

ANTIBIOTICOS Y HORMONAS COMBINADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

DR. AMADO RUIZ SÁNCHEZ

EN el último cuarto de siglo, la farmacología clínica se ha integrado como la más importante de las ciencias básicas en que se fundamenta el ejercicio diario de la terapéutica. Dentro de la farmacología misma los capítulos que han logrado los avances más sorprendentes, son el de los antibióticos y el de las hormonas.

Recientemente, con conocimiento de las propiedades farmacodinámicas y terapéuticas de ambos medicamentos, antibióticos y hormonas, y cuando se aplicó a la clínica general el concepto científico-filosófico de enfermedades de adaptación de Selye, se pudo ver que el uso combinado de ambos agentes daba resultados terapéuticos extraordinarios, imposibles de obtener con el uso de cada uno de ellos por separado. La observación de que en ciertos procesos infecciosos mortales, la participación de la HACT o de las hormonas esteroides como la cortisona y la hidrocortisona es capaz de salvar de la muerte a los enfermos, significa indudablemente un gran avance en la terapéutica moderna. Las infecciones bacterianas de evolución aguda, las toxemias, las peritonitis, los cuadros vásculo-depresivos del shock o estados semicomatosos, etc., se han visto salir por vez primera de su gravedad inminente, gracias a la participación temprana y oportuna de las hormonas, las que hacen operable un cuadro antes intocable por el cirujano y vuelven de una gravedad clínica discreta los cuadros prácticamente incurables.

* Trabajo de ingreso leído en la sesión del 10 de abril.

Se han reportado alrededor de 30 enfermedades infecciosas en las que está indicado el uso de la HACT y la cortisona y aunque no se ha realizado una evaluación bien controlada sobre la relación existente entre estas hormonas y estas infecciones, es indudable, sin embargo, que han podido establecerse ciertas conclusiones generales. Por ejemplo, en los procesos febriles agudos, con síntomas de gran toxicidad, el uso de estas hormonas puede favorecer notablemente la defervescencia de la fiebre, provocando sensación de bienestar; no obstante esta mejoría sintomática, persiste la bacteriemia y no se modifica la producción de anticuerpos.

Hay que recalcar con toda claridad que el tratamiento hormonal no debe realizarse en todas las enfermedades infecciosas y que no debe usarse solo, sino en combinación con la medicación antibacteriana específica, o más o menos específica. Montgomery y asociados reportan resultados favorables en meningococemias, triquinosis, hepatitis por virus, fiebre manchada de las montañas rocallosas, tifoidea, brucelosis aguda, meningitis tuberculosa, etc.; Robinson, obtiene efectos notables en las piodermitis y Weidlinger y colaboradores hallan lo mismo en las infecciones oculares externas.

PRINCIPIOS

1. Las sustancias corticoides (administradas directamente o resultantes de la administración de HACT) inhiben considerablemente las reacciones inflamatorias.

2. Ellas ejercen un "efecto antitóxico no específico", gracias a su acción sobre la inflamación y mecanismos que aún no se conocen. En los humanos, esto da por resultado que desaparezcan las manifestaciones clínicas de ciertas enfermedades infecciosas, sin que se inhiba el crecimiento de los microorganismos infectantes. En tres direcciones diferentes pueden manifestarse los probables mecanismos de acción antitóxica de los esteroides adrenales:

- a) Por la absorción de las toxinas liberadas.
- b) Por el bloqueo de la entrada de las toxinas a las células, a nivel de la membrana celular.
- c) Por su acción protectora sobre los sistemas enzimáticos intracelulares. En la figura núm. 8, quiere ponerse de manifiesto la hipótesis de trabajo en que se basa el tratamiento de las infecciones generalizadas muy graves, considerando que los corticoides pueden combatir el shock y la toxicidad, dando tiempo a que los antibióticos puedan ejercer su acción y volviendo posible una intervención quirúrgica salvadora (Kinsell y John).

3.—Como consecuencia de la inhibición de la reacción inflamatoria, la administración de cantidades grandes de corticoides pueden provocar la diseminación de la infección.

4.—La administración por corto tiempo de estos corticoides no interfiere la formación de sustancias inmunizantes específicas.

*Antibióticos y hormonas combinados en el tratamiento
de la fiebre tifoidea*

Desde 1951, Smadel encontró que la cortisona combinada con el cloramfenicol acorta la evolución de la tifoidea y la hace más benigna; Woodward y asociados, inclusive, han favorecido la evolución clínica de la tifoidea, tratándola únicamente con cortisona y sin el auxilio de los antibióticos. Roche, en el mismo año, reportó iguales hallazgos en la HACT.

