

NEUROTOXICIDAD DE LAS SALES DE ESTREPTOMICINA

Por *F. Calvo Francisco*
F. Prieto Montaña

I.-NEUROTOXICIDAD DE LAS SALES DE ESTREPTOMICINA

I.1. INTRODUCCIÓN.

Desde hace más de veinticinco años, la Neuropatología ha dedicado extensos trabajos de investigación, experimentales y de exposición, a las sordeas y laberintopatías ocasionadas por la administración parenteral de las sales de estreptomycin. El sulfato de estreptomycin y el sulfato de dihidroestreptomycin han sido, respectivamente, los responsables de cada una de las alteraciones patológicas localizadas en el órgano de la audición o del equilibrio, secuelas que, frecuentemente, han resultado irreversibles.

En este reseñado período de aplicación terapéutica continúa vigente su aplicación insustituible en los variados procesos de tipo tuberculoso, a pesar del gran número de compuestos fármaco-biológicos, que han contado más con sus excelencias propagandísticas que con sus resultados reales.

Y si repetidas veces se ha comentado o escrito sobre el fracaso de este impar antibiótico, lo ha sido debido más a su inadecuada aplicación, o a la falta de perseverancia en el tratamiento, que a su intrínseca eficacia curativa.

En todo momento, por consiguiente, es de actualidad dedicar un trabajo de recopilación, de mirada retrospectiva y de base experimental a la estreptomycin y sales, que continúan teniendo una vigencia terapéutica sin parangón alguno en la infinidad de casos, en los cuales un diagnóstico correcto aconseja su tratamiento de elección.

1.2. CASUÍSTICA NEUROTÓXICA.

La casuística de la neurotoxicidad ha ido encaminada a dos cuestiones muy diferentes que habrían de responsabilizarse tanto de las sorderas como de las laberintopatías. La creencia general ha sido de responsabilizar a la constitución misma de la molécula de la estreptomina, jugando un papel secundario las impurezas que vestigialmente acompañaban al complejo proceso de fabricación hasta las preparaciones farmacéuticas, listas para su aplicación.

A medida que en este camino histórico avanzaron los procesos de fabricación: fermentación, extracción y final purificación, se dedicó un extraordinario esfuerzo investigador, la mayor parte de cuyos trabajos no han sido publicados, por constituir parte secreta del sumario de fabricación, pero todos ellos encaminados a eliminar la aparición de los trastornos neurotóxicos y reducir al mínimo sus irreversibles consecuencias.

Ciertamente se ha conseguido reducir al mínimo aquellos alarmantes e irreversibles trastornos neurotóxicos de la primera década, haciendo compatible su aplicación masiva, y actualmente se puede afirmar que las sales de estreptomina no ocasionan más inconvenientes aplicativos que cualquier otro producto terapéutico usado masivamente en la clínica diaria.

Queda planteado el problema, pues, bajo una doble vertiente: de si los trastornos neurotóxicos han sido debidos a la constitución de la molécula de la estreptomina o de si, por el contrario, eran debidos a las impurezas incluidas en el proceso de fabricación.

1.3. ELIMINACIÓN DE LA NEUROTOXICIDAD.

Pensando que los sulfatos de estreptomina o de dihidroestreptomina pudieran encarnar las mencionadas consecuencias, se han obtenido otras a base de alginatos, nitratos, pantotenatos, etc., que impedirían la aparición temprana en cualquier clase de alteraciones patológicas.

También se ha tratado de simultanear o tratar la temprana aparición de las mismas con determinados productos, entre los cuales han mostrado una eficacia más o menos comprobada el Bal y el Glutón.

Entre los primeros compuestos de estreptomina han sido eliminados los nitratos y los alginatos, y aceptados los pantotenatos. Los primeros no han conseguido nada útil en absoluto y sí los segundos pero, a pesar de ello, no han conseguido oscurecer la aplicación masiva de los sulfatos.

Los pantotenatos, administrados por vía parenteral en el ratón, siguiendo las normas o especificaciones del F. D. A., logran disminuir la toxicidad en 1.000 U/21 g de peso vivo. La DL-50 que resulta como media, para los sulfatos de estreptomina y dihidroestreptomina, entre 2.800-3.000 U. para los primeros, y entre 3.000-3.500 U. para los segundos, se reduce a 3.000-4.000 U., y 4.000-5.000 U., respectivamente.

