

Grupo Sanatorial de Santa Marina. Bilbao.
Patronato Nacional Antituberculoso y de las En-
fermedades del Tórax

Director: Doctor R. Zumárraga Larrea

El empleo de la 6-metileno-5-oxitetra- ciclina* en las broncopatías agudas y crónicas

Doctores R. Llorca Zuazo e I. Fernández Martín-Granizo

RESUMEN

*Al objeto de valorar el empleo de la 6-metileno-5-oxitetra-
ciclina en broncopatías se han estudiado 40 casos de bronqui-
tis agudas y crónicas. Administrada por vía oral, a dosis y
número de días estandarizados, con parámetros clínicos con-
trolados antes, durante y al final del ensayo, y sometidos a un
único método matemático, los resultados obtenidos son muy
satisfactorios, tanto en lo que respecta al número de curacio-
nes como en cuanto al promedio de días precisos para alcan-
zarlas. Estimamos conveniente continuar su estudio en clínica
médica al objeto de confirmar con mayor casuística esta im-
presión inicial tan halagüeña.*

INTRODUCCION

La incidencia de broncopatías, tanto en su forma aguda como en su modalidad de bronquitis crónica, es elevada en el medio ambiente en que nos desenvolvemos (Vizcaya), dado el grado de contaminación atmosférica, circunstancias climáticas (humedad, zona marítima), alto consumo de tabaco y factores profesionales.

En el momento actual, su conocimiento ha pasado de ser un objetivo secundario en los esquemas mentales del médico general

y del neumólogo, para adquirir carta de naturaleza como patología primitiva y fundamental: es causa de frecuentes episodios de enfermedad, con ausencias prolongadas al trabajo y ocasionante, a la larga, de insuficiencia respiratoria severa y cor pulmonale que llevan a la muerte.

De ahí que es indispensable conocer cuantas medidas profilácticas y terapéuticas existen para planificar lógica y correctamente la lucha contra las broncopatías. Dentro del correspondiente arsenal terapéutico (vacunas y desensibilización, antibióticos, broncodilatadores, cinesiterapia, ventiloterapia, etcétera), los antibióticos

* Bialatán Geigy.

desempeñan un papel fundamental, sobre todo en las bronquitis agudas y en los brotes de sobreinfección de las bronquitis crónicas, en las que el factor infeccioso reviste primordial importancia.

Entre ellos, la tetraciclina y sus derivados siempre ocuparon lugar preeminente, y su utilización es habitual, no sólo en sentido terapéutico directo, sino también como preventivo o profiláctico de la infección bronquial en pautas discontinuas y prolongadas.

De entre estos derivados, la 6-metileno-5-oxitetraciclina, descubierta por Blackwood y colaboradores (2), ha demostrado poseer, según los estudios experimentales y clínicos realizados (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), una actividad antibiótica superior a la de otras tetraciclinas sobre numerosas especies bacterianas (5), en especial sobre aquellos gérmenes que con más frecuencia causan infección respiratoria (*H. influenzae*, *klebsiella pneumoniae*, neumococo, estreptococo y estafilococo), en forma aislada o mixta. Asimismo, la 6-metileno-5-oxitetraciclina con niveles hemáticos suficientes, tanto inmediatos (prueba de su rápida absorción intestinal) como tardíos (mantenimiento en sangre por tiempo prolongado), presenta menor toxicidad que la tetraciclina.

Los resultados obtenidos por los autores citados, la facilidad de administración del antibiótico y el poder disponer de numerosos pacientes afectados de broncopatías nos han estimulado a realizar esta investigación.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado un total de 40 enfermos hospitalizados en el Grupo Sanatorial de Santa Marina, de Bilbao, Servicio de Broncología, y sometidos a control en tanto duró el ensayo clínico. Treinta y cuatro eran varones y seis hembras, con edades comprendidas entre los veintisiete y los setenta y cuatro años.

De estos 40 pacientes, 14 casos corresponden a episodios de infección bronquial primaria o consecutiva a un catarro descendente de vías aéreas altas, y 26 casos a episodios de sobreinfección o exacerba-

ción de una bronquitis crónica. Hemos procurado que estos 26 casos fuesen formas puras de bronquitis crónica, eliminando los sujetos afectados de cardiopatías sin componente infeccioso significativo, así como abscesos y neumonías, bronquiectasias difusas y, por supuesto, tuberculosis activa.

El diagnóstico se basó en los datos clínicos, dando especial importancia a la historia clínica, exploración física, radiología, exploración funcional respiratoria y gasometría, así como a los exámenes bacteriológicos del esputo.

