

REVISIONES TERAPEUTICAS

LOS ANTIBIOTICOS DE INDICACIONES LIMITADAS

P. SÁNCHEZ CREUS

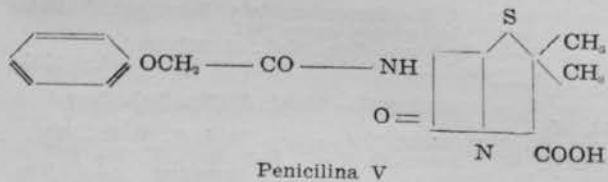
Madrid

La noticia sobre el descubrimiento de un nuevo antibiótico ha llegado a ser ya un hecho cotidiano. Pero la gran mayoría de estos nuevos agentes presentan, unas veces, una actividad antibacteriana escasa en relación con la de sus predecesores clásicos; otras, suscitan rápidamente el desarrollo de resistencias por parte del germen, y algunos, en fin, muestran una toxicidad manifiesta que reduce su valor terapéutico, por lo cual, gran parte de estos antibióticos de reciente descubrimiento no han pasado del terreno químico o experimental.

Algunos de ellos, sin embargo, pueden ser destacados a una situación de recursos de segunda fila, desde la cual, sus aplicaciones quedan restringidas a casos más bien excepcionales, tales como sensibilidad del paciente o resistencia de los gérmenes a otras drogas o antibióticos que, por su eficacia comprobada, gozan justamente de una situación privilegiada a la hora de efectuar una elección. Pero cuando la utilidad de estos agentes de primera línea se vea mermada por el desarrollo de una resistencia bacteriana o por la aparición de fenómenos de intolerancia alérgica al fármaco en cuestión, estos antibióticos de segunda elección cobrarán todo el valor de un remedio que permite seguir luchando activamente contra la infección.

PENICILINA V

La penicilina V es una nueva forma de penicilina producida por el *Penicillium Chrysogenum* Q-176 y descubierta por BEHRENS⁴ en 1948, aunque no se hizo uso clínico de ella hasta 1953, cuando se conocieron sus propiedades en las soluciones ácidas. Químicamente, la penicilina V aparece sustituyendo el radical bencilo de la penicilina G por el grupo fenoximetil.



Propiedades y actividad antibacteriana.—La penicilina V tiene carácter ácido, y su mayor interés deriva de su estabilidad en las soluciones ácidas, siendo cinco veces más resistente a la inactivación por ellas que la penicilina G.

La actividad "in vitro" de la penicilina V es muy semejante a la de la penicilina G, aunque no totalmente coincidente. Los experimentos efectuados "in vitro" con ambos tipos de penicilina sobre numerosas cepas de *Staphylococcus aureus* mostraron que la

penicilina V es algo más activa que la penicilina G; pero a los efectos prácticos puede concluirse que los espectros de acción de ambas penicilinas son idénticos. Las diferencias halladas por WRIGHT y colaboradores¹¹⁵ relativas al comportamiento de ambos tipos de penicilina frente a diversas cepas de estafilococos no son de suficiente magnitud para atribuir a la penicilina V mayor eficacia terapéutica que a la penicilina G, ni para plantear la necesidad de ejecutar un test de sensibilidad "in vitro" que permitiera la elección de uno de los dos tipos de penicilina. Respecto a su acción bactericida en presencia de suero humano, SPITZY ha señalado que la unión con el suero es más intensa con la penicilina V que con la penicilina G, habiendo fijado ANDERSON² la cuantía de esta unión en las cifras de 61 por 100 y 55 por 100, respectivamente.