En cuanto al gato se refiere, y vía intramuscular, también se reduce de modo apreciable de 450.000 a 700.000 U y de 600.000 a 1.000.000 U., respectivamente. A pesar de ello, no son aplicados en la proporción que en terapéutica era de esperar.

Por contra, el BAL y el GLUTATION no constituyen sales con la estreptomina, sino mezclas o tratamientos simultáneos.

La acción antióxica del BAL ha sido un descubrimiento relativamente remoto, y ciertamente ocasional y fortuito al aplicarse contra las intoxicaciones arsenicales y otros metales pesados, con resultados positivos, lo que llevaron a ser utilizadas en las sorderas y laberintopatías post-estreptomínicas.

Por ser el BAL menos conocido que el ácido pantoténico y sus sales sódicas o cálcicas, vamos a describir su composición. Es un compuesto orgánico, el 2,3-dimerecaptopropanol, obtenido por el tratamiento de 2,3-dibromopropanol con una solución alcohólica de hidrosulfuro de sodio. Líquido oleoso, incoloro o ligeramente amarillento, soluble en agua a la temperatura ambiente al 6 %, estable en estado puro, rápidamente oxidable en soluciones acuosas.

Su acción tóxica parece basarse en la sustitución de los hidrógenos del grupo sulfhidrilo por el metal, formando compuesto insolubles. Igualmente fue utilizado como antídoto del gas vesicante de la levisita y, en la actualidad, existen en la literatura médica gran número de trabajos que evidencian su gran importancia.

En el año 1950 fueron BOURS y LEPRAT quienes anunciaron la curación de una grave eritrodermia estreptomínica. En 1951, HENNEBERT presentó una comunicación ante la Sociedad de Laberintología de París, en la cual anunciaba los efectos favorables de la acción del BAL sobre las lesiones del oído interno, provocadas por la administración de las sales de estreptomina. Según sus manifestaciones la ganancia auditiva es de 25 a 60 decibelios, según las frecuencias, consiguiendo igualmente la negación del signo de FWLER.

Según nuestras personales y repetidas experiencias, se consigue disminuir la toxicidad en ratón y vía intravenosa, cuando se administra simultáneamente con soluciones de estreptomina de 3.000 U./21 g de peso vivo a 4.500 U./21 g de peso vivo.

La aplicación del BAL y sus esperanzadores resultados llevaron a muchos investigadores a considerar la parte activa de su molécula, concluyendo que habrían de ser los grupos sulfhidrilos, y que otros compuestos, como el GLUTATION, tendrían propiedades parecidas.

Al GLUTATION o GSH lo denominó REY-PAILHADE con el nombre de FITATION, que más tarde HOPINS logró aislar de una levadura, tejidos musculares e hígado, considerándolo como un triptéido formado por cisteína glucocola y ácido glutámico. Es un polvo higroscópico, muy soluble en agua, siendo

su solución inestable al calor. Su preparación se hace por síntesis a base de sus aminoácidos constituyentes.

En el organismo se encuentra en dos formas: una reducida o forma TIOL, que corresponde a la cisteína, y otra, oxidada por pérdida de hidrógeno, bajo la forma de DISULFURO, correspondiente a la cistina. Es compuesto muy oxidable, dando el compuesto GSHG, reducido con gran rapidez por los sistemas de reducción orgánicos, actuando como transportador respiratorio. Se halla en los glóbulos rojos de la sangre, muy disminuida la glutatonemia en los procesos de origen tuberculoso.

La acción de los productos que llevan en su composición radicales sulfhidrilos podría interpretarse como un efecto de combinación con elementos tóxicos existentes en el organismo, dando lugar a compuestos insolubles a nivel celular.

