomycin obteniendo la eliminación rápida de los microorganismos, mientras que en 8 enfermos en los que apareció estreptomycin-resistencia, la orina era ácida.

d) Farrington y colaboradores¹⁷ demuestran que la cilindruria y otros signos de insuficiencia renal pueden ser prevenidos y si se presentan desaparecen suministrando bicarbonato de sodio.

BIBLIOGRAFIA

1. Abaza, A.—La streptomycine. Etude Expérimentale et Therapeutique. G. Doin, et Cie., Paris, 1947, 54.
2. Albores, J. M.—Estreptomycin en Pediatría. 2ª parte. "La Semana Méd.", 1948, 1, 313.
3. Alexander, H. E.—Streptomycin in pediatrics. "J. Ped.", 1946, 29, 192.
4. Alexander, H. E.; Leidy, G.; Rake, C. and Donovan, R.—Hemophilus influenzae meningitis treated with streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 132, 434.

- 4 a) *Castex, M.; Capdehourat, E. L. y Rechiniewski, C.*—Acción de la estreptomycin inyectada transtorácicamente sobre la flora microbiana de la expectoración de supurados crónicos pulmonares. "La Prensa Méd. Arg.", 1947, 34, 1885.
5. *Cocchi, C. y Pasquinucci, G.*—Primi risultati sulla terapia delle meningiti tubercolari con la streptomycin associata a sulfone e vitamina A. "Riv. Clin. Ped.", 1947, 45, 195.
6. *Cocchi, C. y Pasquinucci, G.*—Loc. cit. (5), pág. 199.
7. *Couceiro, A.*—Streptomycin. "El Día Méd.", 1946, 51, 1992.
8. Council on Pharmacy and Chemistry. Streptomycin. "J. A. M. A.", 1947, 133, 320.
9. Council on Pharmacy and Chemistry. Streptomycin. "J. A. M. A.", 1947, 135, 839.
10. Council on Pharmacy and Chemistry. The effects of streptomycin in man. "J. A. M. A.", 1947, 135, 635.
11. Council on Pharmacy and Chemistry, loc. cit. (10), pág. 369.
12. *Cucchiani Acevedo, R.*—Streptomycin y tuberculosis. "Rev. de la A. M. A.", 1947, 66, 841.
13. *Current comment.* Dosage of streptomycin in tuberculosis. "J. A. M. A.", 1947, 135, 842.
14. *Durant, T. M.; Sokalchuck, A. J.; Norris, Ch. M. and Brown, Ch. L.*—Streptomycin therapy in hemophilus influenzae pulmonary infections. "J. A. M. A.", 1946, 131, 194.
15. *Editorial.* Un nuevo método para el suministro de penicilina. "La Semana Méd.", 1947, 1, 833.
16. *Emerson, G. A. and Smith, D. G.*—Induction of nutritional deficiency by oral administration of streptomycin. Jour. Pharm. Exp. Therap., 1945, 85, 336.
17. *Farrington, R. F.; Hull-Smith, H.; Bunn, P. A. and Mc Dermott, W.*—Streptomycin toxicity. "J. A. M. A.", 1947, 134, 681.
18. *Finland, M.; Murray, R.; Harris, W.; Kilham, L. and Meads, M.*—Development of streptomycin resistance during treatment. "J. A. M. A.", 1946, 132, 16.
19. *Goodward, A. C.*—Streptomycin and lipotropic agents in miliary tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 412.
20. *Hinshaw, H. C.*—Cit. in Cucchiani Acevedo, R., loc. cit. (12), pág. 839.
21. *Hinshaw, H. C.; Feldman, W. H. and Pfuete, K. H.*—Treatment of tuberculosis with streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 132, 782.
22. *Hoyne, A. L. and Brown, R. H.*—Intrathecal therapy not required for H. influenzae meningitis. A report of 28 cases. "J. A. M. A.", 1948, 136, 597.
23. *Keefer, C. S.*—Indications, contre-indications, mode of administration, dosage and toxic effects of streptomycin. "J. Am. Pharm. Ass.", 1946, 7, 461.
24. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, S. L.; Long, P. H.; Marshall, E. K. (Jr.) and Wood, W. B. (Jr.)*—National Research Council. Streptomycin in the treatment of infections. A report of one thousand cases. "J. A. M. A.", 1946, 132, 70.
25. *Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Lockwood, S. L.; Long, P. H.; Marshall, E. K. (Jr.) and Wood, W. B. (Jr.)*—Loc. cit. (24), pág. 76.
26. *Kolmer, J. A.; Bondi, A. (Jr.); Warner, H. F. and Dietz, C.*—Administration of streptomycin in peanut oil and beeswax and in solvecillin. "Science", 1946, 104, 315.
27. *Krafchick, L. L.*—Tuberculous meningitis treated with streptomycin. "J. A. M. A.", 1946, 132, 377.
28. *Illanes Benitez, O. y Latorre Blanco, M.*—Tratamiento de las meningitis tuberculosas con estreptomycin. Comunicación preliminar. "Rev. Chilena de Ped.", 1947, 1, 390.
29. *Lincoln, F. M.; Kirmse, T. W. and De Vito, E.*—Tuberculosis meningitis in children. A preliminary report of its treatment with streptomycin and "promizole". "J. A. M. A.", 1948, 136, 539.
30. Memoria Médica Squibb. Horizontes actuales de la estreptomycin, N° 21, p. 21.
31. *Nichols, D. R. and Herrell, W. E.*—Streptomycin its clinical uses and limitations. "J. A. M. A.", 1946, 132, 201.
32. *Pulaski, E. J. y Amspacher, W. H.*—Estreptomycin en la brucelosis. "Bull U. S. Army Med. Dep.", 1947, 7, 221, in Resumen de Publicaciones Médicas (Squibb y Sons), 1947, 3, 34.
34. *Querries and minor notes.* Streptomycin and penicillin in same syringe. "J. A. M. A.", 1947, 135, 745.
35. *Ramón, G. y Richoud, R.*—Preservación de soluciones de penicilina y estreptomycin y de las soluciones combinadas de penicilina y estreptomycin; conclusiones. "Presse Med.", 1947, 55, 693. Resumen en "J. A. M. A.", 1948, 136, 141.

36. Reimann, H. A.; Elias, F. W. and Price, A. H.—Streptomycin for typhoid. "J. A. M. A.", 1945, 128, 175.
37. Romansky, M. J.; Murphy, R. L. and Rittman, G. E.—Single injection penicillin treatment. "J. A. M. A.", 1945, 128, 404.
38. Sanford, H. N. and O'Brien, D. E.—Streptomycin in pulmonary tuberculosis in childhood; results in four children. "J. A. M. A.", 1947, 133, 691.
39. Smith, M. I.; Mc Closky, W. T. and Emmart, F. W.—Influence of streptomycin and promin on proliferation of tubercle bacilli in the tissues of albino rats. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1946, 62, 157.
40. Smith, M. I.; Mc Closky, W. T. and Jackson, E. C.—Studies in chemotherapy of tuberculosis. "Am. Rev. Tub.", 1947, 55, 366.
41. Sweany, H. C., cit. en Albertal, M.—Estreptomicina y tuberculosis. "El Día Méd.", 1947, 66, 2170.
42. Thompson, W. H. R.—Streptomycin. "The Practitioner", 1947, 158, 139.
43. Vergelin, M. E. y Cohen Rúa, R.—Estreptomicina y tuberculosis. Primeros resultados obtenidos. "La Semana Méd.", 1947, 2, 170.
44. Wissler, H. and Streit, M.—Streptomycin in the treatment of tuberculosis. Praxis, Berna, 1947, 36, 445. Resumen en "J. A. M. A.", 1947, 135, 466.

CASUÍSTICA

(Hasta agosto de 1947)

En la séptima sesión científica de la Sociedad Argentina de Pediatría, que tuvo lugar el 26 de agosto de 1947, sobre el tema oficial: "La estreptomicina en la terapéutica infantil", colaboraron con sus observaciones: Bonduel, Rosasco, Beretervide y Sunblad; F. de Elizalde y Turró; Díaz Nielsen, González Aguirre, Beautemps y Saborido; Larguía y Sojo; Caselli y R. R. Buzzo; Cossoy y Diehl.

Con el objeto de hacer un estudio de conjunto se agregan los relacionados por García y colaboradores en su comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría el 20 de mayo de 1947.

En total se presentaron 31 observaciones distribuidas en esta forma:

Meningitis a <i>H. influenzae</i>	12 casos
Meningitis tuberculosa	13 „
Otras localizaciones tuberculosas	5 „
Sin diagnóstico definido	1 „

Total 31 casos

<i>Edad:</i>	M. H. I.	M. T.	Otrós	Total
Hasta 20 años	11	2	2	15
De 2 a 12 años	1	11	4	16
Total	12	13	6	31

Dosis diaria: de 300 mg a 2 gramos.

Vía general: en 29 casos se empleó la intramuscular; en 2 casos la subcutánea.

Intervalo de las dosis: una inyección cada 3 a 6 horas.

Vía intrarraquídea: 12 mg a 400 mg por inyección.

Intervalo de las dosis: cada 12, 24, 48 y 72 horas.

Vía intraventricular: se empleó en un caso.

Vehículo: solución fisiológica o agua destilada.

MENINGITIS A H. INFLUENZAE

Número de casos: 12.

Duración del tratamiento: entre 6 y 28 días.

Algunos habían recibido con anterioridad penicilina y sulfamida sin obtener mejoría; en otros se hizo medicación combinada.

Resultados

Curados	7 casos (Obs. 1, 4, 5, 6, 8, 11, 12)
Mejorados	3 casos (Obs. 2, 9, 10).
No mejorados	1 caso (Obs. 7).
Fallecidos	1 caso (Obs. 3).

MENINGITIS TUBERCULOSA

Número de casos: 13.

Duración del tratamiento: 8 días a 150 días (en varios se continúa el tratamiento).

Resultados

Curados o con mejoría prolongada .	3 casos (Obs. 15, 18, 20).
Mejorados	6 casos (Obs. 13, 14, 19, 22, 23, 25).
Fallecidos	4 casos (Obs. 16, 17, 21, 24).

En casi todos había signos clínicos y radiológicos; de los 3 curados o con mejoría prolongada en uno se encontró bacilos alcohol-ácido-resistentes en el líquido cefalorraquídeo.

De los 6 mejorados en 5 se encontró bacilos; en uno la inoculación al cobayo fué positiva (Obs. 13).

La reacción de Mantoux efectuada con solución de tuberculina al 1 %₀₀ disminuyó de intensidad en la observación 23; en la 30 se hizo negativa.

En 4 casos (Obs. 16, 17, 18 y 19), los bacilos alcohol-ácido-resistentes persistieron en el líquido cefalorraquídeo hasta 56, 97, 60 y 20 días después de iniciada la administración de estreptomicina.

OTRAS FORMAS DE TUBERCULOSIS

Diagnóstico	Resultado
Poliserositis (Obs. 26)	Mejorado
Primoinfección (Obs. 27)	Mejorado
Granulía, adenitis, reacción meníngea (Obs. 28)	Mejorado
Abscesos subcutáneos (Obs. 29)	Mejorado
Tuberculosis ósea, fístula tuberculosa (Obs. 30)	Mejorado

INCONVENIENTES, FENOMENOS DE INTOLERANCIA Y TOXICIDAD

En 18 de los 31 enfermos se presentaron inconvenientes o fenómenos de intolerancia y toxicidad:

Locales:

Musculares	2 casos (Obs. 15 y 23).
Edema de región lumbar ...	2 casos (Obs. 17 y 20).
Raquídeos	12 casos (Obs. 1, 2, 4, 5, 6, 15, 18, 19,, 20, 22, 23).