Absorción, distribución y eliminación.—Desde que se observó la inactivación por el jugo gástrico de la penicilina G, numerosos autores trataron de hallar una forma de penicilina que fuese activa por vía oral. Ni la benzatina-penicilina ni diversas sales de la penicilina G se mostraron aptas para su empleo por vía oral, observándose irregularidades en su absorción y marcadas variaciones individuales en los niveles hemáticos alcanzados. Algunas propiedades de la penicilina V, como su gran estabilidad, incluso a pH inferior a 3, su escasa solubilidad en medio ácido y su fácil conversión en una sal alcalina hidrosoluble, fácilmente absorbible en un pH neutro o alcalino (COLQUHOUN¹¹), sugirieron que, administrada por vía oral, sería superior a otros tipos de penicilina.

En efecto, GIOVANNINI²⁹ vió que la penicilina V no se destruye en el estómago, y que en el medio duodenal se transforma en una sal hidrosoluble, apta para su absorción. Sin embargo, el intestino es un medio desfavorable para la penicilina, sobre todo los segmentos bajos, en los que el antibiótico ha de ponerse en contacto con especies bacterianas productoras de penicilinasa. En los tramos superiores del intestino, en cambio, la absorción es completa y se efectúa rápidamente.

JONES y FINLAND⁴³, a través de la determinación de la actividad antiestafilocócica y antiestreptocócica del plasma, observaron que los niveles hemáticos de penicilina subsiguientes a la administración oral de una tableta de 200.000 U. de penicilina V eran mayores y más duraderos que los obtenidos con una dosis igual de bencilpenicilina, y WRIGHT y colaboradores¹¹⁵ afirman también este extremo, que ha sido comprobado posteriormente por numerosos autores (fig. 1). Las diferencias son particularmente notables cuando las dos drogas se administran después del desayuno, pues las cifras de penicilina V en el suero son más elevadas después de una toma de alimento que cuando se ingieren iguales dosis en ayunas, llegándose a la conclusión de que la ingestión de alimento no interfiere en absoluto la absorción de la penicilina V (fig. 2).

Una hora después de la ingestión del antibiótico, las concentraciones hemáticas alcanzan su acme, bien alrededor de 0,6 U. por c. c. después de una dosis

de 200.000 U. (WRIGHT y colaboradores¹¹⁵), bien de 1,1 U. por c. c. después de una dosis de 400.000 U. (LINDEN y colaboradores⁵⁴). La forma de la curva que expresa los niveles de penicilina sérica es muy

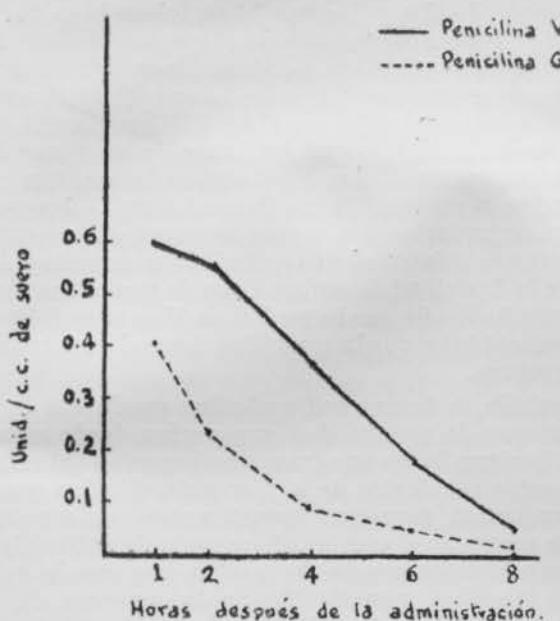


Fig. 1.—Concentraciones medias de penicilina G y de penicilina V después de una sola dosis oral de 200.000 unidades. (Tomado de WRIGHT y cols.).

semejante a la obtenida con igual dosis de penicilina G en inyección intramuscular, conforme se advierte en la gráfica número 3.