Con la idea de que el cloramfenicol controla realmente las manifestaciones bacteriológicas de la tifoidea en pocas horas, pero que la toxemia responde mucho más lentamente al tratamiento, varios autores han usado la combinación cloramfenicol-cortisona o cloramfenicol y HACT en el tratamiento de esta enfermedad. Wisseman y asociados, han señalado el dramático descenso de la fiebre después de la primera dosis de cortisona en enfermos que ya estaban recibiendo cloramfenicol; los signos y síntomas atribuibles a la toxemia desaparecieron al mismo tiempo que la acción antipirética se manifestaba. Estos investigadores hicieron mención del hecho también señalado por nosotros, de que la caída inmediata de la temperatura llegaba con frecuencia a cifras subnormales de 35° C para levantarse casi inmediatamente a niveles normales. Como digno de mención, encontraron que el efecto antipirético de la cortisona en algunos enfermos duraba de 18 a 72 horas, volviendo entonces a reaparecer la fiebre y la toxemia, como si entonces hubiera un "escape" a los efectos de la cortisona, condición clínica que nada tiene que ver con las recaídas bacteriológicas de la enfermedad, que se presentan de ordinario varios días después de suspendido el tratamiento antibiótico. Todo esto da lugar a esas curvas febriles tan especiales de los enfermos con tifoidea que reciben terapia antibiótico-hormonal, en las que la temperatura elevada antes del tratamiento, se abate bruscamente en crisis a niveles de hipotermia, por unas cuantas horas, ascendiendo luego, pero sin llegar a los niveles anteriores, como si la meseta febril se quebrase por una vertical y se precipitase luego el período anfíbolo de la enfermedad. En fin, estos autores concluyen que el tratamiento combinado controla la toxemia de la tifoidea, fenómeno

importante en la clínica práctica, pues como se sabe, no obstante el uso del cloramfenicol se siguen reportando casos de muerte asociados a la toxemia de esta enfermedad. No es el cloramfenicol ni tampoco la cortisona la causa de la "curación" de la enfermedad: es que ambos sólo asisten, ayudan, a los mecanismos fisiológicos, dando tiempo a que se desarrollen los mecanismos inmunitarios de defensa, y la reparación de las lesiones patológicas que ha producido la enfermedad misma.

En diciembre de 1952, el grupo del Laboratorio de Patología Infecciosa Experimental de la Universidad de Guadalajara, con F. Ruiz Sánchez a la cabeza, presentó al Primer Congreso Internacional de Antibióticos, en Buenos Aires, Argentina, sus experiencias sobre 34 casos de esta misma enfermedad tratados con HACT y antibióticos (estreptomina, clortetraciclina y cloramfenicol), superando los resultados encontrados cuando se trató la enfermedad con los antibióticos solos. Muy particularmente, la combinación cloramfenicol más HACT, dió resultados muy satisfactorios, ya que logró abatirse la temperatura en el transcurso del primer día de tratamiento, bajando la mortalidad a cero. La HACT no interfirió la elaboración de anticuerpos, supuesto que las aglutininas específicas siguieron formándose tal como ocurre cuando la enfermedad se deja a su evolución espontánea.

En noviembre de 1955, en el Tercer Symposium de Antibióticos realizado en la ciudad de Washington, reportamos los resultados obtenidos en catorce casos de fiebre tifoidea tratada con tetraciclina, hidrocortisona y un esteroide sintético, la androstanalona. Se obtuvieron buenos resultados en el 28% de los casos, sin que la asociación de antibióticos y hormonas haya mejorado los obtenidos con tetraciclina o clortetraciclina solas; hubo un 42% de recaídas y complicaciones debidas tanto a la enfermedad misma como a las drogas usadas, muy especialmente la aparición de superinfecciones por *M. pyogenos*, por *B. proteus* y por *B. coli*.

Muy recientemente hemos iniciado un estudio sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea con tetraciclina combinada con prednisolona, esteroide sintético 3 a 4 veces más activo que la hidrocortisona. La tetraciclina la hemos dado por vía oral en dosis promedio de 30 a 50 mg por kilogramo de peso y por día o por vía endovenosa en dosis promedio de un g diario en dos aplicaciones de medio g en venoclisis; la prednisolona por vía oral a dosis de 5 mg después de cada comida. La adición de prednisolona a la tetraciclina acorta el período febril y hace más benigna la evolución de la enfermedad y nos parece que los resultados generales son mejores que cuando usamos la tetraciclina sola, sin que por esto lleguen a compararse los resultados obtenidos con la asociación de cloramfenicol y cortisona.