Podría jugar un papel importante la especie animal, ya que parece confirmarse que especies superiores, cuya cifra de glutatonemia es mayor, presentan superior resistencia, tanto a las intoxicaciones de metales pesados como a las sales de estreptomina. No obstante, existen excepciones, como es el caballo, el hombre y el gato; estas dos últimas especies, extremadamente sensibles, a los efectos neurotóxicos de las sales de estreptomina, con las cuales podría investigarse, comparativamente, la cifra de glutatonemia normal y experimental, administrando el antibiótico objeto de nuestro presente trabajo.

Y queda una última cuestión en relación con la eliminación o responsabilidad terapéutica neurotóxica de la molécula de estreptomina o de cada una de sus fracciones separadamente. Con ellos hacemos referencia a cada una de sus fracciones, experimentadas por separado en gato, como animal experimental muy sensible a los trastornos neurotóxicos. Hemos probado los efectos de la estreptidina y de la N-metilglucosamina y también hemos trabajado con las fracciones de la estreptamina, estreptosamina y estreptobiosamina. Hemos trabajado igualmente con la manósido-estreptomina.

No hemos podido concluir nada que pueda afirmar decididamente qué fracción, por separado, tiene la tan enumerada o citada acción neurotóxica.

También hemos trabajado con sales de estreptomina que contienen más de un 5% de manósido-estreptomina y, sin potenciar la acción, sí podemos afirmar que se hace patente más tempranamente y que el gato presenta un cuadro más claro.

2. BASE EXPERIMENTAL EN ANIMALES DE LABORATORIO

2.1. DL-50 EN RATÓN Y VÍA INTRAVENOSA.

El ratón es el animal «standard» para estas valoraciones biológicas. Tomamos, por ratón, el peso uniforme de 20 g de peso vivo. Retrospectivamente, consideramos las diferencias observadas, la media standard de cada 10 lotes de sulfato de estreptomina y de sulfato de dihidroestreptomina desde hace 25 años; del 1955 al 1975. Denominaremos las sales, en abreviatura, con las iniciales o siglas ST y DH, respectivamente.

Al objeto de no extendernos demasiado, indicando el sinnúmero de cálculos realizados, haremos constar solamente la media standard y la correspondiente desviación standard. Esta última es de ± 100 U/Kg de peso vivo, prácticamente despreciable en esta clase de valoraciones.

La DL-50 para el ratón va expresada en unidades y vía intravenosa, y para el gato en unidades y vía intramuscular, ya que de este modo hemos actuado desde los primeros ensayos experimentales, y muestra claramente tanto el nistagmus como los trastornos prost-rotatorios preagónicos y agónicos.

Media standard de cada 10 lotes de ST, y de DH, tomados cada 5 años (1955 a 1975)
DL-50 /Kg ratón por vía intravenosa y expresada en unidades/Kg.

DL-5P /Kg gato por vía intramuscular y expresada en unidades /Kg.

Años	1955	1960	1965	1970	1975
ST	135.000 U/Kg	135.000 U/Kg	135.000 U/Kg	145.000 U/Kg	135.000 U/Kg
DH	150.000 U/Kg	150.000 U/Kg	150.000 U/Kg	150.000 U/Kg	150.000 U/Kg

Media standard de cada 10 lotes de ST, y de DH, tomados cada 5 años (1955 a 1975)
DL-5P/Kg gato por vía intramuscular y expresada en unidades/Kg.

Años	1955	1960	1965	1970	1975
SH	150.000 U/Kg.	300.000 U/Kg	500.000 U/Kg	800.000 U/Kg	800.000 U/Kg
DH	400.000 U/Kg	700.000 U/Kg	1.000.000 U/Kg	1.000.000 U/Kg	1.000.000 U/Kg

3. CONCLUSIONES

Primera.—Considerado el ratón como animal standard de valoraciones biológicas, determinantes de la DL-50 y otras pruebas de toxicidad para las sales de ST y de DH u otras derivadas, no es significativa en cuanto a la evolución histórica de la neurotoxicidad se refiere. Desde hace 25 años pode-

mos afirmar que la toxicidad y LD-50 es la misma, a pesar de los avances en los procesos de fabricación de este antibiótico.

Segunda.—Considerado el gato, no como animal standard de valoraciones, pero sí muy similar, a su modo de reaccionar, en relación con el hombre, podemos afirmar que la disminución en la neurotoxicidad de las sales de ST y de DH ha ido disminuyendo paralelamente en la aplicación en el gato, utilizado como animal experimental en las correspondientes pruebas realizadas por nosotros.