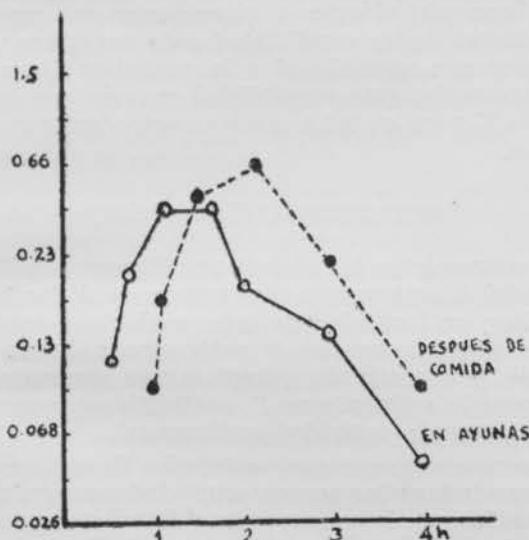


Fig. 2.—Niveles hemáticos después de la administración oral de 60 mg. de penicilina V en ayunas y después de una comida. (Tomado de SPITZY.)

La persistencia hemática de la penicilina V administrada oralmente no es inferior a cuatro horas, plazo difícilmente alcanzable con la penicilina G por esta misma vía, aunque esté "pufferada" y se administre en ayunas. A las seis horas de la administración de una sola dosis, aún se encuentran en el suero niveles detectables de penicilina V. La repetición de las dosis de penicilina V permite mantener niveles hemáticos con efectos terapéuticos útiles, siendo cuatro horas el intervalo óptimo entre dos dosis consecutivas. Por ello, todos los autores recomiendan que las tomas se repitan con esta separa-

ción y en cantidades de 400.000 U. por dosis, que proporcionan concentraciones séricas más eficaces que las dosis de 200.000 U. (MARTÍN y colaboradores⁶⁴). Este mismo autor⁶⁵ y también WHITE y colaboradores¹¹⁶ han ensayado el probenemid en administración simultánea con el antibiótico, logrando con ello niveles hemáticos más altos y duraderos.

En cuanto a la difusión de la penicilina V en el organismo, MARTÍN y colaboradores⁶⁴ han visto que el paso del antibiótico desde la sangre a los tejidos no es uniforme. Cantidadas relacionadas con los niveles sanguíneos han sido halladas en los líquidos ascítico y pleural, pero el antibiótico no pasa al líquido cefalorraquídeo si las meninges están sanas. La penicilina V es concentrada en el hígado y excretada con la bilis en forma biológicamente activa. SPITZY⁷⁰ afirma que la penicilina es, en parte, inactivada por el hígado bajo la acción de un fermento que se desarrolla en este órgano ante la presencia de la penicilina.

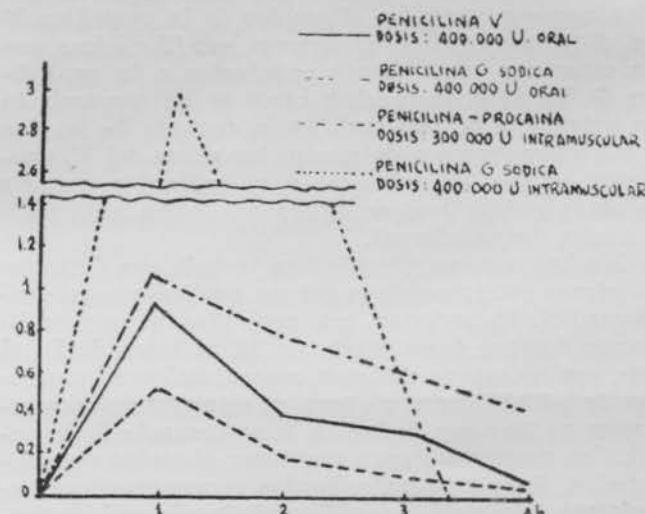


Fig. 3.—Comparación de los niveles hemáticos obtenidos con distintas formas de penicilina.