De sensibilización:

Exantema morbiliforme	5 casos (Obs. 13, 20, 22, 23, 26).
Eritema pruriginoso	1 caso (Obs. 26).
Hipertermia	2 casos (Obs. 22, 26).

Trastornos neurológicos:

Vértigos	4 casos (Obs. 14, 15, 19, 29).
Dificultades en la marcha ...	1 caso (Obs. 17).

Varios:

Paresia de vejiga	1 caso (Obs. 25).
Parálisis facial	1 caso (Obs. 5).

En el cuadro adjunto se especifica el tipo de manifestación y la conducta adoptada.

INCONVENIENTES, FENOMENOS DE INTOLERANCIA Y TOXICIDAD

<i>Obs.</i>	<i>Manifestación</i>	<i>Conducta adoptada</i>
Musculares		
15	Dolor intenso. Tumefacción.	Inyección previa de 0.75 cm ³ de solución de novocaína al 1%. Fomento eléctrico.
23	Enquistamientos.	
Raquídeos		
1	Excitación con alucinaciones visuales que desaparecen a las pocas horas.	Disminución de las dosis.
2	Al 3º, 4º, 5º y 6º día del segundo tratamiento a la misma hora: temblores y delirios.	
4	Al 10º día: Acceso convulsivo con hipertensión de la fontanela e hipertermia.	Punción lumbar y extracción de 30 cm ³ de líquido cefalorraquídeo.
5	Acentuación de la rigidez de nuca y dolor en miembros inferiores.	
6	Acentuación de la rigidez de nuca y del estupor.	
7	Acentuación del estupor.	

- | | | |
|----|---|----------------------|
| 15 | Mareo inmediatamente después de la inyección. | Inyección más lenta. |
| 18 | Líquido céfalorraquídeo hemorrágico. | |
| 19 | Rigidez, somnolencia e hipertermia. Ceguera de 2 horas. | |
| 20 | Dolor en región lumbosacra. Shock. | |
| 22 | A las 48 horas: Rigidez y enturbiamiento del líquido céfalorraquídeo. | |
| 23 | Signos de irritación meníngea, temblores generalizados, convulsiones de los miembros, nistagmus horizontal durante 4 horas. | Espaciar las dosis. |

Reacciones de sensibilización

- | | | |
|----|---|-------------------------------|
| 13 | Al 7º día: Exantema morbiliforme que desaparece espontáneamente, continuándose la medicación. | Reducción de las dosis. |
| 20 | Al 14º y 18º día exantema morbiliforme fugaz. | |
| 22 | A los 48 días: Exantema morbiliforme, hipertermia y signos de irritación meníngea. | Suspensión de la terapéutica. |
| 23 | Al 8º día: Exantema morbiliforme generalizado y muy pruriginoso que persiste 3 días. | |
| 26 | Al 11º día: Exantema morbiliforme generalizado. Eritema pruriginoso en cara, tórax y superficie de extensión de los miembros inferiores. Edema. Hipertermia. Desaparecen a los ocho días (4 después de terminada la terapéutica). | |

Trastornos neurológicos

- | | | |
|----|---|--|
| 14 | Vértigos. | Se suspende la medicación, la que se reinicia al aparecer la enfermedad. |
| 15 | Vértigos pasajeros. | |
| 17 | Marcha titubeante con tendencia a la retropulsión (persiste después de terminado el tratamiento). | |
| 19 | Al 10º día: Vértigos. | Disminución de la dosis intrarraquídea. |
| 29 | Al 6º día: Vértigos y cefaleas transitorias. | Reducción de la dosis. |

Los fenómenos anotados fueron en su gran mayoría leves o de mediana gravedad.

El dolor local cedió con la inyección previa de 0.75 cm³ de solución de novocaína al 1 %.

Los inconvenientes de la inyección intrarraquídea se modifican favorablemente al espaciar y disminuir las dosis.

En un solo caso (Obs. 22), hubo necesidad de interrumpir la medicación que fué seguida de notable mejoría. En otro (Obs. 14), al suspender la streptomina reaparecieron los síntomas y signos de la enfermedad por lo que fué necesario suministrarla nuevamente.

N.º	Proveniencia de la observ. clínica	Diagnóstico	Edad	Vía	Dosis diaria	Dosis total	Duración	Evolución	Observaciones
1	García y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	3 a.	Intram. Intrarraq.	0.75 a 1.50 g 62,5 mg	7.250 g 375 mg	6 días	Curación	Penicilina, sulfamidas, transfusiones.
2	García y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	18 m.	Intram. Intrarraq.	0.50 a 1.20 g 62,5 mg	10.240 g 945 mg	18 días	Mejoría	Penicilina.
3	García y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	5 m.	Intram. Intrarraq.	1 g 62,5 mg	6 g 375 mg	6 días	Fallece	Penicilina.
4	García y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	7 m.	Intram. Intrarraq.	0.375 a 0.750 g 62,5 mg	3.875 g 625 mg	10 días	Curación	Haptinógeno.
5	Buzzo.	Meningitis a Hemophilus influenzae b.	5 m.	Intram. Intrarraq.	1 g 100 mg	18 g 1 g	18 días 10 días	Curación	Penicilina, sulfadiazina. Suero Alexander.
6	Buzzo.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	10 m.	Subcután. Intrarraq.	0.50 g 12 a 75 mg	10.5 g 400 mg	21 días 10 días	Curación	Penicilina, sulfadiazina. Suero Alexander.
7	Buzzo.	Meningitis a Hemophilus influenzae b.	7 m.	Subcután. Intrarraq.	0.400 g 25 mg	11 g 700 mg	28 días 21 días	No mejora	Penicilina, sulfadiazina.
8	Bonduel.	Meningitis a Hemophilus influenzae b.	22 m.	Intram. Intrarraq.	0.600 g 400 mg	6 g 4 g	10 días	Curación	
9	Elizalde F. de y Turró O.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	10 m.	Intram. Intrarraq.	0.800 g 50 mg	8.100 g 400 mg	10 días 8 días	Mejoría	Penicilina, sulfadiazina.
10	González Aguirre y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	5 m.	Intram. Intravent.	0.875 g 125 mg	9.325 g 675 mg	10 días	Mejoría	Penicilina, sulfadiazina.
11	González Aguirre y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae.	11 m.	Intram. Intrarraq.	0.438 a 0.875 g 62 a 125 mg	11.375 g 2.125 g	11 días 15 días	Curación	Penicilina.
12	González Aguirre y colab.	Meningitis a Hemophilus influenzae y neumococo.	5 m.	Intram. Intrarraq.	0.375 a 0.750 g 125 a 250 mg	5.500 g 1.650 g	8 días	Curación	Penicilina, sulfamerasina.
13	Beretervide y colaboradores	Meningitis tuberculosa.	9 a.	Intram. Intrarraq.	1.150 a 1550 g 50 mg	34 g 1.300 g	38 días	Mejoría	Bacilos A. A. R. +.
14	Beretervide y colaboradores	Meningitis tuberculosa.	5 a.	Intram. Intrarraq.	0.950 a 1.150 g 25 a 50 mg	8.700 g 2.975 g	65 días	Mejoría	Bacilos A. A. R. +.
15	Díaz Nielsen.	Meningitis tuberculosa.	5 a.	Intram. Intrarraq.	1 a 2 g 100 a 150 mg	207.20 g 3.000 g	150 días 44 días	Curación	Bacilos A. A. R. —.
16	Sala III, Hospital del Niño.	Meningitis tuberculosa.	5 a.	Intram. Intrarraq.	0.900 g 50 a 100 mg	27 g 6.25 g	30 días 66 días	Fallece	Bacilos A. A. R. +.

17	Sala III, Hospital del Niño.	Meningitis tuberculosa.	9 a.	Intram. Intrarraq.	0.300 a 2 g 100 mg	53.800 g 7.000 g	72 días 92 días	Fallece	Bacilos A. A. R. +.
18	Sala III, Hospital del Niño.	Meningitis tuberculosa.	7 a.	Intram. Intrarraq.	0.900 a 1.850 g 100 a 150 mg	87.650 g 2.65 g	97 días	Mejoría (Curación probable)	Bacilos A. A. R. +.
19	Sala III, Hospital del Niño.	Meningitis tuberculosa.	4 a. 6 m.	Intram. Intrarraq.	0.600 g 50 a 100 mg	44.100 g 2.30 g	75 días	Mejoría	Bacilos A. A. R. +. Vacunado B. C. G.
20	Vicini y colab.	Meningitis tuberculosa.	8 a.	Intram. Intrarraq.	1 g 100 a 200 mg	58 g 2 g	60 días 18 días	Mejoría (Curación probable)	Bacilos A. A. R. —. Inoculación al cobayo: —.
21	Vicini y colab.	Meningitis tuberculosa.	2 a. 6 m.	Intram. Intrarraq.	0.900 g 100 mg	26 g 2 g	28 días 20 días	Fallece	Inoculación al cobayo: +.
22	Vicini y colab.	Meningitis tuberculosa.	11 m.	Intram. Intrarraq.	0.900 g 100 mg	45.200 g 4.800 g	50 días 48 días	Mejoría	No hay investigación bacteriológica en L. C. R.
23	Midlin y Estol Baleztena.	Meningitis tuberculosa.	4 a.	Intram. Intrarraq.	0.800 a 1 g 125 a 250 mg	65 g 9.35 g	74 días 105 días	Mejoría	Inoculación al cobayo: +.
24	Larguía y Sojo.	Meningitis tuberculosa.	10 m.	Intram. Intrarraq.	0.600 g 100 mg	36.120 g 6.200 g	62 días	Fallece	Sales de oro. Neumococos.
25	Diehl.	Meningitis tuberculosa.	6 a.	Intram. Intrarraq.	0.900 g 100 mg	7.200 g 800 mg	8 días	Mejoría	Penicilina, sulfamidas. Bacilos A. A. R. +.
26	Beretervide y co-	Poliserositis tuberculosa.	11 a.	Intram.	1 g	14.5 g	15 días	Mejoría	
27	Beretervide y colaboradores	Frimoinfección.	2 a.	Intram.	0.600 g	12 g	12 días	Mejoría	Sales de oro. Vitamina C.
28	Bonduel.	Granulia. Adenitis. Reacción meníngea.	6 a.	Intram.	1 g	70 g	70 días	Mejoría	
29	Caselli.	Absceso frío tuberculoso.	12 a.	Intram.	1.50 g	31.50 g	21 días	No mejora	
30	Rosasco.	Tuberculosis ósea. Fístula tuberculosa bilateral.	12 a.	Intram.	1 a 3 g	15 g	11 días	Mejoría	Radioterapia. Penicilina. Sulfamidas.
31	Elizalde F. de y Turró O.	Reacción meníngea.	21 m.	Intrarraq.	1.200 g 50 mg	11 g 550 mg	9 días	Mejoría	Bacilos A. A. R. —.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º Se presentan 31 observaciones de niños tratados con estreptomícina (hasta agosto de 1947); 12 con meningitis a hemophilus influenzae . (M. H. I.); 13 con meningitis tuberculosa (M. T.); 5 con localizaciones tuberculosas diversas y 1 con reacción meníngea de probable origen tuberculoso.

2º La distribución por diagnóstico y edad es la siguiente:

Hasta 2 años: M. H. I.: 11 casos; M. T.: 2; otros, 2.

De 2 a 12 años: M. H. I.: 1 caso; M. T.: 11; otros, 4.

3º En los casos de meningitis se empleó la vía general y local; en los otros solamente la general.