Tercera.—En clínica humana se ha observado, en cuanto a la neurotoxicidad de las sales de ST y de DH se refiere, una marcha paralela a las observaciones obtenidas en gato según nuestras experiencias.

Cuarta.—Sería necesaria una revisión a fondo y estudiar seriamente la posibilidad de considerar al gato como animal standard de las pruebas biológicas de laboratorio para todos aquellos antibióticos que de algún modo influyen, ocasionan o pueden ocasionar, de modo más o menos grave, trastornos neurotóxicos en terapéutica humana.

Quinta.—Consignamos, a título informativo, que existen casos de sorderas en perros que han sido tratados con sales de ST y de DH en nuestra clínica de animales pequeños.

Sexta.—La afirmación que asentamos como consecuencia de nuestro trabajo experimental y que hemos tratado de esbozar en la presente publicación y que, afortunadamente, otros investigadores más relacionados con el problema han de comprobar sucesivamente, es que a partir de la fecha, en que nuevas cepas de estreptomycinina han sido puestas en fermentación industrial y que no producen estreptomycinina B o manósido-estreptomycinina, por consiguiente, usados los productos de ST y de DH en terapéutica humana y veterinaria realmente la neurotoxicidad ha disminuido grandemente; fecha que podríamos tomar como significativa sobre el año 1965.

RESUMEN

La neurotoxicidad específica de las sales de Estreptomycinina ha ido desapareciendo a medida que el proceso de fabricación ha perfeccionado las operaciones de su obtención. Las primitivas lesiones irreversibles, tanto en la audición como en el equilibrio, han desaparecido prácticamente en casos clínicos. La DL-50, tanto en las Estreptomycininas como en las Dihidroestreptomycininas es un dato demostrativo de ello.

Considerando al gato como animal experimental muy sensible, la DL-50 en las Estreptomycininas ha pasado de 150.000 U / Kg a 800.000 U / Kg, y en las Dihidroestreptomycininas ha pasado de 400.000 U / Kg a 1.000.000 U / Kg.

Aunque la causa intrínseca de la neurotoxicidad no sea del todo conocida, es incuestionable que las impurezas finales, al ser eliminadas, son un dato demostrativo de su responsabilidad en los trastornos neurotóxicos.

RÉSUMÉ

La neurotoxicité spécifique des Sels de Streptomycine a disparu à mesure que le procédé de fabrication a perfectionné les opérations nécessaires pour les obtenir. Les premières lésions irréversibles dans l'audition aussi bien que dans l'équilibre ont disparu, pratiquement, dans les cas cliniques. La DL-50 dans la Streptomycine ainsi que dans la Dihydrostreptomycine est une indication démonstrative de ceci.

En considérant le chat comme un animal expérimental très sensible, la DL-50 a passé de 150.000 U / Kg à 800.000 U / Kg dans la Streptomycine, et de 400.000 U / Kg à 1.000.000 U / Kg dans la Dihydrostreptomycine.

Quoique la cause intrinsèque de la neurotoxicité ne soit pas entièrement connue, il est incontestable que les impuretés finales, lesquelles sont éliminées, sont une indication démonstrative de leur responsabilité dans les perturbations neurotoxiques.

SUMMARY

The specific neurotoxicity of Streptomycin Salts has disappeared as the manufacturing procedure has improved the required operations to obtain them. The early irreversible lesions in audition or hearing as well as those in equilibrium have, practically, disappeared in clinical cases. The DL-50 in Streptomycin as well as in Dihydrostreptomycin is a demonstrative indication of this.

Considering the cat as a very sensitive experimental animal, the LD-50 in Streptomycin has increased from 150.000 U / Kg to 800.000 U / Kg and that in Dihydrostreptomycin from 400.000 U / Kg to 1.000.000 U / Kg.

Though the intrinsic cause of neurotoxicity is not quite known, it is questionable that final impurities that are removed are a demonstrative indication of their responsibility in neurotoxic disorders.