La excreción urinaria de la penicilina V es un dato de gran valor para enjuiciar su absorción. WRIGHT y colaboradores han observado que los porcentajes de eliminación urinaria de la penicilina V son dobles que los de la penicilina G, administradas ambas por vía oral: el 25 por 100 y el 12 por 100, respectivamente (fig. 4). En cambio, cuando se trata de penicilina G en inyección intramuscular, la eliminación alcanza al 60 por 100 en el mismo período de tiempo (veinticuatro horas); por ello, la penicilina V "per os" no puede considerarse de eficacia totalmente equivalente a la penicilina G parenteral.

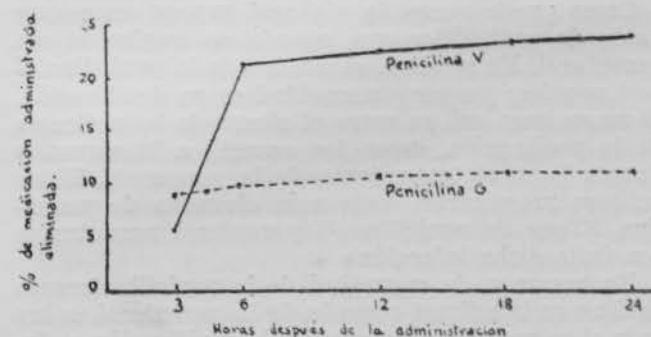


Fig. 4.—Eliminación urinaria de penicilina G y V después de una sola dosis oral de 200.000 unidades. (Según WRIGHT y colaboradores.)

Aplicaciones clínicas.—Recogiendo numerosísimos autores los resultados terapéuticos obtenidos con el empleo de la penicilina V por vía oral, concluyen que la mayoría de las infecciones sensibles a la penicilinoterapia originadas por estafilococos, estreptococos y neumococos responden por igual a la penicilina G y a la penicilina V, de modo que las afecciones tratadas hasta ahora con penicilina parenteral, podrían tratarse con la misma eficacia, con penicilina V por vía oral¹⁰⁶. DUDING y FRISK¹⁷ han visto que dosis orales de 0,12 g. (unas 200.000 U.) de penicilina V cada ocho horas, asociadas a 0,7 g. de probenemid, mantienen en el suero una concentración antibiótica suficiente para combatir la mayoría de las infecciones por gérmenes penicilín-sensibles. En cuanto a la observación experimental ya citada, de que ciertas cepas de estafilococos parecen más sensibles "in vitro" a la penicilina V que a la penicilina G no puede trasladarse, sin más, a la práctica. Hasta la fecha no existen observaciones que concedan mayores ventajas al empleo de la penicilina V en el tratamiento de infecciones estafilococicas que se muestran previamente resistentes a la penicilina G. Es más, en muchos casos se ha comprobado la existencia de una resistencia cruzada de las dos penicilinas frente a determinadas cepas del *M. pyogenes aureus*. En tales casos, es preferible recurrir a otros antibióticos de probada eficacia antiestafilocócica (tetraciclinas).

Muchos autores^{5, 61 y 78} han tratado con éxito infecciones estreptococicas graves, particularmente endocarditis bacterianas, con penicilina V, pero utilizando fuertes dosis, hasta de 12 millones de U. al día, con las que se obtienen concentraciones humorales de 4-10 U. por c. c.; pero en estas infecciones severas no hay que dudar en la supremacía de la penicilina parenteral para mantener elevadas penicilinemias. Para conseguir fuertes concentraciones hemáticas del antibiótico utilizando la vía oral, es preciso recurrir a estas dosis masivas del orden de 12 millones de U. diarias, las cuales, además de poco económicas, no están totalmente desprovistas de peligros para el tracto gastrointestinal.

Dosificación.—Siguiendo a MARTIN y colaboradores se utilizan los siguientes esquemas terapéuticos:

1. Dosis de 200.000 U. cada cuatro horas cuando se trata de infecciones leves por gérmenes sensibles a la droga.

2. Dosis de 400.000 U. cada cuatro horas, las más recomendables para combatir las infecciones de mediana severidad.

3. Dosis de 800.000 U. cada cuatro horas en las infecciones claramente graves, pudiendo aumentarse hasta varios millones en las veinticuatro horas cuando se trata de septicemias, endocarditis, etc.