De las vías generales en 29 casos se dió preferencia a la intramuscular: 300 mg a 2 g diarios con intervalos de 3 a 6 horas.

En 2 se utilizó la vía subcutánea.

Por vía intrarraquídea las dosis por inyección oscilaron entre 12 y 400 mg, con intervalos de 12, 24, 48 y 72 horas.

En 1 caso se empleó la vía intraventricular.

4º De las 12 observaciones de M. H. I., 7 curaron; 3 mejoraron; 1 no mejoró y 1 falleció. En varios niños habían fracasado la penicilina y sulfamidas.

El tratamiento se prolongó de 6 a 28 días.

5º De los 13 casos de M. T., 3 curaron o presentaron mejoría prolongada; 6 mejoraron y 4 fallecieron. En algunos se continúa la medicación.

6º De las otras localizaciones tuberculosas casi todas beneficiaron con la terapéutica.

7º La reacción de Mantoux con solución de tuberculina al 1 ‰ se hizo menos intensa en 1 caso y se negativizó en otro.

8º Los bacilos alcohol-ácido-resistentes persistieron en el líquido céfalorraquídeo 20, 56, 60 y 97 días de iniciada la medicación en 4 casos.

9º Se requiere mayor número de casos y observación más prolongada para obtener conclusiones definitivas.

10º En la primera parte, se presenta un estado actual de la estreptomícina, con especial referencia a su aplicación en pediatría, intentando dar información bibliográfica completa.

COLABORACIONES AL ESTUDIO DE LA ESTREPTOMICINA EN LA TERAPEUTICA INFANTIL

Resumen del Dr. R. R. BUZZO

Se presentan tres casos de meningitis a H. influenza tipo D, seguidos por el autor en el Children's Memorial Hospital de Chicago.

Caso I.—Edad, 5 meses. Vía intramuscular: 1 gramo diario durante 18 días. Total, 18 gramos. Vía intrarraquídea: 100 mg diarios durante 10 días. Resultado: curación.

Caso II.—Edad, 10 meses. Vía subcutánea: 0,50 gramos diarios durante 21 días. Total: 10,5 gramos. Vía intrarraquídea: 12 a 75 mg diarios durante 10 días. Total: 400 mg. Resultado: curación.

Caso III.—Edad, 17 meses. Vía subcutánea: 0,400 gramos diarios durante 21 días. Total: 11 gramos. Vía intrarraquídea: 25 mg diarios durante 21 días. Total: 700 mg.

Resultado: El niño no mejora y persiste un estado de meningoencefalitis crónica.

En todos los casos se dió sulfadiazina y suero Alexander.

Resumen del Dr. A. BONDUEL

Meningitis a Pfeiffer.—T. S. Niño de 22 meses, sin antecedentes de importancia; su enfermedad comenzó bruscamente con hipertermia marcada, convulsiones y vómitos, cuadro clínico que no fué individualizado ni tratado específicamente. Luego de 12 días de evolución concurre a nuestro servicio donde se le diagnostica un proceso meníngeo determinado por el bacilo hemophilus influenzae.

Se indica estreptomicina, un gramo diario (400 miligramos intrarraquídeo y 600 intramuscular) y sulfadiazina (0,20 por kilo de peso). El cuadro clínico evolucionó favorablemente a pesar de haberse observado una pequeña reagravación inicial, rápidamente desciende la temperatura, desaparece el cuadro meníngeo, tanto clínico como humoral (desaparición de elementos anormales de la hiperalbuminorraquia, aumento de la glucoas). El niño fué dado de alta completamente curado, no observándose secuelas. Se inyectaron en total 10 gramos de estreptomicina.

Adenitis bacilosa granulia y reacción meníngea.—S. T. Niña de 6 años de edad, su enfermedad comenzó hace un año y seis meses con hipertermia, adenitis y mal estado general. Reacción de Mantoux positiva. La biopsia de ganglio (Dr. Pawlosky) revela la existencia de un proceso baciloso con una infección secundaria sobreagregada. El examen de garganta y oído muestra la existencia de un proceso del mismo origen que invade la región faríngea, laríngea y zona vecina. Se indica radioterapia (6 aplicaciones). La adenitis mejora, abriéndose una boca por donde sale abundante pus. No obstante ello, el estado general se agrava, aumenta la temperatura, gran anorexia y decaimiento; se indica plasma, transfusiones y aminoácidos. Se efectúa radiografía de tórax mostrándonos la placa, una granulia franca. Se comienza a efectuar estreptomicina (1 gramo diario), mejorando ostensiblemente su estado general y local.

Al suspender transitoriamente por falta de droga, aparece una fuerte cefalea. A la punción, líquido ligeramente turbio y en aumento de albúmina.

Actualmente se le han efectuado 70 gramos de estreptomina, observándose una mejoría ostensible del cuadro clínico.

Resumen del Dr. F. de ELIZALDE

Recientemente hemos tratado con estreptomina dos niños meningíticos de primera infancia, en el Servicio de la Sala V.

El *primer caso*, una niña de 10 meses y 7 kg, ingreso hace un mes por un estado catarral febril de las vías superiores, con vómitos pertinaces. Recién al tercer día de su estada y después de haber recibido 220.000 unidades de penicilina intramuscular, se practica punción lumbar que da salida a líquido purulento, sin gérmenes. A partir de ese momento, se intensifica la penicilino-terapia y se da sulfadiazina, 0,50 g de entrada y se sigue a razón de 0,304 por kg. El cuadro se modifica lentamente, llegándose por fin a la apirexia en 6 días. Se reduce entonces la penicilina de 240.000 unidades diarias a 80.000 y la sulfadiazina a 0,25 g cada 4 horas. Cuatro días después, a los 14 de su ingreso, reaparece fiebre y se reagudizan los signos meníngeos. La punción demuestra aumento de la purulencia del líquido y al examen bacterioscópico se encuentra bacilo de Pfeiffer. Se vuelve a intensificar la penicilino-terapia y sulfamidoterapia, sobrepasando los 0,40 por kg de peso, y sin interrumpir esta última se recurre a la estreptomina, de la que se inyecta 0,05 g en 1 cm³ por vía intrarraquídea y 0,10 g en 2 cm³ por vía intramuscular cada 3 horas. Al 8º día se suspende la inyección raquídea y al 10º la administración intramuscular. Mejoría considerable. Recibió en total 8,50 g (0,40 raquídeos) y anteriormente 2.400.000 de penicilina intramuscular, 160.000 intrarraquídeos y 50 gramos de sulfadiazina que todavía sigue tomando. Recibió además ácido ascórbico y nicotínico, sangre total y extractos hepáticos y suprarrenales. Dos días antes de la recaída, el nivel de sulfamida en sangre era de 7 mg y en líquido cefalorraquídeo de 4 mg.

El *segundo caso*, es el de un niño de 21 meses y 10 kg 300, que es traído a la guardia por un estado catarral febril y convulsiones. Se inicia tratamiento penicilínico y sulfadiazina y recién a la mañana siguiente se extrae líquido cefalorraquídeo purulento, sin gérmenes. Durante 5 días recibe 20.000 unidades de penicilina raquídeas y después de 200.000 unidades intramusculares, 100.000 cada 8 horas y 3 g diarios de sulfadiazina (se dosó una vez sola y dió 6 mg % en líquido espinal). El líquido se aclara y vira hacia franca linfocitosis, persistiendo la aglucorraquia y un nivel de cloruros que oscila entre 6,50 y 7,50. Las reacciones tuberculínicas, puntura y Mantoux 1 x 10 son negativas. Las radiografías de tórax muestran sombras micronodulares en base derecho y acentuación de ambos hilos y trama bronquial, y ligera disociación de la bifurcación de la tráquea a la derecha. Sospechando la naturaleza tuberculosa se hacen inoculaciones al cobayo, se le hace B. C. G. con fines diagnósticos, que resulta negativo y se inicia estreptomina, suspendiendo toda otra medicación. Recibe 0,05 intrarraquídeo 9 días, o sea 0,45 y 0,15 g en 3 cm³ cada 3 horas, intramuscular, durante 9 días y medio, totalizando 11 g, o sea entre las dos vías 11,55. El total de penicilina fué de 1.700.000 y 15 g de sulfadiazina. Se prosigue con sulfadiazina a razón de 2 g diarios, y el último análisis muestra normalización de glucosa y cloruros, ligera albuminorraquia y recuento celular normal.

En ninguno de los dos casos se ha comprobado excitación psíquica o motriz anormal ni manifestaciones que pudieran achacarse al vértigo.

**Resumen de los Dres. S. GONZALEZ AGUIRRE, R. BEATEMPS
y Dra. SABORIDO**

Los casos que presentan los autores se refieren a tres lactantes, uno de ellos afectado de meningitis aguda mixta a neumococo y hemophilus y los otros dos a hemophilus influenza.

Caso I.—Meningitis mixta a neumococos y hemophilus, fué tratado en su domicilio durante 10 días, con penicilina endorraquídea e intramuscular además de sulfamida por vía oral. Durante ese período tiene alternativas de mejoría y empeoramiento, lo cual motiva su internación.

Una vez comprobada en el Servicio la etiología mixta, con participación del hemophilus, se inicia tratamiento con estreptomycinina, sin dejar de administrar penicilina, ambas por vía endorraquídea e intramuscular a la que se agrega sulfamerazina endovenosa. La evolución fué rápidamente favorable, con amplia tolerancia y sin secuelas.

Resumen del tratamiento:

Estreptomycinina: 1.650.000 unidades intrarraquídea; intramuscular, 5.500.000.

Penicilina: intrarraquídea, 275.000 unidades; muscular, 1.320.000.

Sulfamida: venosa, 3,75 g.

El escaso resultado terapéutico obtenido con el tratamiento sulfopenicilínico en su domicilio y que motivó su internación, fué rápida y categóricamente favorable, cuando se agregó estreptomycinina.

Caso II.—Meningitis a Pfeiffer a recaídas. Edad, 5 meses. Ingresar con cuadro meníngeo muy grave y mejora al cabo de 10 días con tratamiento penicilino-sulfamídico. Sin embargo, 10 días después reingresa con recaída. Se inicia entonces tratamiento estreptomycinico, además del anterior y mejora del cuadro agudo. Pero deja como secuela una hidrocefalia, confirmada por la neuroencefalografía.

Resumen del tratamiento:

Estreptomycinina: ventricular, 675.000 unidades; muscular, 9.325.000 U.

Penicilina: raquídea, 200.000 unidades; muscular, 1.320.000 U.

Caso III.—Meningitis a Pfeiffer. Edad, 11 meses.

Procede de Chivilcoy, donde había sido sometida a tratamiento penicilínico exclusivamente intramuscular, 800.000 unidades.

Comprobada en el Servicio su etiología a hemophilus, se hace durante cuatro días estreptomycinina solamente endorraquídea, por escasez de droga, constatando gran mejoría clínica. Luego se inicia tratamiento intensivo por ambas vías, con curación clínico-humoral.

Resumen del tratamiento:

Estreptomycinina: intratecal, 2,125 gramos; muscular, 11,375 gramos.

Penicilina: intramuscular, 1.280.000 unidades.

Tolerancia: Queda esta niña con marcada hipotonía muscular. No puede sentarse ni mantenerse de pie. Reflejos conservados. Actualmente ya lo hace, aunque no puede mantenerse mucho rato.

Resumen de los Dres. E. A. BERETERVIDE y R. R. SUNDBLAD

Los casos tratados en el Servicio del Prof. Beretervide, suman hasta hoy cuatro, que son los que a continuación brevemente exponemos.