Hemos tratado también la fiebre tifoidea con la combinación de oxite-traciclina endovenosa y prednisolona, usando la primera a dosis inicial de 750 mg diarios en dos aplicaciones y de 500 mg los cinco días siguientes; la segunda en cantidad de 5 mg tres veces al día. A juzgar por este reporte preliminar los resultados han sido suficientemente buenos.

¿Cómo explicar estos buenos efectos terapéuticos de la asociación de antibióticos y esteroides o HACT combinados, en el tratamiento de la fiebre tifoidea? ¿Es que estas hormonas potencializan el efecto antibacterianos de los antibióticos? ¿O es que estas hormonas de por sí tienen acción antibacteriana? ¿O será acaso que los esteroides suprarrenales coadyuvan con su acción antiflojística en el proceso de curación antibacteriana que hacen los antibióticos? ¿O es que la HACT realiza este último proceso favoreciendo la liberación de esteroides suprarrenales a través de la estimulación que ejerce sobre la corteza adrenal?

Aunque en la contestación de estas interrogaciones se encierra la esencia de ciertos mecanismos biológicos aún no del todo conocidos, nosotros hemos visto en nuestro laboratorio que estas hormonas carecen de acción antibacteriana directa y no potencializan *in vitro* la acción antibacteriana de los antibióticos y ni siquiera aumentan la sensibilidad de la *E. typhosa* a la acción de los antibióticos. Por tal motivo nos adherimos a la idea original de que estas hormonas no interfieren la evolución natural de los mecanismos inmunitarios de las infecciones, expresado por el hecho de que los anticuerpos específicos siguen formándose en cantidades progresivamente crecientes a pesar de su administración; más aún, estamos de acuerdo con una serie de autores en que estas hormonas favorecen las defensas inmunitarias del huésped inhibiendo la acción de las endotoxinas de los bacilos de Eberth, por los mecanismos naturales de defensa. Estas hormonas no tienen acción sobre los gérmenes patógenos ni directa ni indirectamente pero sí una acción anti-inflamatoria más o menos evidente: al asociarlas con los antibióticos favorecen la defervescencia de la fiebre, provocando una sensación de mejoría sintomática, sin obrar sobre la bacteriemia ni el desarrollo del título de anticuerpos, pero sí mejorando las condiciones generales de lucha del organismo humano frente a la condición de stress que según la expresión de Selye, es toda enfermedad infecciosa.

Combinación antibiótico hormonal en el tratamiento de la Brucelosis

La acción de la HACT y los esteroides adrenales sobre la evolución clínica de la brucelosis ha sido estudiado experimental y clínicamente. La escuela de Spink ha estudiado con cuidado ambas situaciones. Experi-

mentalmente se ha partido de la relación que existe entre las brucelas y el organismo parasitado, bajo la consideración de que éstas se localizan dentro de las células de los tejidos de los organismos tanto animales como humanos, tal como ha sido puesto en evidencia desde 1912 por Fabyan y contraprobado en 1951 por Braude. Esta condición intracelular ha contribuido grandemente a que la brucelosis sea una enfermedad de evolución eminentemente crónica. Los estudios experimentales de autores como Maggoffin y Shaffert, han demostrado que las brucelas intracelulares escapan a la acción de los antibióticos o de los sueros específicos, no obstante que en condiciones extracelulares son destruidas por ambos tipos de agentes terapéuticos. Así, la condición quimioterapéutica más importante, desde el punto de vista experimental, es la de desalojar a las brucelas de su situación intracelular para volverlas vulnerables a la acción de los antibióticos, o, en todo caso, de descubrir nuevos antibióticos capaces de pasar la membrana celular y atacar a las brucelas dentro del protoplasma. Los autores ingleses como Hart y Rees, de acuerdo con los conocimientos sobre la patogenia de la tuberculosis, y la acción experimental de los agentes quimioterapéuticos y las hormonas sobre los bacilos de Koch, creen que la cortisona contribuye a desalojar a las brucelas de su condición intracelular, particularmente en los casos de infecciones agudas, haciéndolas así susceptibles a la acción de los medicamentos químicos.