Como puede verse, la vía oral supone un mayor gasto de antibiótico que cuando se emplea la vía parenteral. En general, el empleo de la penicilina V oral requiere mayor generosidad en su dosificación. Si no se hace así, se corre el riesgo de la ineficacia de la medicación, como les ocurrió a MARMELL y PRIGOT⁵⁸ en el tratamiento de la gonococcia. Estos autores necesitaron dosis más elevadas de penicilina V que de penicilina G parenteral para tratar con éxito dicha infección.

En resumen, la seguridad de la penicilinoterapia oral no es tan firme como la de la parenteral, sobre todo si se peca de parquedad en la dosificación. A favor de la penicilina V está, en cambio, la comodidad de su empleo, que facilita el tratamiento y simplifica el trabajo en los medios hospitalarios. Al mis-

mo tiempo, los enfermos sufren menos, con la ventaja de evitar la excitación que en los niños y viejos ocasiona la aplicación parenteral (LAMB y MCLEAN⁴⁹).

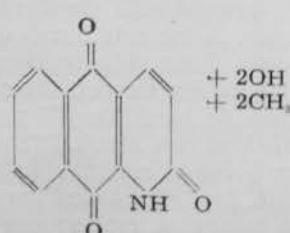
Toxicidad.—La penicilina V se tolera bien por la vía oral, pero a semejanza de otros antibióticos administrados por esta vía, puede originar diarrea en un 5 por 100 de los casos, revelando una irritación gastrointestinal producida por el antibiótico. BICKEL⁵ ha aislado la *C. Albicans* en las heces de un 5 por 100 de enfermos sometidos a esta terapéutica. Sin embargo, en comparación con la penicilina G, las reacciones secundarias son menos intensas y frecuentes. GLASMAN y colaboradores, estudiando experimentalmente la toxicidad de ambos tipos de penicilina, llega a la conclusión de que la penicilina V es unas 8-10 veces menos tóxica que la penicilina G en administración intravenosa.

También la fenoximetilpenicilina puede dar lugar a síntomas de sensibilidad, que varían desde un eritema benigno hasta una franca enfermedad del suero; pero estos accidentes de intolerancia alérgica que en determinadas personas (practicantes, enfermeras) puede provocar el continuado manejo de antibióticos, son muchísimos menos frecuentes que con la penicilina-procaína, responsable de la mayoría de los fenómenos de este tipo. La frecuencia de estas reacciones de intolerancia es parecida a la de la penicilina G parenteral, con la ventaja a favor de la penicilina V, de que su empleo no ha dado nunca lugar a los temibles shocks anafilácticos graves y hasta mortales que cualquier tipo de penicilina parenteral puede originar (LÓPEZ BOTET). Con todo, la penicilina V se usará con precaución en enfermos con asma bronquial alérgico o en pacientes que mostraron anteriormente sensibilidad a la penicilina. Los enfermos con sensibilidad a la penicilina G no sufren necesariamente sensibilidad cruzada con la penicilina V, pero en tales casos se procederá con precaución.

ACTINOMICINA C (Sanamicina)

La actinomicina fué aislada por WAKSMAN y WOODRUFF del *Etreptomyces antibioticus* en el año 1940, pero la gran toxicidad de este producto determinó que se abandonasen las investigaciones, hasta que en 1949, y a partir del *Streptomyces chrysomallus* se obtuvo la actinomicina C, antibiótico que mostró una interesante actividad antitumoral.