1º Este caso fué seguido directamente por los Dres. Calcarami y Tahier. Se trata de un niño de 11 años. Historia 3352, con antecedentes familiares de tuberculosis, que ingresa al Servicio en enero de este año, llegándose después

de un estudio completo, al diagnóstico de *poliserositis tuberculosa* (derrames pleural, pericárdico y peritoneal). Como el enfermo se agrava y no tolera la auroterapia, se inicia tratamiento con estreptomina el 10 de junio, a razón de 1 g diario (125.000 unidades cada 3 horas). Al segundo día de tratamiento, cae la temperatura y paulatinamente mejoran el estado general y la sintomatología clínica, con mejoría evidente de la disnea y la cianosis. A partir del 11º día de tratamiento, nuevamente se eleva la temperatura, apareciendo cuatro días después, edema de la cara y un exantema de tipo morbiliforme generalizado, con elementos eritematopapulosos muy pruriginosos, predominando en cara, tórax y superficie de extensión de ambos miembros inferiores.

Dadas las manifestaciones cutáneas de intolerancia a la droga, se suspende ésta a los 15 días de tratamiento, habiendo recibido en total 14,5 g. A los cuatro días de suspendida, desaparece la erupción y se atenúa el prurito.

Conclusiones: La evolución del proceso se modificó favorablemente durante el tratamiento. Suspendida la medicación vuelve a presentarse la misma sintomatología anterior al tratamiento, aunque más atenuada. No consideramos, pues, que este caso sea ilustrativo, dado el poco tiempo que fué tratado.

2º Este segundo caso fué seguido con el Dr. Solonjan. Se trata del niño Jorge L., de poco más de 2 años de edad, portador de un proceso de *primoinfección* tuberculosa, caracterizada a su ingreso en febrero de este año, por atelectasia de lóbulo izquierdo y gran adenopatía paratraqueal derecha. A raíz de un sarampión que contrajo un mes después de su ingreso y por el cual fué evacuado, reingresa muy empeorado, observándose a la pantalla la persistencia de la adenopatía y de la atelectasia izquierda habiéndose agregado otra atelectasia de pulmón derecho que ocupa toda la parte media del mismo. Los signos físicos siempre fueron muy atenuados, auscultándose tan sólo respiración ruda en vértice izquierdo; en cambio se observaron repetidas veces: períodos febriles y tos bitonal seca y frecuente. Fué tratado con sales de oro y Redoxón sin mayor resultado, por lo cual y a título de prueba, se inicia tratamiento con estreptomina, a razón de 75.000 unidades cada tres horas, tratamiento que se prolongó durante 20 días, totalizándose 12 g de droga.

Conclusiones: El resultado obtenido no puede considerarse demostrativo, pues al cabo de la mencionada dosis total, el estudio radiológico revela la persistencia de la atelectasia bilateral, aunque con sombras menos densas y algo más pequeñas. La adenopatía también disminuyó de tamaño, siendo en este caso los resultados más llamativos: La apirexia completa mientras duró el tratamiento y la desaparición de la tos bitonal. Por escasez de la droga, no fué posible continuar su administración ni inyectar dosis diarias mayores.

3º Este caso fué seguido con el Dr. Terán. Niña de 9 años. Historia 3467. Antecedentes positivos de medio ambiente tuberculoso. Doce días antes de su ingreso al Servicio, presenta un *cuadro meníngeo* franco. La internan en el Hospital de Quilmes y en el líquido cefalorraquídeo hallan: albúmina 0,80; glucosa disminuída; 164 elementos por mm³, y al examen directo: bacilos de Koch. A su ingreso a la sala constatamos: fiebre, obnubilación, cefalea, posición en gatillo de fusil, pulso 100 por minuto, rigidez de nuca, Koernig y Brudzinsky positivos, Mantoux al 1 %, intensamente positiva (+++). Iniciamos tratamiento con estreptomina, a dosis de 50.000 unidades intrarraquídeas y 200.000 unidades intramusculares cada 3 horas, o sea un total diario de 1.600.000 unidades.

El primer examen de líquido cefalorraquídeo hecho en la sala da: albúmina, 0,70; glucosa, 0,50; cloruros, 6,20; ni en éste ni en ningún otro líquido de los enviados al laboratorio diariamente, se ha podido confirmar el

hallazgo del bacilo de Koch. También hemos realizado siembras en medio de Loewenstein, pero hasta ahora con resultado negativo.

A los 7 días de iniciado el tratamiento, aparece un exantema morbiliforme muy pruriginoso, por lo que disminuimos las dosis intramusculares a 150.000 cada 3 horas, continuando con la misma dosis intrarraquídea, o sea un total diario de 1.200.000 unidades.

A los 5 días de su ingreso, el estado de la niña ha cambiado por completo, han desaparecido totalmente los signos meníngeos y el estado general es excelente. El exantema tóxico se borró en tres días y a los 8 se observaba discreta descamación de piel.

Conclusiones: Cuadro presunto de *meningitis tuberculosa*, con una evolución clínica enteramente favorable, que lleva ya un mes y 8 días. Ha presentado, como el primer caso, manifestaciones cutáneas de intolerancia a la droga, que desaparecieron a pesar de continuarse el tratamiento. Hasta el día de hoy se le han inyectado 1,30 g intrarraquídeo y 34 g intramusculares.

4º Este caso es sin duda el más interesante y en el que primero empleamos la estreptomycinina. Fué también seguido con el Dr. Terán.

Niña de 5 años. Historia Nº 3344. A los 3 años de edad, tiene un procesoganglionar del cuello que cura. En enero de este año la internan por una nueva poussée de su adenopatía de cuello, presentándose éste a su ingreso, con el tipo "proconsular", con ulceraciones por las que mana un líquido seropurulento. En tórax clínicamente nada de particular. Mantoux al 1 %, intensamente positiva (+ + + +). Radiográficamente: ambos vértices pulmonares ligeramente velados. Permanece tres meses internada, siendo tratada con oro, sulfarsenol y 5 aplicaciones de radioterapia en cuello. Se le da de alta por sarampión.

Reingresa 25 días después muy castigada por el sarampión. Pésimo estado general, fiebre en picos, dolores en vientre en el que se palpa un empastamiento difuso y pequeños ganglios inguinales; los ganglios de cuello tan enormes que llegan a producir fenómenos asfícticos, llevando una noche a la Guardia del hospital a estar a la expectativa de una intubación.

Al mes y 8 días del reingreso, el día 20 de mayo, empieza a esbozarse la sintomatología *menígea*. Cefalea, vómitos, fotofobia, somnolencia entrecortada por gritos, pero aún sin rigidez de nuca ni Koernig. Punción lumbar: líquido cristal de roca, tensión 52 al Claude. Albúmina, 0,50. Glucosa, 0,45. Cloruros, 6,60. 280 elementos por mm³. Al examen directo se observan dos bacilos de Koch y el Dr. Berisso, que es quien realizó el examen, los fotografía. Se siembra en medio de Loewenstein con resultado positivo y de éste se toma una muestra, se lleva al microscopio y el mismo Dr. Berisso informa: Desarrollo abundante de colonias de bacilos alcohol-ácido-resistentes.

El día 24 de mayo comenzamos el tratamiento con estreptomycinina, con las siguientes dosis diarias: 50.000 unidades intrarraquídeas y 1,50 g intramuscular repartido cada tres horas. Los dos primeros días el cuadro se exagera y luego comienzan a ceder las cefaleas, que habían sido tan intensas que nos habían obligado en una ocasión a inyectar morfina. Desaparecen los vómitos y la fotofobia. Constatamos también una extraordinaria mejoría, prácticamente curación de los ganglios del cuello, que después de drenar abundantemente se han fundido, estando al cabo del 6º día de tratamiento, enteramente aplanados y con cicatrices secas y rosadas.

El día 29 se saca radiografía de tórax observándose: siembra nodular en vértice derecho.

Pasada una semana de tratamiento, los resultados son sorprendentes: la niña se sienta, come sola, conversa con las vecinas de cama, la fiebre ha ido cayendo en lisis. En cambio, nos ha presentado un discreto grado de into-

lerancia a la droga, bajo forma de náuseas y estado vertiginoso, por lo que disminuimos la dosis intrarraquídea a 25.000 unidades, continuando con la misma intramuscular. A pesar de esto, continúan los signos laberínticos por lo que suspendemos la inyección intrarraquídea, pero inmediatamente reaparecen los vómitos y pequeña elevación térmica, síntomas que nos llevan a reanudar la inyección intrarraquídea.

Cumplido un mes de tratamiento, con dosis totales de 1,375 g intrarraquídeo y 46,65 intramusculares, la mejoría es extraordinaria. La sintomatología meníngea ha desaparecido, los ganglios aplanados y cicatrizados, y una niña que empezamos a tratar en estado casi diríamos agónico, hoy está sentada jugando en la cama. El líquido cefalorraquídeo analizado últimamente da: cloruros, 6,80; 220 elementos por mm³; tensión de 12, al Claude.

En el segundo mes empezamos a carecer de droga en forma casi total, de modo que sólo pudo hacerse tratamiento durante 11 días. En éstos recibió en total: 400.000 unidades intrarraquídeas y 18 g intramusculares. Al principio de la supresión, reaparecieron la fiebre, la cefalea y se infartaron discretamente los ganglios, pero luego fué todo entrando nuevamente en orden. Se tomó una nueva radiografía de tórax observándose discreta mejoría de la infiltración de zona infraclavicular derecha. El examen del líquido cefalorraquídeo a esta altura da: glucosa, 0,17; cloruros, 6,60. Debemos hacer constar que los exámenes del líquido cefalorraquídeo los hemos hecho casi a diario, pero dada la brevedad de esta exposición, por razones de tiempo, sólo damos el último de cada mes.

El 30 de julio reiniciamos el tratamiento con dosis menores para ahorrar droga, ante el temor de que nos vuelva a faltar: 50.000 unidades intrarraquídeas y 950.000 intramusculares, es decir, 1 g por día.

Así hemos seguido ininterrumpidamente hasta la fecha, habiéndosele inyectado en este tercer mes, cumplido el día 24, una dosis total de 1,25 g intrarraquídeos y 23,75 g intramusculares, repartidos entre 25 días.

Conclusiones: Se trata de una niña que estando internada por una adenopatía tuberculosa, hace un cuadro meníngeo, el que apenas iniciado lo comenzamos a tratar con estreptomina.

Tiene un infiltrado infravicular derecho.

Se han hallado bacilos de Koch en el líquido cefalorraquídeo y el cultivo en medio de Loewenstein ha sido positivo. Es basándonos en todo esto, que hemos hecho el diagnóstico de *meningitis tuberculosa*.

En la fecha, la sintomatología meníngea se ha borrado por completo, el estado general que era pésimo, hoy es bastante bueno, la adenopatía de cuello se ha curado, el infiltrado pulmonar discretamente mejorado.

Presentó discreta intolerancia a la droga, que se manifestó por signos laberínticos.

Lleva ya una evolución de tres meses, y ha recibido con dos interrupciones involuntarias de nuestra parte, una dosis total de 90,42 g repartidos entre 3,025 intrarraquídeos y 87,40 intramusculares.

Es propósito del Prof. Beretervide traer nuevamente e "in extenso" este caso, una vez que se pueda presentarlo con no menos de 6 meses de evolución.

Resumen del Dr. J. R. DIAZ NIELSEN

Presenta el caso de un niño de 5 años que afecto de una primoinfección activa, hace un cuadro de meningitis tuberculosa; tratado desde el primer día de la aparición de los signos meníngeos con estreptomina a razón de 2 gramos diarios por vía intramuscular y 100 a 150 miligramos día por medio por vía intrarraquídea, se mantiene no obstante con toda su sintomatología, ha-

llándose a los 22 días del comienzo en un estado precomatoso, con oftalmoplejía doble.