Los autores de la escuela de Spink concluyen que el HACT y la cortisona, en realidad, no ocupan un lugar especial en el tratamiento de la brucelosis, la cual responde correctamente a la administración de antibióticos más o menos específicos y que sólo son aconsejables en aquellos casos de brucelosis crónica o en enfermos muy graves o muy intoxicados, pero siempre en combinación con antibióticos.

Por nuestra parte, hemos asociado la HACT a los antibióticos en el tratamiento de la brucelosis, dándonos la impresión de que mejoramos los resultados que habíamos obtenido con antibióticos solos. Usando clortetraciclina a dosis de 20 a 30 mg por Kg de peso y por día, oral o venosa y HACT por vía endovenosa, 20 mg en venoclisis y aplicación lenta durante de los tres o cuatro primeros días del tratamiento; también hemos advertido los grandes descensos de la fiebre a niveles subnormales de 34 a 35 grados, especialmente durante el primero o segundo día de tratamiento, seguidos por una alza brusca, que al volver a remitir se queda en cifras normales. El cuadro clínico de grandes sudoraciones, escalofríos, dolores musculares, astenia y adinamia se controló con las primeras aplicaciones de la droga, más pronto que cuando se usó la clortetraciclina sola. Particularmente llamó la atención el descenso de la fiebre.

Cuando usamos cloramfenicol a razón de 30 mg por Kg de peso y por día en combinación con la HACT endovenosa, los resultados fueron casi los mismos, aunque no observamos los descensos tan bruscos de la fiebre.

En los casos en que se administró oxitettraciclina oral a dosis promedio de 30 mg por Kg de peso y por día, o 1 g endovenosa y la misma cantidad de 20 mg de HACT en venoclisis, comparativamente hablando, los resultados fueron aproximadamente los mismos que con los dos antibióticos anteriores, volviéndose a observar aquí los grandes descensos de la fiebre.

Aunque nuestras observaciones no son suficientes en cantidad para formar un juicio definitivo, nos quedó la impresión de que se mejoran los resultados obtenidos con el tratamiento de antibióticos solos.

Es difícil especular sobre el mecanismo de esta terapéutica combinada pero ya que hemos demostrado en este laboratorio que la HACT no posee acción antibacteriana de por sí; no podemos hablar de potencialización antimicrobiana a la hora de asociarla con los antibióticos y sólo nos queda la explicación de que la HACT favorece la liberación del espectro de esteroides que elabora la corteza suprarrenal y que son éstos los que por su efecto anti-inflamatorio ayudan a la acción antibacteriana específica de los antibióticos usados.

Antibióticos y hormonas combinados en el tratamiento de la tosferina

En el verano del presente año hemos estudiado un grupo de 33 niños con tosferina, en el servicio de consulta externa de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara, con objeto de ver el efecto de los antibióticos solos y los antibióticos combinados con esteroides en el tratamiento de esta enfermedad.

Los antibióticos fueron administrados por vía oral a dosis de 50 a 75 mg por Kg de peso y por día, disueltos en jugos de frutas o bebidas azucaradas; los esteroides naturales tipo hidrocortisona se dieron por la boca a razón de 1 a 2 mg por Kg de peso y por día y los esteroides adrenales sintéticos tipo prednisolona, administrados también por vía oral se dosificaron a razón de medio mg por Kg de peso y por día, ingeridos después de cada comida.

Los resultados obtenidos con la combinación de ambos medicamentos no son mejores que los obtenidos con los antibióticos solos.

La tosferina sigue siendo una enfermedad en espera de un tratamiento específico ya que los antibióticos descubiertos hasta la fecha no hacen más que acortar la enfermedad en su evolución, volverla más benigna y

evitar sus complicaciones pero sin curarla clínicamente. La combinación con los esteroides suprarrenales naturales o sintéticos no supera los resultados de los antibióticos solos, como teóricamente era de esperarse.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1. Teóricamente, el uso combinado de antibióticos y hormonas en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas, da resultados terapéuticos imposibles de obtener con cada uno de ellos por separado.

2. Experimentalmente se ha demostrado que la cortisona favorece las defensas inmunitarias del huésped, que tiene acción antipirética y que por su acción anti-inflamatoria, puede dar lugar a la liberación de los gérmenes cuando son intracelulares, para ser atacados por los antibióticos que no pasan la membrana celular.

3. Las sustancias corticoides directamente o resultantes de la administración de la HACT tienen un "efecto antitóxico no específico" que se manifiesta en tres direcciones: por la absorción de las toxinas liberadas, por el bloqueo de la entrada de las toxinas a las células al nivel de la membrana celular y por su acción protectora sobre los sistemas enzimáticos.