La 6-metileno-5-oxitetraciclina se administró en forma de cápsulas, dosificadas a 300 miligramos por unidad, con una pauta general de tres por día (una cada ocho horas). Esta dosificación fue modificada en algunos casos, bien incrementándola (cuatro cápsulas por día en tres casos), bien reduciéndola (dos cápsulas por día en cuatro casos).

Para enjuiciar los resultados se han tenido en cuenta diversos parámetros controlados al comienzo, durante y al final de la experimentación (cuadro I). En el interrogatorio se prestó especial atención a los posibles efectos secundarios derivados de la administración del antibiótico.

A fin de realizar una valoración objetiva de cada parámetro (tos, expectoración, estado general, exploración física del tórax, radiografía de tórax y hemograma) se puntuaron de cero a tres, según la intensidad. Calculando la media aritmética se pudo valorar cada parámetro al comienzo y final de la experimentación en el conjunto de los pacientes. La realización en cada paciente de una nueva media aritmética de los seis factores anteriormente citados ha permitido realizar un cuadro global individual y una clasificación de su gravedad en cuatro grupos, a saber: 0 = no existe patología; 1 = bronquitis leve; 2 = bronquitis media y 3 = bronquitis severa, aplicable tanto a las formas agudas como a las crónicas en fase de agudización. Hemos preferido esta modalidad de cálculo que no recurrir al clásico sistema porcentual, ya que una casuística reducida como la muestra no permite conceder valor significativo a los porcentajes que puedan obtenerse de ella.

En cada enfermo, el resultado definitivo viene dado por el número de días de trata-

CUADRO I

PARAMETROS CONTROLADOS	
Tipo	Frecuencia
<p><i>Clinicos</i> Tos: Calidad, frecuencia horario. Expectoración: Cantidad, frecuencia, consistencia, color, composición, etcetera. Estado general: Pulso, temperatura, astenia, anorexia, evacuación intestinal.</p>	Al comienzo, cada tres días y al final del ensayo.
<p>II. <i>Exploración física</i> Frecuencia respiratoria. Cianosis. Inspección, palpación, percusión y auscultación del tórax.</p>	Al comienzo, cada tres días y al final del ensayo.
<p>III. <i>Exploración rayos X</i> Radiografía anteroposterior del tórax.</p>	Al comienzo y final del ensayo.
<p>IV. <i>Laboratorio</i> Eritrosedimentación. Hemograma. Aislamiento de gérmenes en el esputo.</p>	Al comienzo y final del ensayo.

CUADRO II

RESULTADOS GLOBALES SEGUN RESPUESTA TERAPEUTICA					
Intensidad del proceso	Tipo de bronquitis	Curación	Resultado mediano	Fracaso	Total
Formas leves	B. cr.	6	0	0	6
	B. ag.	3	1	0	4
Formas medianas	B. cr.	6	1	1	8
	B. ag.	4	0	0	4
Formas severas	B. cr.	8	1	3	12
	B. ag.	5	0	1	6
		32	3	5	40

CUADRO III

RESULTADOS GLOBALES SEGUN DIAS DE TRATAMIENTO HASTA LA CURACION EN CASOS FAVORABLES			
Intensidad del proceso	Tipo de bronquitis	Número de curaciones	Promedio de días
Formas leves	B. cr.	6	5,33
	B. ag.	3	4,66
Formas medianas	B. cr.	6	6,50
	B. ag.	4	6,25
Formas severas	B. cr.	8	7,37
	B. ag.	5	7,20

miento precisos para su curación. El resultado global de la experiencia se expresa por la media del número de días que se necesitaron para curar una bronquitis aguda o crónica en sus modalidades de severa, mediana o leve.

RESULTADOS

Para simplificar y clarificar la exposición hemos resumido en los cuadros II y III los resultados globales del ensayo clínico, tanto en lo referente al número de curaciones, resultados medianos y fracasos con el empleo de 6-metileno-5-oxitetraclina en bronquitis agudas y crónicas, como en cuanto al número de días precisos para alcanzar la curación, considerando para ambas formas de bronquitis las modalidades de severa, mediana y leve.

Por *curación* entendemos la desaparición total de síntomas y signos en la bronquitis aguda (B. A.) y de los síntomas y algunos signos (otros, por la naturaleza crónica del proceso, han de persistir, como, por ejemplo, los cambios radiográficos y algunos cambios auscultatorios) en la bronquitis crónica (B. C.). Con *resultados medianos* nos referimos a la regresión parcial de síntomas y signos al completar el tratamiento (diez días). Y como *fracasos* consideramos la persistencia o incremento de síntomas y signos al final de dichos diez días de tratamiento.