Desde entonces comienza a mejorar, disminuyendo y desapareciendo poco a poco los signos neurológicos; lo primero que se atenúa es la rigidez y lo último las parálisis oculares, que retrogradan lentamente para desaparecer a los 5 meses de evolución. La fiebre persistió durante tres meses.

En total recibió alrededor de 207 gramos de estreptomicina por vía intramuscular y 3 gramos por vía intrarraquídea, durante algo más de cinco meses de tratamiento continuo.

Al cabo de ese tiempo y quedando prácticamente curado sin secuelas, le persiste una grosera adenopatía paratraqueal derecha y una atelectasia marcada del segmento anterior del lóbulo superior derecho, lesiones sobre las cuales no pareció actuar la estreptomicina.

Resumen de la Dra. SARA COSSOY

Presentamos un resumen de cuatro casos de meningitis tuberculosa (M. T.) tratados con estreptomicina, seguidos en la Sala III del Hospital de Niños, resumen ya comunicado en su oportunidad a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión que dicha sociedad dedicara especialmente a la mencionada droga. El lapso transcurrido desde entonces, si bien muy breve —escasamente dos meses— lo que no permite sacar conclusiones, sobre todo de una estadística pequeña como la nuestra, autoriza a agregar algo sobre la evolución ulterior de los recientes en el tiempo mencionado y a modificar, en la actualidad, parte de los términos de aquella presentación, dado el fallecimiento de dos de las enfermitas y el mantenimiento de la mejoría clínica y humoral en las dos restantes.

Caso N° 1.—(Dres. Letamendi y Díaz). Historia clínica 3847. Edad, 5 años. Ingreso: 8-V-1947. Antecedentes: Madre fallecida de tuberculosis pulmonar. Comiezo aparente de su enfermedad actual: 8 días. Sintomatología meníngea, estrabismo, ligera ptosis palpebral, sensorio embotado, somnolencia. Mantoux ++++. Tratamiento inicial: estreptomicina 1 g diariamente (1.000.000 unidades) por vía endorraquídea (50.000 x 2) e intramuscular (900.000 unidades repartidas en 8 dosis iguales), manteniéndose estas cantidades durante un mes. Desde el 9-VI-47, por falta de droga, se continuó exclusivamente por vía endorraquídea (50.000 x 2) hasta el 9-VII-47 (otro mes), en que, dada la evolución favorable y la desaparición de los bacilos de Koch en los exámenes de líquido cefalorraquídeo, se redujo la dosis a una sola inyección endorraquídea de 50.000 unidades de estreptomicina, suspendiéndose completamente la droga a partir del 14-VII-47, después de haber recibido 33,25 g en el término de 66 días de tratamiento.

Desde las primeras inyecciones del medicamento se observó una mejoría de su estado psíquico que se fué acentuando paulatinamente. Los signos físicos, aunque más lentamente, también retrogradaron, aunque persistiendo las contracturas de la nuca y columna. La fiebre, irregular, se mantuvo durante 57 días. La presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes, negativa en los tres primeros exámenes, fué constante en las investigaciones posteriores hasta el 4-VII-47, en que desaparecieron. El 7-VIII-47, es dada de alta en observación, en apirexia y buenas condiciones psíquicas y físicas, conservando no obstante muy ligera rigidez de los músculos de los canales vertebrales y marcha titubeante, con tendencia a la retropulsión. Un examen previo de líquido cefalorraquídeo revelaba: albúmina, 0,55 ‰; Pandy y Nonne Appelt positivas (++++); citología, 180 elementos de predominio linfocitario.

El 8-IX-47 concurre a consultorio externo en relativo buen estado, ha-

biendo desaparecido totalmente los signos meníngeos. El líquido cefalorraquídeo presentaba: albúmina, 0,35 ‰; Pandy y Nonne Appelt negativa; citología, 12 elementos. No había gérmenes. No obstante, el examen reveló una bronquitis catarral, febril y la eritrosedimentación: 50 y 93 mm. Invitada a reingresar, la familia se negó a dejarla.

El 17-IX-47 el Dr. Letamendi concurre al domicilio de la paciente con el propósito de interiorizarse de su estado, comprobando la repetición del cuadro meníngeo clínico, con midriasis acentuada, exoftalmía, estrabismo y somnolencia, por cuyo motivo insiste en su inmediato reingreso al Hosp. de Niños que los familiares no aceptan, negándose terminantemente a que la niña sea tratada nuevamente con estreptomocina. La paciente falleció una semana después.

En resumen, esta niña, que mejoró visiblemente con el tratamiento, llegando a recibir el alta provisional y en cuya oportunidad fuera mencionada en la Sociedad Argentina de Pediatría como de "aparente curación", repite al cabo de dos meses de haber suspendido la estreptomocina, su sintomatología meníngea, falleciendo en pocos días, sin haber sido posible reiniciar tratamiento con la citada droga.

Caso N° 2.—(Dres. Derqui e Iriart). Historia clínica 3873. Edad, 9 años. Ingreso: 20-V-47. Antecedentes: Enferma tratada hace 4 años por proceso pulmonar baciloso, en contacto con tuberculosos. Comienzo aparente de su enfermedad actual: un mes. Sintomatología: estado de coma profundo, atonía palpebral completa, paresia facial del mismo lado. Se inicia tratamiento de inmediato con 2 g diarios de estreptomocina (100.000 endorraquídeo y 1.900.000 intramusculares), saliendo del coma al segundo día. A los 25 días había recibido 31 g de la droga (siempre 100.000 endorraquídeo y el resto intramuscular), y a los 40 días, 47 g. Después de los 43 días de tratamiento, por escasez de estreptomocina, se continuó únicamente con dos inyecciones diarias de 50.000 unidades por vía endorraquídea hasta el día 58 en que se sospecha trastornos visuales, que un examen oftalmológico revela debidos a atrofia incipiente de papila, y ante la posibilidad de una acción medicamentosa, se suspende la droga después de haber recibido 48,50 g hasta esa fecha. Hay mayor lucidez psíquica y la ptosis ha disminuído. A los 70 días (llevando 12 sin tratamiento), niña muy lúcida, aunque excitada, que nos presenta un fino temblor continuo; ha disminuído la rigidez y casi desaparecido la ptosis. En el líquido cefalorraquídeo hay todavía escasos bacilos de Koch. A los 15 días de haberse suspendido la estreptomocina, en vista de que la lesión ocular (ceguera) no ha retrogradado y los exámenes de líquido cefalorraquídeo continúan sin variaciones, se resuelve reiniciar el tratamiento con una inyección de estreptomocina endorraquídea, durante una semana, agregando en la segunda 300.000 unidades intramusculares, llegando así a los 92 días de tratamiento con un total de 61,50 g de la droga (endorraquídea 7.600.000 + intramuscular 53.800.000). Posteriormente fué suspendido totalmente el tratamiento. Desde entonces, en forma progresiva, la niña entra en un estado de excitación psíquica, temblores, gritos aparentemente inmotivados e insultos, si bien reconoce a las personas y contesta a las preguntas que se le formulan, obligando a medicación calmante (gardenal, etc.). El 27-VIII-47 en el líquido cefalorraquídeo nuevamente bacilos de Koch. Lentamente la niña va entrando en un estado comatoso y fallece el 29-IX-47 a los 134 días de su ingreso. No fué posible efectuar autopsia por oposición de sus familiares.

En resumen, esta niña que ingresó en estado de coma y debió fallecer a los pocos días, mejoró visiblemente con el tratamiento, pero quedó con secuelas definitivas (ceguera y alteraciones encefalíticas) que, de haber vivido, hubieran constituído un serio problema de asistencia social. Con la suspensión

del tratamiento se observó un empeoramiento paulatino, muriendo la paciente a los 44 días de haberse suprimido la droga y a los 134 de su ingreso al hospital.

Caso N° 3.—(Dres. Zubizarreta y Daró). Historia clínica 3935. Edad, 7 años. Ingreso: 15-VII-47. Se ignora fuente de contagio. Comienzo aparente de la enfermedad actual: un mes. Sintomatología meníngea con contracturas, somnolencia, sin parálisis y con lucidez conservada. Se inicia tratamiento con 150.000 unidades de estreptomicina endorraquídea y el resto hasta 2 g intramusculares, el primer día. Luego, durante 3 días, 50.000 x 2 endorraquídeo y el resto hasta 2 g intramusculares, rebajándose la dosis en los días subsiguientes a 1 g diario. A los 15 días niña en apirexia y mejorada, continuándose el tratamiento a razón de 1 g diario, aunque la vía endorraquídea es suspendida algunos días por dificultades debidas a edema de pared y a extracción de líquido sanguinolento (reacción por la droga?), accidente que también fuera observado varias veces en los casos N° 1 y N° 4.

A los 38 días la niña había recibido 45 g del medicamento, de los cuales 2,33 por vía endorraquídea.

En la actualidad (22-X-47), niña en apirexia y visiblemente mejorada (clínicamente podría decirse "aparentemente curada"), con buen estado general y excelente apetito. Camina sin dificultades desde hace 3 semanas.

Los exámenes de líquido cefalorraquídeo han mejorado ostensiblemente con una franca tendencia a la normalización (los bacilos de Koch desaparecieron a los dos meses, los cloruros han vuelto a su cifra normal y los elementos celulares y la albúmina han disminuído a 16 y 0,30 ‰ en el último examen). Se suspende la estreptomicina a los 3 meses y 1 semana de tratamiento continuo, después de haber recibido 90 g de la droga (87,65 g intramuscular y 2,65 g endorraquídeo), quedando la niña en observación.

En resumen, caso francamente favorable (de "curación aparente"), que continúa en observación.

Caso N° 4.—(Dres. Cossoy y Geser). Historia clínica 3949. Edad, 4 1/2 años. Ingreso: 9-IX-47. Se ignora fuente de contagio. Vacunada con B. C. G. al nacimiento. Comienzo aparente de la enfermedad actual: una semana. Síntomas meníngeos son somnolencia acentuada. Se inicia tratamiento con 100.000 unidades de estreptomicina endorraquídea y 600.000 unidades por vía intramuscular (40.000 unidades por kilo de peso), que se repiten hasta el décimo día en que, por haber tenido la niña vértigos, se disminuye la dosis endorraquídea a 50.000 unidades. La mejoría fué evidente y los signos meníngeos desaparecieron progresivamente. Es de notar que en una oportunidad la inyección de estreptomicina endorraquídea produjo una elevación térmica acompañada de un cuadro meníngeo franco (rigidez, somnolencia, etc.). La suspensión de la droga durante 4 días coincidió con la desaparición de dicha sintomatología. En otra oportunidad, produjo una ceguera transitoria de dos horas.

En la actualidad, niña lúcida y despejada. No se observan signos meníngeos. El último examen del líquido céfalorraquídeo reveló: albúm., 0,30 ‰; Pandy y Nonne Appelt, positivas (+); citología, 13 elementos. No se observan bacilos de Koch desde el 2-X-47 (siempre presente en los exámenes anteriores a esa fecha). Prácticamente en apirexia desde hace 20 días. Curva de peso estacionada. Eritrosedimentación: 10 y 20 mm. No ha vuelto a presentar signos de intolerancia a la droga. Hasta la fecha (23-X-47) ha recibido 46,40 g de estreptomicina (2,50 g por vía endorraquídea) durante el término de dos meses y medio. Continúa en tratamiento con 1/2 g diario.

Resumen: Caso francamente favorable que aún continúa en tratamiento.