Se conocen numerosas variedades de actinomicinas, pero todas ellas poseen propiedades muy similares, y a la que ofrece mayor interés práctico, por su menor toxicidad, es la actinomicina C. Esta sustancia, soluble en alcohol, tiene un peso molecular de 1.200 y una fórmula empírica $C_{62}H_{89}O_{17}N_{11}$. Su estructura exacta no se conoce, pero se trata verosimilmente de un cromoproteído formado por la unión de un grupo cromóforo y un péptido de composición variable. La estructura del primero es la siguiente:



Propiedades antibacterianas y actividad antitumoral.—La actinomicina C presenta notable actividad frente a los gérmenes gram-positivos y actinomictos, hecho comprobado inicialmente por WAKSMAN, siendo menor su acción sobre los gram-negativos y nula frente a los hongos, pero su mayor utilidad deriva del poder citostático que ejerce esta sustancia sobre los tejidos linfáticos que presentan carioquinesis anormales: de ahí su empleo en el linfogranuloma, así como en las leucemias y otros tumores malignos.

No está aclarado su mecanismo de acción, pero los estudios experimentales han demostrado la acción citolítica y antimitótica que la actinomicina C produce sobre los tejidos linfáticos, determinando una atrofia pronunciada del bazo y una disminución del tamaño de los ganglios linfáticos. HACKMANN ha observado que esta sustancia inhibe considerablemente el crecimiento de los tumores experimentales.

Aplicaciones clínicas.—Los primeros ensayos clínicos fueron realizados por SCHULTE en la enfermedad de Hodgkin, consiguiendo una mejoría del estado general y una disminución del volumen del bazo y de las adenopatías. Alentados por estos resultados, muchos autores^{1, 13, 79 y 86} utilizaron la actinomicina C en el tratamiento de la linfogranulomatosis, neoplasias reticulares, tumores epiteliales malignos y hemopatías, publicándose algunos éxitos que hicieron concebir esperanzas en la eficacia de la nueva medicación. Particularmente en la enfermedad de Hodgkin, se obtuvieron remisiones, si bien transitorias, análogas a las que se consiguen con las mostazas nitrogenadas o con la radioterapia. Pero poco después TAPIE⁸⁰ obtuvo un fracaso casi completo de esta medicación sobre siete neoplasias malignas, y lo mismo le ocurrió a OLMER⁷⁴ al ensayar el antibiótico en algunas hemopatías. Por su parte, GILBERT y THOMMEN²⁷ estiman ineficaz a la nueva droga en el tratamiento de las neoplasias del sistema reticuloendotelial, indicación que había sido, por entonces, la primordial.

Por tanto, puede resumirse que los resultados de la actinomicina C en el tratamiento de las neoplasias reticulares son inconstantes y variables. Los casos más favorecidos por la medicación son los de linfogranulomatosis, menos los de limfosarcomatosis, y menos aún los de reticulosarcomatosis. En lo que concierne a otros tumores malignos (carcinoma, sarcoma, etc.), la actinomicina C tiene poca o ninguna acción sobre la evolución de los mismos. Hasta la fecha, el único valor concedido a esta medicación es el de permitir aumentar los intervalos de los ciclos terapéuticos con otros remedios más eficaces, como son la radioterapia o las mostazas nitrogenadas. Además, la actinomicina C asociada a la röntgenterapia permite una disminución de la dosis a irradiar.

Basándose en las propiedades linfotropas de la actinomicina C, BUSINCO⁹ ha estudiado las relaciones de este antibiótico con la anafilaxia y la alergia. La actinomicina C tendría una acción favorable en alergia humana a través de la lesión del tejido linfóide y la consiguiente disminución de las gammaglobulinas y, por tanto, de los anticuerpos. Así se explicarían las mejorías obtenidas en casos de asma bronquial, bronquitis asmática y urticaria tratados con dosis bajas (40-150 gammas diarias) de actinomicina C.

Dosificación.—Las dosis iniciales recomendables son del orden de 200 gammas diarias, que podrán elevarse progresivamente a 400-600 gammas si no surgen fenómenos de intolerancia. Se recomienda no

sobrepasar la dosis total de 8-10.000 gammas, y al comenzar el tratamiento se tanteará la tolerancia al antibiótico. CROIZAT y LACOSTE señalan las siguientes dosis diarias: Hombres, 400 gammas; mujeres, 300 gammas, y niños, 200 gammas.