4. La asociación de hormonas y antibióticos supera los resultados obtenidos en la tifoidea usando estos últimos solos.

5. **Bajo el criterio** de que probablemente los esteroides corticales favorecen la liberación de las brucelas que se localizan dentro de las células y se vuelven así vulnerables a la acción de los antibióticos, se han obtenido resultados más o menos favorables en el tratamiento de la brucelosis humana aguda con antibióticos y hormonas combinados.

6. La combinación de antibióticos y esteroides naturales o sintéticos, no mejora los resultados obtenidos en el tratamiento de la tosferina con antibióticos solos.

7. Sólo el uso racional y científico de los antibióticos restringiendo su uso a los casos que realmente estén indicados, previo diagnóstico clínico correcto y prueba de sensibilidad que así lo justifique, y escogiendo la dosis farmacológicamente adecuada, se podrá detener la aparición cada vez más frecuente de las superinfecciones y colocar a los antibióticos en el justo lugar que les corresponde, como armas preciosas con que cuenta el arsenal terapéutico moderno.

ANTIBIOTICOS Y HORMONAS COMBINADOS EN EL
TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. RUIZ SANCHEZ

DR. SAMUEL MORONES

Los hechos de observación no se proponen nada, simplemente son y dicho sea eso, dentro del marco del más puro determinismo.

Quienes se encargan de valorizarlos tienen todo el derecho a la interpretación, a colegir y llegar a conclusiones que caben dentro de la libertad de pensar.

Los grandes de la medicina, a la manera de Hipócrates, Bernard, Pasteur y nuestro atico contemporáneo Flemming, han sido los señaladores de rutas nuevas, han impuesto al estudioso faenas imponderables.

Para referirnos a situaciones casi recientes en el terreno de la medicina, podemos decir que la época bacteriológica aún no ha sido agotada. Grandes lagunas quedan incólumes y provocan faena y que son en las mentalidades poderosas sedientas de la verdad. Todavía no están aproximadamente finiquitados los problemas de las bacterias cuando surge lleno de provocaciones y grandes signos de interrogación el conocimiento compacto y adecuado de los procesos habidos.

Llegan a su vez las sulfonamidas anunciando la buena nueva y cuando su estudio no se ha concluido, por razones de acaecer se presenta la antibiosis, relegándolas a un olvido claramente injusto.

Flemming conmovió los conceptos con el hallazgo de la penicilina y a las personas que lo escucharon prometer que no volvería a descubrir nada.

Hizo un legado inmarcesible y aquí estamos llenos de inquietudes, buenos éxitos y sonados fracasos, tratando de ubicar en el terreno de la terapéutica un arma poderosamente legislativa, eventualmente peligrosa y en ocasiones quiescente.

Muchos pensaron que con el advenimiento del antibiosis iba a realizar un capítulo perfecto de la terapéutica. Bayon señala: una obra perfecta es tan imposible como ver todas las estrellas en una sola noche. Es fácil adivinar que por orden superior, mandato del ilustre inglés que hubo de lograr legítimamente su pasaporte a la inmortalidad, nos encontramos por el momento, hablando de antibiosis sometidos a dos leyes del método: una que mira a las oscilaciones espontáneas, otra que exige ensayos y errores.

Por esas pruebas a que son sometidos los antibióticos, pasaron gran cantidad de drogas. Algunas como los arsenicales, que concentraron la atención de los investigadores durante varias décadas y que lograron un prestigio indiscutible para después ser substituídos por otros medicamentos hasta llegar a ser desplazados casi totalmente.

Recuérdese toda la actividad que fue necesaria en el sentido de urgir para consagrar, las sales de quinina como prestigiados antimaláricos, privilegio que conservan intocados como específicos esquisonticidas.

Hay que recordar los años de trabajo que fueron necesarios para conceder a la emetina todo el crédito que aún conserva como droga predilecta para luchar contra las formas libres, vegetativas de la amiba histolítica.

Por eso resulta plausible cualquier esfuerzo, como el del Doctor Ruiz Sánchez, que propenda a colocar en su verdadero sitio armas terapéuticas como los antibióticos en general, que a pesar de haber sido lograda hace poco tiempo, se multiplican en forma avasalladora, creándole al médico contemporáneo la necesidad imperativa de estudiarlos perseverantemente a fin de poderlos manejar con buen juicio y circunspección.