Resumen de los Dres. C. VICINI, L. ADELSTEIN y J. POPPI

Vamos a relatar en forma sintética los resultados obtenidos hasta la fecha en un caso de meningitis tuberculosa en un niño de 8 años, que fué tratado en forma precoz con estreptomocina y que se encuentra internado en la Sala VI del Hospital Pedro Fiorito.

Este enfermito, cuyos primeros síntomas datan de los últimos días de agosto, lleva hasta el momento de escribir estas líneas 3 meses y medio de evolución. El niño no sólo vive, después de este plazo relativamente prolongado, sino que, hecho también inusitado, se encuentra en excelente estado de nutrición, habiendo ganado cerca de 3 kilos de peso durante su estada en la sala. Familiarizados con el ominoso pronóstico de esta enfermedad, ninguno de los colegas que tuvieron la oportunidad de ver al enfermito dejó de hacernos esta pregunta: ¿Será realmente una meningitis tuberculosa?

Hemos fundado nuestro diagnóstico en los siguientes hechos positivos:

1º Se trata de un antiguo baciloso que presenta una osteoartritis tuberculosa de cadera, en período de anquilosis, con varias cicatrices de abscesos osifluentes. Los antecedentes pulmonares también son positivos.

2º La reacción de Mantoux al 1‰ es intensamente positiva, abarcando una superficie ovoidea de unos 8 cm en su diámetro mayor por 5 cm en su diámetro menor.

3º Presentó un cuadro meníngeo que clínicamente, tuvo todas las características de la meningitis tuberculosa: prodromos prolongados, decaimiento y cambio de humor iniciales. Se estableció seguidamente la rigidez de nuca, con Brudzinski y Kernig negativos, delirio, convulsiones tónicoclónicas y el trípode meníngeo clásico: cefalea, vómitos y constipación.

4º La líquido cefalorraquídeo: hipertenso, cristal de roca, con los signos citológicos, químicos y serológicos clásicos.

La inoculación al cobayo, en cambio, fué negativa; pero las condiciones en que hubo de ser realizada fueron muy desfavorables. Fué efectuada con el primer líquido extraído el día 13 de septiembre, pero hubo de demorarse tres días por imposibilidad de conseguir el cobayo, debido a que coincidía con días feriados; el líquido se mantuvo en una heladera, además en esa fecha el niño ya llevaba 4 dosis de 100 mg de estreptomocina administrados por vía endovenosa. El cobayo fué sacrificado a los 60 días de su inoculación, no comprobándose lesión anatómica alguna.

Tratamiento: El niño recibió desde el 13 de septiembre hasta el 13 de noviembre, una dosis de 1 g diario de estreptomocina distribuido en inyecciones intramusculares cada 3 horas, además de una dosis variable entre 100 y 200 mg diarios por vía endorraquídea. Se exceptúan los días 26, 27 y 28 en los que no se le hizo medicación endorraquídea por no permitirlo las punciones que en esos días fueron blancas.

El día 21 de septiembre apareció un exantema localizado preferentemente en las extremidades inferiores, de tipo morbiliforme, el que desapareció espontáneamente a pesar de que la medicación no fué interrumpida.

El 1º de octubre la punción raquídea para inyectar la estreptomocina produjo intensos dolores, sobre todo a nivel de la región lumbosacra, apareciendo esa tarde un nuevo brote de exantema morbiliforme fugaz. Al día siguiente encontramos al niño bajo un estado de shock periférico: hipotermia, pulso taquicárdico (150 pulsaciones por minuto), e hipotenso; esto nos obligó a suspender durante dos días el tratamiento con estreptomocina.

A excepción de estos días el niño ha recibido diariamente durante un período de dos meses 1 g de estreptomocina intramuscular. La vía endorraquídea se utilizó durante los primeros 18 días, siendo abandonada luego a

raíz de los grandes dolores que producía, como también un edema de la región lumbar, además del cuadro de colapso que presentó el 2 de octubre.

Empleamos también plasma en cantidad total de 1 1/2 litro con el objeto de mejorar la deshidratación y los vómitos; vitamina D en forma de golpe vitamínico, hierro, etc.

Evolución: El niño ha presentado una mejoría extraordinaria, sobre todo desde el punto de vista clínico. En el momento de su ingreso, ofrecía el cuadro lamentable habitual en esos enfermos: fusión de las masas musculares, deshidratación, vómitos frecuentes, abdomen en batea, convulsiones, fotofobia y rigidez de nuca.

Estos síntomas se fueron atenuando rápidamente persistiendo solamente la rigidez de nuca que fué el último signo en desaparecer (27 de septiembre). Desde entonces el cuadro fué de una tranquilidad sorprendente. El niño ostenta en la actualidad un estado general excelente, aumentando de peso, acumulando un buen panículo adiposo; tiene muy buena coloración, se mantiene sentado en la cama, juega todo el día y solicita insistentemente su pase a la sala general porque desea estar acompañado; no hay signos de ataque al octavo par craneano.

Nos preocupan en cambio, una taquicardia persistente de 120 pulsaciones por minuto y un desarrollo exagerado del vello que toma las cuatro extremidades y la región lumbosacra, asiento de las punciones raquídeas.

El estado clínico, con estas salvedades, es altamente satisfactorio; en cambio, el estudio del líquido cefalorraquídeo es inquietante: si comparamos los numerosos análisis realizados hasta la fecha (15 en total) observamos que si bien el número de células por milímetro cúbico ha disminuído, el cuadro general se mantiene sin variantes persistiendo la linfocitosis la positividad de las reacciones de las globulinas, la albúmina alta, las reacciones coloidales alteradas. Tal es el estado actual de este niño que ha sobrevivido hasta la fecha de una meningitis tuberculosa. Hemos suspendido la estreptomycin intramuscular después de dos meses de tratamiento por razones de índole económica, pues la familia, de condición humilde, había gastado ya cerca de 1.800 pesos y no podíamos exigirles aún mayores sacrificios.

Por lo que respecta a la endorraquia, nos vimos obligados a interrumpirla por intolerancia franca (grandes dolores, colapso, etc.).

Hicimos tres reacciones intradérmicas sucesivas con tuberculina al 1 %, pudiendo comprobar una franca disminución de la intensidad, infiltración y duración de la misma.

Si bien el enfermo no puede ser aún considerado como definitivamente curado, hemos creído de utilidad la presentación de este caso como una contribución en el conocimiento de un nuevo antibiótico, que abre promisorias esperanzas en el tratamiento de una localización tuberculosa hasta ahora incurable.

Resumen de las variaciones del líquido cefalorraquídeo:

Septiembre 15 de 1947: globulinas, + + + +; albúminas, 0,70; glucosa, 0,30; cloruros, 5,80; elementos por mm³, 243,3; neutrófilos, 5 %; linfocitos, 94 %; reacción de Lange, 000011232100.

Septiembre 25 de 1947: globulinas, + + + +; albúminas, 0,85; glucosa, 0,28; cloruros, 5,90; elementos por mm³, 560,8; neutrófilos, 24 %; linfocitos, 75 %; reacción de Lange, 000012321100.

Octubre 7 de 1947: globulinas, + + + +; albúminas, 1,10; glucosa, 0,30; cloruros, 5,60; elementos por mm³, 280,6; neutrófilos, 11 %; linfocitos, 87 %; reacción de Lange, 000001232100.

Octubre 20 de 1947: globulinas, + + + +; albúminas, 0,80; glucosa, 0,32;

cloruros, 6; elementos por mm³, 53,6; neutrófilos, 13 %; linfocitos, 85 %; reacción de Lange, 000011232100.

Noviembre 5 de 1947: globulinas, +++++; albúminas, 0,80; glucosa, 0,30; cloruros, 5,90; elementos por mm³, 49,6; neutrófilos, 6 %; linfocitos, 92 %; reacción de Lange, 0000012321000.

Noviembre 12 de 1947: globulinas, +++++; albúminas, 0,80; glucosa, 0,30; cloruros, 5,90; elementos por mm³, 86,3; neutrófilos, 9 %; linfocitos, 90 %; reacción de Lange, 000001232100.

Marzo de 1948: Desde el día en que esta comunicación fué entregada, hasta la fecha, hemos tenido oportunidad de seguir dos nuevos casos de meningitis tuberculosa, tratados con estreptomycin, cuya evolución hemos de reseñar brevemente:

Nélida T., 2 1/2 años de edad. Ingresa el 25 de octubre de 1947.

Su enfermedad comienza hace dos meses con un estado febril de 15 días, sin otras manifestaciones ostensibles.

Mejora hasta hace una quincena, en que vuelve a tener fiebre moderada, pero esta vez acompañada de depresión, irritabilidad, cambio de carácter, inapetencia, estreñimiento y algunos vómitos.

Es internada porque desde hace tres días la temperatura se ha elevado, los vómitos se han hecho muy frecuentes y presenta somnolencia.

Niña con regular estado de nutrición, deshidratación, posición en gatillo, fiebre moderada, somnolienta, con mirada vaga y pupilas midriáticas.

Hay signos meníngeos francos: rigidez de nuca y Koernig positivos.

El líquido cefalorraquídeo es semiturbio y fluye a gran tensión.

Parche Vollmer + + +.

Radiografía de tórax: revela un complejo primario típico en pulmón derecho de anatomía patológica. Ganglios de cobayo inoculado. Adenitis tuberculosa. Firmado: M. Polak.

Resultado de la inoculación del líquido cefalorraquídeo al cobayo: Informe 9524 del Servicio. Esta niña inicia su tratamiento con estreptomycin cuatro días después de su ingreso (29 de octubre).

Se administra 1 gramo diario, disuelto en 10 cm³ de suero fisiológico, de los cuales 1 cm³ se reserva para la vía intrarraquídea y los 9 cm³ restantes se reparten en 8 dosis intramusculares.

Pudimos registrar una breve remisión de los síntomas, que duró algo más de una semana.

En este período, la fiebre desciende, el sensorio se despeja y el apetito mejora, todo lo cual nos inspira optimismo y esperanza.

Sin embargo, el día 14 de noviembre se instalan nuevamente los vómitos que llegan a hacerse incoercibles y de aquí en adelante el estado general se derrumba en forma manifiesta, a pesar del plasma (tres transfusiones de 250 cm³) y de las medidas de hidratación que se tomaron.

Interrumpimos la vía intrarraquídea en cuanto la niña comenzó a empeorar, temiendo hallarnos en presencia de síntomas de intolerancia, pero continuamos la vía intramuscular hasta completar en total unos 28 g, aunque era visible que la infección ya no podía ser dominada.

Fallece el 27 de noviembre en medio de convulsiones continuas.

Reproducimos el resultado del primero y del último análisis de líquido cefalorraquídeo:

Octubre 28 de 1947: Elementos por mm cúbico: 163,2, con 92 % de linfocitos.

Reacciones de globulinas, + + +; albúmina, 1,10 g %; glucosa, 0,15 %; cloruros, 6,00 %.

Reacción de Wassermann, negativa. Curva de oro coloidal, 00000123100.

Noviembre 22 de 1947: Elementos por mm cúbico: 430,3 con 34 % neutrófilos y 66 % linfocitos. Reacciones de globulinas, +++; albúmina, 1,10 g ‰; glucosa, 0,25 g ‰; cloruros, 5,90 g ‰. Curva de oro coloidal: 001112321100.

Oscar Di C., 11 meses de edad.

Fué visto por uno de nosotros el 21 de diciembre de 1947. En aquella fecha tenía inapetencia, fiebre escasa y estado nutritivo algo deficiente.

Se hizo diagnóstico de angina eritematosa, aprovechando la oportunidad para instituir un régimen dietético adecuado.