En el ya citado cuadro II puede apreciarse cómo el número de curaciones (32) es elevado en todas las formas de bronquitis, tanto agudas como crónicas, lo que habla en favor del empleo de la 6-metileno-5-oxitetraclina en este tipo de procesos.

De los tres casos con resultado mediano, uno fue debido a tener que suspender la medicación al sexto día de su administración por intolerancia gastrointestinal acusada. En los otros dos casos, tras diez días de tratamiento a dosis más bajas (600 mg/día) que las empleadas habitualmente por nosotros (900 mg/día), se apreció la persistencia parcial de síntomas y signos catarrales.

El análisis de los *fracasos*, 5 en total, nos permite las siguientes reflexiones: de los tres que se presentaron en las formas severas de bronquitis crónica, uno fue por fallecimiento del enfermo al quinto día de tratamiento por trombosis masiva pulmonar secundaria a su broncopatía, confirmado por necropsia. El segundo se obtuvo en un paciente al que a su ingreso se le comprobó la existencia de una diabetes hasta entonces ignorada y, por tanto, no controlada que, con seguridad, influyó como terreno desfavorable. En el tercer caso, al repetir los análisis de esputos al décimo día, se obtuvo un cultivo puro de *Candida albicans* por probable disbacteriosis bronquial (en boca no se apreciaron lesiones compatibles con muguet o similar), secundaria o no a la ingestión de la 6-metileno-5-oxitetraclina, al igual que acontece con otros antibióticos. En el caso calificado como "fracaso" en una forma severa de bronquitis aguda se aisló un *Staphylococcus albus*, resistente a casi todos los antibióticos utilizados habitualmente. En cuanto a la forma mediana de bronquitis crónica, también acabada en fracaso, se había administrado dosis bajas de 6-metileno-5-oxitetraclina (600 mg/día), siendo quizá ésta la causa de dicho resultado.

Por lo que se refiere al número de días necesario para alcanzar la curación tras administración de 6-metileno-5-oxitetraclina obtenidos por el método de la media aritmética —descartando resultados medianos y fracasos—, se observa que en los episodios de agudización de las bronquitis crónicas dicha media oscila de 5,33 (seis casos) para las formas leves a 7,37 (ocho casos) en las formas severas, con unas cifras de 6,50 (seis casos) en las formas medianas. Estas cifras medias se reducen significativamente (insistimos en que se trata de medias aritméticas) en las bronquitis agudas con valores inferiores a los señalados con anterioridad, 4,66 para formas leves (tres casos); 6,25 para las medianas (cuatro casos) y 7,20 para las severas (cinco casos). Véase cuadro III.

Para nosotros reviste especial interés los días precisos para curar las formas medianas y severas de las bronquitis agudas y crónicas, ciertamente bajas, teniendo pre-

sente la sintomatología acusada en estos casos y las dificultades que con otros antibióticos, aislados o en combinación con multitud de productos, existen para yugular tales procesos. El neumólogo es frecuente espectador de bronquitis mal curadas que abocan a broncopatías crónicas, bronquitis asmática o determinantes de un mal estado general persistente.

REACCIONES SECUNDARIAS

En relación con las reacciones secundarias, nuestro criterio coincide plenamente con el de otros autores que han experimentado anteriormente la 6-metileno-5-oxitetraciclina en clínica médica (4, 9, 10), en el sentido de que dichos efectos son mínimos o nulos. Tan sólo en un caso, ya señalado, hubo de suspenderse el medicamento al sexto día de su administración por molestias gastrointestinales acusadas (pirosis, vómitos, diarreas); en otro el paciente presentó ligeras manifestaciones de alergia cutánea que, sin suspender el tratamiento con el antibiótico, cedieron con la administración de un antihistamínico; en los restantes 38 casos no hubo manifestaciones secundarias.

No obstante, si queremos hacer constar que en algunos pacientes las deposiciones se tornaron blandas tras cuatro ó cinco días de medicación, con ligero aumento de su frecuencia habitual (dos o tres veces al día), sin que fuese necesario la administración de antidiarreicos ni de normalizadores de la flora intestinal. Algunos pacientes se han quejado de nerviosidad, insomnio, incluso en algún caso temblor en extremidades, siempre leve, manifestaciones para las que no encontramos justificación lógica y que incluso pueden no ser debidas a la medicación, ya que hay pacientes que, ante su ingreso en Sanatorio, reaccionan con manifestaciones neuropsíquicas similares a las descritas y ajenas a todo tipo de medicación. Una mayor experiencia confirmará o descartará esta observación clínica.