Toxicidad.—Las acciones tóxicas de la actinomicina C, moderadas cuando no se sobrepasan las dosis de 400 gammas diarias, se manifiestan fundamentalmente en las mucosas digestivas, sobre todo si se inyecta a dosis progresivamente crecientes. La estomatitis es, seguramente, la reacción más frecuente (27 por 100 de los casos), acompañada, a veces, de glositis, cuya intensidad puede obligar, en ocasiones, a suspender el tratamiento. El estado de irritación general del tracto gastrointestinal se evidencia también por faringitis y esofagitis, que pueden determinar disfagia y ardor esofágico, y por gastritis, que ocasiona anorexia, vómitos y diarrea. Con dosis fuertes de actinomicina se presenta un estado coleriforme, con lesiones gangrenosas del perine y ulceraciones de la orofaringe. El empleo del complejo B no evita, pero sí disminuye la intensidad de estas reacciones tóxicas.

La ausencia de acciones secundarias de la actinomicina sobre la médula ósea y, en particular sobre la serie blanca, fué considerada como una de las ventajas de este antibiótico. HEILMEYER, insistiendo sobre este hecho, no dudó en tratar con actinomicina algunas formas de anemia hemolítica o de aplasia medular sin observar la menor lesión tóxica sobre la médula. La única nota discordante a este respecto han sido los dos casos de agranulocitosis fatal observados por JANBON y colaboradores⁴², lo que obliga a vigilar el cuadro hemático en los enfermos sometidos a esta medicación.

ESPIRAMICINA

Del *Streptomyces ambofaciens*, Mme. PINNERT-SINDICO y colaboradores⁷⁶ aislarón la espiramicina, un antibiótico cuyas propiedades físicas, químicas y antibacterianas le aproximan al grupo carbomicina-eritromicina.

Propiedades físico-químicas.—La espiramicina es una base amorfa, poco soluble en agua, de sabor amargo, con poder higróscopo, que se mantiene estable entre pH 4 y pH 8, descomponiéndose rápidamente por fuera de estos límites. En forma de sulfato es muy soluble en agua, y en esta forma se ha utilizado en terapéutica. Se desconoce su composición química exacta.

Actividad antibacteriana.—Su espectro antibiótico se parece al de la eritromicina y carbomicina, siendo los gérmenes más sensibles los cocos gram-positivos, el grupo *Corynebacterium* y algunos bacilos y rickettsias (GIROUD³⁰). Los estafilococos, estreptococos y neumococos son inhibidos "in vitro" por escasas concentraciones del antibiótico. CHABBERT observó que los estreptococos del grupo D son casi tan sensibles a la espiramicina como los del grupo A, punto éste de semejanza con la eritromicina y de distinción con la penicilina. Pero, en general, los gérmenes gram-positivos son de 4 a 20 veces menos sensibles a la espiramicina que a la penicilina y eritromicina, por lo cual estos antibióticos conservan su supremacía sobre la espiramicina. El empleo de este antibiótico quedaría reservado para los casos de resistencias bacterianas a otros antibióticos más eficaces, conservando todavía su sensibilidad frente a la espiramicida, y a cuyo propósito fueron esperan-

zadoras las experiencias de HUDSON y colaboradores⁴¹, en las cuales la espiramicina se mostró bactericida frente a 81 de 84 cepas de estafilococos resistentes a la penicilina, y en 11 de 13 cepas resistentes a la eritromicina; pero este problema requiere más investigaciones, ya que la existencia de una resistencia cruzada entre la espiramicina y los restantes antibióticos del grupo eritromicina no son alentadores.

Absorción y distribución.—El comportamiento de la espiramicina y su destino en el organismo tratado son cuestiones aún no bien estudiadas. Se sabe que se absorbe bien por vía oral, y en dosis de 1 gramo cada seis horas determina concentraciones séricas útiles terapéuticamente.