El día 11 de enero fuimos llamados de nuevo porque el niño tenía somnolencia, palidez intensa, vómitos moderados y sudores fríos.

Desde el primer examen hasta este último, había seguido inapetente y con peso estacionado.

Esta vez constatamos la existencia de un síndrome meníngeo: rigidez de nuca sin Koernig ni Brudzinsky, somnolencia, mirada fija, midriasis y reflejo fotomotor perezoso.

Aparato respiratorio: respiración soplante en axila derecha.

Líquido cefalorraquídeo (13-I-948): Aspecto semiturbio. Elementos por mm³, 218,6 con 92 % linfocitos. Reacciones de globulinas, +++; albúmina, 0,80 g ‰; glucosa, 0,30 g ‰; cloruros, 6,00 g ‰.

Reacción de Wassermann, negativa. Curva de oro coloidal: 000001232100.

Radiografía de tórax: Sombra densa que ocupa la base derecha, prolongándose hacia la región paratraqueal del mismo lado.

Reacción de Mantoux al 1 ‰: +++.

Todos estos elementos, unidos al antecedente de un tío tuberculoso que mantuvo prolongado contacto con el niño, nos llevó al diagnóstico de primoinfección y meningitis tuberculosa.

El tratamiento se inició de inmediato, en la misma forma y dosis que en los casos anteriores.

En los primeros cuatro días, el niño fué empeorando visiblemente, pero pronto se hizo presente una reacción favorable.

Continuamos con la medicación endorraquídea hasta el día 29 de febrero (48 días en total), fecha en que decidimos suspender esta vía por tener nuevamente temperatura alta, exantema morbiliforme ligero, líquido cefalorraquídeo que se venía enturbiando desde unos días antes, volviendo a instalarse la rigidez de nuca.

La medicación intramuscular fué continuada solamente dos días más (50 días en total), porque el niño iba desmejorando visiblemente desde una semana atrás; palidez terrosa, anorexia y fiebre moderada.

Esta vez pudo observarse una mejoría rápida y notable con la supresión de la estreptomycinina: el líquido cefalorraquídeo se aclara en pocos días, el apetito se restablece y pronto el niño comienza a jugar y a negarse a permanecer en la cama.

Por lo que respecta al niño José Norberto M., sujeto de nuestra primera observación, se encuentra actualmente en buenas condiciones de salud, sin presentar secuelas ni de su proceso meníngeo, ni de su tratamiento con estreptomycinina.

Hemos estudiado tres casos de meningitis tuberculosa, sometidos al tratamiento con estreptomycinina.

Dos de ellos, se encontraban en el período de primoinfección.

El tercero, tenía una tuberculosis de larga data, con lesiones óseas cicatrizadas.

De los tres enfermitos han sobrevivido hasta la fecha, dos; uno con seis

meses de supervivencia y el otro con más de dos meses, contando desde la fecha en que se inició el tratamiento.

Hemos empleado igual dosificación en todos ellos, a pesar de la diferencia de edades y de peso.

Un gramo de estreptomocina disuelto en 10 cm³ de suero fisiológico. Uno a uno y medio cm³ se reservaban para la vía endorraquídea, redisueltos previamente en 6 cm³ aproximadamente de suero.

El resto se distribuía en 8 dosis iguales para ser administradas cada 3 horas, por vía intramuscular.

La duración del tratamiento hubo de regirse, sobre todo, por factores de tolerancia.

En el caso de José Norberto M. los dolores, el colapso, etc., pusieron límite a la vía endorraquídea a las dos semanas aproximadamente; el factor económico nos indujo a fijar una duración de dos meses a la vía intramuscular.

En Oscar Di C. la tolerancia de ambas vías fué pareja: 48 y 50 días respectivamente. Aquí el criterio de duración del tratamiento no fué problema, porque los signos de intolerancia fueron tan elocuentes (signos de irritación meníngea, fiebre, anorexia), que no dejaron lugar a dudas.

Ello se vió confirmado por la rápida y notable mejoría que siguió a la suspensión del medicamento.

Deseamos llamar la atención nuevamente sobre el hecho de que, a pesar de la mejoría clínica, los caracteres anormales del líquido cefalorraquídeo se mantuvieron invariables.

Resumen de los Dres. S. MIDLIN y M. M. ESTOL BALEZTENA

Se trata de una niña de 4 años de edad, internada en el Servicio de Clínica Infantil del Hospital T. Alvarez que dirige el Dr. Samuel González Aguirre. El año pasado estuvo internada durante tres meses afectada de una pleuresía serofibrinosa que al cabo de ese tiempo cura aparentemente. Contacto prolongado con una tía afectada de tuberculosis pulmonar, altamente evolutiva.

En enero de este año, presenta hipertermia irregular, discontinua, marcado decaimiento, anorexia tenaz, cefalea, intermitente al principio, luego continua y tan intensa que llega a impedirle el sueño, vómitos y en ocasiones convulsiones. Se interna el 13 de febrero. La punción lumbar revela un líquido cefalorraquídeo cristal de roca, aumento de albúmina, descenso de cloruros y 260 elementos por mm. La inoculación al cobayo de líquido cefalorraquídeo hecho en el Instituto Bacteriológico Malbrán (Protocolo N° 84768) produce una tuberculosis en el animal. Se comienza con estreptomocina 125 mg intramusculares cada 3 horas. Se constata una rápida mejoría de la cefalea y desaparición de los vómitos a las 48 horas. El tratamiento por vía intrarraquídea no se pudo hacer con mucha regularidad debido a dos factores: a) la extraordinaria rigidez que dificultaba la punción y b) por las frecuentes punciones en blanco. El día 28 de marzo se suspende el tratamiento por falta de droga, estando la niña en perfectas condiciones clínicas y humorales. En este período recibió por vía intramuscular 33 g y por vía intrarraquídea 2,10 g de estreptomocina. Destacamos la rápida desaparición de las cefaleas y de los vómitos y la notable disminución transitoria del líquido cefalorraquídeo en el canal. Cuando llevaba inyectados 8 g de droga, presenta un exantema de tipo morbiliforme, generalizado, muy pruriginoso, apirético. Continuando con la medicación, desaparece al cabo de tres días. Del 28 de marzo hasta el 10 de mayo, apirética, muy buen estado general. El 15 de mayo, proceso bronquial agudo, febril, llamando la atención el decaimiento y sopor, luego vómitos.

El 26 del mismo mes aparece rigidez de nuca, vómitos intensos. Cloremia normal. Líquido cefalorraquídeo con cloruros disminuídos y 120 elementos por mm. Al día siguiente ptosis del párpado izquierdo e intenso estrabismo convergente del ojo del mismo lado. Se comienza nuevamente con estreptomycinina 125 mm intramuscular cada 3 horas y dos veces semanales 125 mg intrarraquídeo, no utilizándose más a menudo esta vía por la intensa reacción que provoca (vómitos, temperatura, convulsiones localizadas a los miembros). La vía intramuscular tuvo que suspenderse el 27 de junio, cuando se llevaban inyectados 32 g de la droga por los enquistamientos en ambas nalgas que hacía imposible su empleo. En esta fecha el estado de la niña era: subfebril, curva del peso estacionaria, decaimiento; el líquido cefalorraquídeo mostraba una evolución favorable de los elementos químicos, pero una reacción celular siempre superior a los 90 elementos.

Con este cuadro clínico que mostraba una tendencia estacionaria, sugirió la idea de buscar un medicamento cuya asociación con la estreptomycinina actuara ya sea exaltando sus virtudes antibióticas, modificando la biología del germen o aumentando las defensas del organismo.

La tendencia actual de emplear las sales de oro en las diseminaciones hematógenas del período postprimario, nos llevó a utilizarlas.

A partir del 1º de julio se planteó el siguiente tratamiento: Estreptomycinina intrarraquídea 250 mg dos veces semanales. Sanocrisina intramuscular con igual frecuencia, dosis crecientes hasta llegar a los 0,10 g por inyección. La curva térmica se normalizó rápidamente. La ptosis del párpado desapareció a los 10 días, el estrabismo aunque más lentamente se corrigió. Lucidez mental perfecta, recuperación de su actividad física. Las modificaciones del líquido cefalorraquídeo siguieron una evolución igualmente favorable.

Una nueva inoculación al cobayo hecha en el Instituto Bacteriológico Malbrán (Protocolo N° 86187), fué negativa.

Como manifestaciones de intolerancia a la droga, aparte del exantema ya mencionado, sólo observamos consecutivamente a la inyección raquídea, exageración de la contractura espinal cuando ella existía, temblores generalizados, fiebre, que nunca pasa de los 37°5, nistagmus horizontal, vómitos o estado nauseoso. Todos estos trastornos son pasajeros no durando nunca más de 4 horas.

Destacamos que la intradermorreacción de Mantoux, que en una solución al 1‰ era intensamente positiva a su ingreso, en la misma dilución en la fecha sólo lo es débilmente.

Cantidad total de estreptomycinina empleada

Vía intramuscular:	Del 14-II-47 hasta el 28-III-47	33	g
	Del 26-V-47 hasta el 27-VI-47	32	g
	Total	65	g
Vía intrarraquídea:	Del 14-II-47 hasta el 28-III-47	2,10	g
	Del 26-V-47 hasta el 9-IX-47	7,25	g
	Total	9,35	g
Total: 74,35 g				

Resumen de los Dres. A. E. LARGUIA y E. T. SOJO

El 3 de mayo ppdo. ingresó a la Sala XV del Hospital de Niños una niña febril, de 10 meses de edad y 8800 g de peso, en estado convulsivo, en coma, y con un síndrome meníngeo más o menos completo. Llorona y decaída desde una semana atrás, tres días antes de su ingreso había tenido convulsiones generalizadas y desde entonces estaba en coma.

A las 48 horas de nacida había sido vacunada —por vía intradérmica— con vacuna B. C. G..

La punción lumbar dió un líquido con las características químicas y citológicas de meningitis T. B. C. No se encontraron bacilos de Koch en reiterados exámenes.

Un cobayo inoculado con líquido espinal murió 27 días después. No se comprobaron lesiones tuberculosas macroscópicas. Lamentablemente no se hizo reinoculación ni examen histológico de sus vísceras.

El estudio radiográfico de tórax de la enferma mostró en el 1/3 superior del pulmón izquierdo una sombra irregular que fué interpretada como probable complejo primario bipolar, parenquimatoso y ganglionar. La reacción de Mantoux al 1 por 1000 fuertemente positiva a las 48 horas, fué registrada en su historia con +,+,+,+.

Se decidió hacer estreptomycin. Las dosis no fueron las ideales, debido a su precio elevado y su difícil adquisición. Por vía intramuscular se inyectaron 100 mg cada 4 horas. 600 mg por día. Por vía raquídea, una vez por día, 100 mg disueltos en 5 cm³ de suero fisiológico (20 mg por cm³). Así se continuó —diariamente— durante 62 días.

Se constató lo siguiente: a poco de iniciado el tratamiento los episodios convulsivos se hicieron menos intensos y fuertes y paulatinamente más espaciados. En el líquido cefalorraquídeo la albúmina de 1,80 ‰ bajó en forma progresiva a 0,59 g ‰. La Pandy siempre se mantuvo positiva. Los cloruros de 5,96 g ‰ subieron a 6,95 g ‰. Citológicamente, de un máximo de 760 elementos (con un 98 a 100 % de linfocitos), hubo un descenso a 32 elementos, también con franco predominio linfocitario, que fué la cifra mínima obtenida al promediar el tratamiento. Concomitantemente con la mejoría humoral, el coma se hizo menos profundo, aunque nunca llegó a desaparecer. Se alimentaba mejor, estaba más tranquila, la fiebre bajó. Hubo una franca atenuación de la sintomatología meníngea. Desapareció una muy rebelde constipación. Llegamos a ser menos pesimistas. La imagen radiográfica no modificó.