Ninguna modificación significativa en el hemograma, comparando los de comienzo y final de tratamiento. Tampoco hemos observado ningún fenómeno de micosis

oral o anal, frecuentes con otras tetraciclinas. Ya se ha hecho mención a un caso de candidiasis bronquial, cuya asociación a la 6-metileno-5-oxitetraciclina es problemática, pero que citamos por haberse presentado durante el tratamiento antibiótico.

CONCLUSIONES

1. La 6-metileno-5-oxitetraciclina resulta notablemente eficaz en el tratamiento de las bronquitis agudas y episodios de reactivación de las bronquitis crónicas.
2. Administrada por vía oral, a dosis media de 900 mg/día (tres cápsulas), proporciona curaciones tras corto número de días, tanto en las formas agudas como crónicas.
3. Dosis inferiores de 600 mg/día (dos cápsulas) no se muestran tan eficaces.
4. Su tolerancia es manifiesta, con un mínimo de efectos desfavorables y sin intolerancia significativa.

RESUME

Por évaluer l'emploi de 6-méthylène-5-oxitétracycline dans les bronchopathies, on a étudié 40 cas de bronchites aiguës et chroniques. Le médicament a été administré par voie orale, avec des paramètres cliniques mathématiquement contrôlés avant, pendant et à la fin de l'épreuve. Les résultats sont très satisfaisants du point de vue des guérisons et du nombre de jours qui sont nécessaires pour obtenir celles-ci. Pour confirmer ces premiers résultats, si positifs, avec une plus grande casuistique, nous croyons qu'il faut poursuivre l'étude clinique.

SUMMARY

With the finality to evaluate 6-methylene-5-oxytetracycline's utility in bronchopathies, a study was made on 40 cases of acute and chronic bronchitis. The drug was given orally, with standard dosage and days number. Clinical parameters were

controlled, before, during and after the test and submitted at only one mathematical method. The results were very satisfactory, as for number of cures as on the average days to reach the healing action. We think it could be very convenient to follow on the clinical medical study for confirming with a larger number of cases, this so en-dearing initial impresión.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Ziel, die Anwendung von 6-Methylen-5-Oxytetracyclin bei Broncho-pathien zu bewerten, wurden 40 Fälle von akuter und chronischer Bronchitis geprüft. Die Verabreichung erfolgte p. o., nach einem Standardschema für Dosis und Be-handlungsdauer; klinische Parameter wur-der vor, während und nach der Behandlung kontrolliert und nach feststehender mathe-matischer Methode ausgewertet. Die erzi-elten Ergebnisse sind sehr befriedigend, sowohl was die Anzahl der erzielten Hei-lungen angeht, wie die der hierfür benö-tigten Tage. Wir halten eine Fortsetzung der klinischen Prüfungen für angebracht, um mit einer grösseren Kasuistik die ersten,

vielversprechenden Ergebnisse zu bestäti-gen.

BIBLIOGRAFIA

1. **Abate, A.; Curro, G.; Chimenz, B.:** *Antibiotica*, 2, 321 (1964).
2. **Blackwood, R. R.; Beereboom, J. J.; Ren-hard, G. H.; Schach von Wittenau, H. H.; Stephens, C. R.:** *J. Amer. chem. Soc.*, 83, 2773 (1961)
3. **Calio, R.:** *Gazz. int. Med. Chir.* 69, 1705 (1964).
4. **Chang, T. W.; Weinstein, L. A.:** *Antibiotics Chemother.*, 12, 676 (1972).
5. **English, A. R.; McBride, T. J.; Riggio, R.:** *Anti-biot. Chemother.* 12, 676 (1962).
6. **Limson, B. M.; Guevara, R., jr.:** *Curr. ther. Res.*, 5, 249 (1963).
7. **Montanino, G.:** *Policlinico Sez. prat.*, 71: 1734 (1964).
8. **Ory, E. M.:** *Clin. Med. Norteamérica.* Septiem-bre 1173. México, 1970.
9. **Serembe, M.:** *Minerva med.* 57, 2122 (1966).
10. **Anselmi, E.; Nisii, M.:** *Minerva méd.* 57, 3840 (1966).