BIBLIOGRAFIA

1. ANONYMOUS, J. (1965).—Auditory toxicity of streptomycin and Fanamycin in tuberculous patient. *Antibiotics Ser. A*, **16**, 89-98.
2. ARGUMOSA, Rev. *Clin. Exp.*, **36** / 1 52, 1950.
3. ARMAN, M. S. (1972).—Streptomycin Lethality and Cyclic AMP. *Biochem. Biophys. Rev. Comm.*, **49** 2 488.
4. BEREZ INSKAYA, V. V. (1973).—Comparative pharmacological study of streptomycin and dihydrostreptomycin derivatives with respect to main types of side affects. *Antibiotiki*, **18** 5, 444, 1973.
5. BINET WELLERS. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **33** 27, 1951.
6. BRENES, I. A. A. (1971).—Study of severe Hypersensitivity reactions due to streptomycin, paraminosalicylic acid and isoniazid. *Acta Med. Costarrico*, **14**, 43-56.
7. BRESON, K., PETERSON, B. N. (1972). *Ototoxic 626 patients with pulmonary tuberculosis treated with dihydrostreptomycin, streptomycin sulphate or a combination of both. Scand. J. Respir. Dis.* **53**, 44-50.
8. BROUET, FOURES, LEPRAT.—*Bull. Soc. Mee. Hop. Paris*.
9. DUNCLEY, B. (1973).—Characterization of neuromuscular block produced by streptomycin. *Arch. Pharm. Therapie.*, **201** / 2, 213.
10. FALBE, S. HANSEN. (1972).—Ototoxic side effects of the streptomycin, in particular dihydrostreptomycin. *Scand. J. Respir. Dis.*, **53** 38-43.
11. FIMIANI. (1950).—*Folia Med.*, **34** 260, 1950.
12. GOLUBEN, V. N. y otros. (1967).—Preparaciones de estreptomycin de menor toxicidad. *Antibiotiki*, **6**, 468-471.
13. HEDING, Y. col. (1972).—Nuevos derivados de la estreptomycin. *Acta Chem. Scand.* **26**, 8, 3251-3256.
14. HELBIG. (1953).—*Zschr. Kinderch.*, **72**, 5, 540.
15. HEXNEBERT, C. R. (1951).—*Soc. Laringol. Hop., Paris*.
16. HOPKINS, J. (1921).—*Biochem.*, **15**, 286.
17. MARCHESI y CANEPARI. (1952).—*Gior. Ital. Tuberc.*, **6**, 2, 83.
18. MEADOW (1968).—Vestibular nistagmus in infants and the effect of streptomycin in the neonatal period. *Develop. Med. Child. Neurol.*, **10**, 3, 317-321.
19. PICK y HOLLAND. (1951).—*Arch. Inter. Pharm.*, *Dyn et Ther.*, **87**, 4, 377.
20. PRIETO SUAREZ, F. (1957).—Investigación farmacológica y farmacodinámica comparativa de las sales de estreptomycin dihidroestreptomycin y sus pantotenatos respectivos, y otras sustancias. *Rev. Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Suplemento Científico*, Vol. II, N.º 115, Abril.
21. REY-PAILHADE. (1888).—*Comp. Rend.*, **106**, 1683.
22. RASMUSEN, F. F. (1972).—Side effects of streptomycin sulphate. *Scand. J. Respir. Dis.*, **53**, 35-37.
23. RITTE, R. (1971).—A new possibility of preventing streptomycin-induced oto-toxicosis. *Archiv. Clin. Exp. Ohren. Nasen*, **199**, 573-577.
24. SHIBINE el H. A. M. & coll. (1971).—*Pharmazie*, **26**, 10, 630-632.
25. VOEGTLIN, DYER, y LEONARD. (1923).—*Pub. Health Rep.*, **38**, 1911.
26. VOLLMER y CAREY (1952).—*Naval. Med. Res. Inst. Research Report*, 007, 081, 11.03. Nov. 1952.
27. WIEP y coll. (1956).—*Dis. Chest*, **30**, 628-632.
28. WITCHELL, I. E. A. M. A. (1956).—*Arch. Otolaryng.*, **64**, 514-519.