Bruscamente el 12 de julio, 65 días después de su ingreso, empeoró. Los síntomas meníngeos reaparecieron más francos que nunca. En el líquido cefalorraquídeo —ahora de aspecto purulento— aparecieron neumococos. A pesar del intenso tratamiento con penicilina, sulfamidas y sulfadiazina, la niña murió cuatro días después.

En total recibió —por ambas vías— 42 g de estreptomycin. Permaneció en la sala 70 días. No podemos asegurar si la infección neumocócica terminal fué resultado de las repetidas punciones —62 en total— o si se trató de una infección aguda sobreadegada. La autopsia —parcial, solamente de encéfalo— mostró una intensa hidrocefalia de los ventrículos laterales y típicas lesiones, macroscópicas y microscópicas, tuberculosas, meningoencefálicas.

Toda conjetura acerca de la acción medicamentosa de la estreptomycin en nuestra enferma, resultaría imprudente. Pero nuestra impresión es la siguiente:

No hemos observado reacciones tóxicas atribuibles al uso endorraquídeo del antibiótico.

La estreptomicina parece haber sido capaz de prolongar la evolución de la enfermedad en nuestra niña. Es la primera meningitis bacilosa que hemos visto durante 70 días.

La estreptomicina no parece haber sido capaz de impedir en nuestra enferma —como se ha escrito— las alteraciones anatómicas producidas por el bacilo de Koch ni de modificar la estructura histológica de las lesiones tuberculosas hasta hacerlas irreconocibles, como también se ha afirmado. Aunque se ha dicho que la dosis de 1 g diario es suficiente, es lógico suponer que una administración en dosis mayores y más frecuentes permitirán mejorar los resultados.

Resumen del Dr. D. DIEHL

Tenemos actualmente en asistencia en el Servicio de Pensionistas del Hospital de Niños, un niño de 6 años de edad que desde hace 3 años sufre de un complejo primario con eritema nudoso, por lo que fué tratado en el Hospital Central.

Ingresa al Servicio el día 27 de agosto de 1947, con un síndrome meníngeo. Se hace punción lumbar. Líquido cristal de roca, gota a gota, cuyo examen demuestra la existencia de bacilos de Koch, etc.

Se trata inmediatamente con 1 g diario de estreptomicina, de los cuales 0,10 g intrarraquídeo y el resto intramuscular cada 3 horas.

A las 48 horas de tratamiento el niño está completamente despejado, apirético, con buen apetito, pero con una parexia de vejiga. A los 8 días de tratamiento persisten aún los bacilos de Koch en el líquido cefalorraquídeo, pero con muy buen estado general, al extremo que el niño se sienta en la cama.

Informaremos a su debido tiempo el resultado de esta asistencia.

Resumen del Dr. E. G. CASELLI

Con el fin de colaborar en este tema, presento el siguiente caso: Niña de 12 años de edad, se enfermó el 1º de febrero del corriente año, con un grave proceso de poliomiélitis, llegando a tener hemiplejía derecha, hemiparesia izquierda, parálisis de los músculos del abdomen, paresia intestinal y de la vejiga, parálisis de los músculos intercostales lado derecho, del diafragma, de la gotera vertebral y hasta presentó dificultades a la deglución.

Fué un cuadro muy febril, disnéico y doloroso, además tuvo gran reacción meníngea.

Al mes se inicia la mejoría, desaparece la fiebre y los dolores; la niña entra en franco estado de regresión de las parálisis, recuperando poco a poco casi todos los movimientos, quedando en la actualidad, con algunos trastornos en los músculos de la gotera vertebral.

En el mes de abril, nuevamente aparece fiebre, teniendo todas las tardes 37°8, 38°, 38°5 sin hallar otra manifestación clínica. A fines de abril se constata un abultamiento de la nalga derecha indolora y en los primeros días de mayo, presenta fluctuación de los caracteres de un absceso frío subcutáneo. En esa misma fecha, se descubre otro pequeño absceso, en la región deltoidea anterior, también subcutáneo; la punción de este nuevo absceso, denota pus y la presencia de bacilos de Koch, no hallándose otros gérmenes.

Las radiografías de las regiones enfermas —cadera y hombro y la de los pulmones, no arrojan datos patológicos; la reacción de Mantoux al 1 por 10.000, fué francamente positiva y la eritrosedimentación dió un índice de Katz de 23,50. Como a pesar de someterla al tratamiento clásico antibacilar continuara con fiebre, se resolvió hacerle estreptomocina.

Lleva en la actualidad, tres semanas de tratamiento con estreptomocina. Como pesa 32 kilos, se comenzó con 1,50 g diario, repartido en inyecciones intramusculares cada 4 horas de 250 mg cada una.

Al tercer día de iniciado este tratamiento, la fiebre desciende quedando una febrícula de 37°2, 37°4 que se manifiesta alrededor de las 18 horas.

Al sexto día la enferma se queja de vértigos y cefaleas; se interpreta como fenómenos tóxicos, resolviendo bajar la dosis a 1 g diario, repartidas en 6 inyecciones de 166 mg, con esto las molestias desaparecen. Continúa afebril, durante 12 días, pero a raíz de otra punción del pequeño absceso deltoideo, aparece nuevamente fiebre que varía entre 37°8 y 38°8. Una segunda eritrosedimentación señala que el índice de Katz es de 41,75 (más elevado que el anterior) y el informe de la última punción, denota todavía la presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes. En la actualidad sigue febril, el absceso de la nalga ha mejorado, el otro está igual.

En conclusión: Niña que en el período de regresión de poliomieltis aguda, se comprueba una forma rara de bacilosis, caracterizada por dos abscesos fríos subcutáneos, cuyo pus contiene bacilos de Koch, además presenta fiebre y eritro alta; tratada actualmente con estreptomocina —desde hace tres semanas— se observa que la fiebre baja durante dos semanas, para luego reaparecer, siendo el índice de Katz cada vez más elevado.

Tolerancia al medicamento: Hasta la fecha ha sido perfecta y las inyecciones indoloras. Lleva hasta este momento 21 días exactos, o sea tres semanas de tratamiento, habiendo recibido 25,50 g de estreptomocina en total.

En síntesis: El resultado es mediocre.

Resumen del Dr. S. A. ROSASCO

Edad, 12 años.

Se trata de un caso de tuberculosis de quinta vértebra lumbar, bilateralmente fistulizada y sobreinfectada por el colibacilo. Ante el fracaso terapéutico se decide utilizar la estreptomocina. Con 15 g se consigue la destrucción total del colibacilo, la inoculación al cobayo positiva al final de la dosis indicada, indica que la droga no destruyó al bacilo de Koch.

Se consigue aumento de peso y se observa la negativización de la reacción de Mantoux. Se observa el cierre de la fístula izquierda y creemos que la droga mejoró el curso y pronóstico del caso.

Tratamiento: 3 g el primer día; 2 g el segundo y tercero, y 1 g los siguientes hasta completar 15 g; 11 días en total.

Crónica

Homenaje a la memoria del Prof. Fernando Schweizer.—El profesor Mario Olinto pronunció en la Sociedad Brasileña de Pediatría, las siguientes palabras:

E contristado que, neste momento de gala para a nossa Sociedade Brasileira de Pediatría (Sessão de posse da nova diretoria), venho trazer-vos a noticia desoladora do falecimento de Fernando Schweizer, este grande pediatra argentino.

Fernando Schweizer, meus senhores, foi, sem duvida, uma das colunas mestras da moderna pediatria portenha. Desde que se diplomou, em 1908 pela Faculdade de Ciências Médicas de Buenos Aires, se inclinou para a especialidade que sirviu com verdadeira paixão. Atraído, desde logo, pelos ensinamentos da Escola Alemã, a ela se filiou de maneira integral e pôde-se dizer mesmo ter sido o seu maior divulgador nos centros pediátricos da América do Sul, pois o seu livro "Alimentación y trastornos nutritivos del lactante", publicado em 1918, condensou de maneira clara e sucinta os pontos fundamentais que então caracterisavam aquella escola.

Lembro-me, quando estudante ainda, o quando me foi util este excelente livro que me fez comprender de fôrma tão singela o conceito da diatese exsudativa, esta extraordinaria concepção de Adalberto Czerny, inegavelmente o mais genial dos pediatras contemporaneos, induzindo-me a escrever a minha tese de doutoramento sobre este assunto.

Desde então, Schweizer, adepto fervoroso da orientação germanica, dela não se afastou, nem mesmo no periodo da ultima guerra mundial, quando em 1941 publicou o seu novo livro "Disontias", nome generico creado por Bessau para traduzir os transtornos nutritivos do lactante.

Ainda na parte científica escreveu Schweizer inmeras monografias que foram publicadas nas principais revistas da especialidade na América do Sul, tratando de varios pontos importantes e de varias facetas da patologia do lactante.

Schweizer foi docente de Clinica Pediátrica e Puericultura da Faculdade de Ciências Médicas de Buenos Aires, sendo mais tarde nomeado professor extraordinario desta mesma disciplina. Obteve por concurso de titulos a catedra na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de La Plata, sendo ultimamente designado professor honorario da Faculdade de Ciências Médicas de Buenos Aires.

Durante longos anos chefiou o Serviço de Crianças do Hospital Rawson, onde leciono a especialidade ininterruptamente, mesmo quando já titular da Faculdade de La Plata, atraindo, por isto, grande numero de estudantes e mesmo de pediatras todos avidos de conhecer de perto a tão gabada Escola Alemã de Pediatría.

Schweizer apesar de modesto e reservado era sobremodo conceituado nos meios científicos do seu Paiz, e por isto ce seus pares o levaram em dos mandatos á presidencia da Sociedade Argentina de Pediatría (1920 e 1944).

Trata-se, como acabais de ver, de um vulto excepcional da nossa especialidade e que a fatalidade biologica, no dizer de Miguel Couto, nos privou de sua companhia e dos seus ensinamentos, quando dele ainda

muito poderíamos esperar uma vez que ainda estava em plena atividade física e intelectual.

Peço, pois, que a Sociedade Brasileira de Pediatria faça constar em ata este voto de pesar que ora faço em nome dos presentes, e que transmita a Sociedade Argentina de Pediatria e à Família do inesquecível Mestre os nossos sentimentos os mais sinceros pelo seu prematuro falecimento.

Sociedad Mexicana de Pediatría.—La Mesa Directiva de esta entidad quedó constituída para el período 1947-1948, en la siguiente forma: Presidente, Dr. Antonio Prado Vértiz; Vicepresidente, Dr. Jesús Alvarez de los Cobos; Secretario, Dr. Manuel Méndez; Secretario del Exterior, Dr. Alejandro Aguirre; Tesorero, Dr. Lázaro Benavides, y Director de la Revista Mexicana de Pediatría, Dr. Hermilo Castañeda.

Nuevo profesor de Pediatría.—El Dr. Manuel Suárez acaba de ser designado, previo concurso de opción, Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela.

Nuevas autoridades de la Sociedad Brasileña de Pediatría (Río de Janeiro).—Para el período 1948-1949 ha sido designada la siguiente Comisión Directiva:

Presidente, Dr. Rinaldo Víctor de Lamare. Vicepresidente, Dr. Marcelo García. Secretario 1º, Dr. Hugo Fortes. Secretario 2º, Dr. Newton Mendonça do Amorim. Orador, Dr. Moacir Melo. Bibliotecario, Dr. Roberto V. Martins Ferreira. Tesorero, Dr. Olindo Sgaviol.