Aplicaciones clínicas.—Los ensayos clínicos efectuados con este antibiótico se refieren al tratamiento de las infecciones por cocos gram-positivos, como anginas, rinoftaringitis, etc., con resultados similares o más modestos en comparación con los antibióticos clásicos (DARBON y CROSNIER¹⁴). También es escaso su valor en la profilaxis de las complicaciones infecciosas de diversas virosis: gripe, sarampión, poliomielitis. Algunos casos de escarlatina han sido tratados con éxito mediante la espiramicina, siendo aquí superponible su eficacia a la de la eritromicina MARTIN y colaboradores⁴⁶) y a la de la penicilina (HAIGHT). También se ha ensayado satisfactoriamente en el tratamiento de las uretritis no gonocócicas (WILCOX¹¹¹).

El neumococo es el germen que ha mostrado mayor sensibilidad a la espiramicina, y muchos autores⁹³ han tratado con éxito diversos casos de neumonía neumocócica; pero, naturalmente, la espiramicina no ha desplazado el uso de otros antibióticos ni de las sulfonamidas en el tratamiento de la neumonía bacteriana. Por otro lado, dada la menor sensibilidad de los gémenes gram-positivos en general a la espiramicina, se requieren mayores cantidades del nuevo antibiótico para producir niveles eficaces. Por excepción, la espiramicina puede ser un arma de valor en las infecciones que muestran resistencia a los antibióticos clásicos, conservando su sensibilidad al nuevo antibiótico.

La trascendencia que el uso de la espiramicina pueda tener en suscitar resistencia a la eritromicina se desconoce, pero es probable que, precisamente por esta resistencia cruzada, el empleo indiscriminado de la espiramicina, y lo mismo puede decirse para la carbomicina, contribuya a menoscabar la utilidad terapéutica de la eritromicina.

Dosificación y toxicidad.—La dosis óptima parece ser la de 50 miligramos por kilogramo de peso, es decir, unos 3 gramos al día. Las dosis de 2 gramos son también eficaces, aunque menos rápidas y radicales. El tratamiento puede prolongarse por tiempo ilimitado: algunos enfermos han recibido un centenar de gramos sin observarse complicaciones. La tolerancia del antibiótico es casi perfecta; mucho mejor, desde luego, que la de otros antibióticos administrador por vía oral. Sólo excepcionalmente se ve algún caso de intolerancia gástrica con náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

CARBOMICINA (Magnamicina)

Este antibiótico fué obtenido por TANNER y colaboradores⁹⁸, en 1952, de los cultivos del *Streptomyces halstedii*, y sus propiedades químicas y antibacterianas son muy similares a las de la eritromicina.

Propiedades fisico-químicas.—La carbomicina se presenta como una sustancia cristalina, de color blanco, con un peso molecular cercano a 860, un pH óptimo de 5 a 7 y una fórmula empírica aproximada $C_{41-41} H_{67-69} N O_{16}$. Su hidrólisis alcalina origina una molécula de ácido acético, otra de ácido isovalérrico y otra de dietilamina por cada molécula de antibiótico. La carbomicina es fácilmente soluble en los medios orgánicos, pero es prácticamente insoluble en los hidrocarburos y en el agua. Una unidad internacional de carbomicina equivale a 1 gamma del producto, es decir, que 1.000 U. componen 1 milígramo del antibiótico.

Las cepas del estreptomiceto que producen la carbomicina, sintetizan en menor cantidad un componente B de este antibiótico, cuyo espectro de acción es muy semejante al de la carbomicina. La carbomicina B es más soluble en los disolventes orgánicos, y su toxicidad intravenosa es algo menor que la de la carbomicina.

Actividad antibacteriana.—El espectro de acción de la carbomicina es idéntico al de la eritromicina, pero su acción bacteriostática es de menor intensidad, a igualdad de concentración. Como, además, las concentraciones sanguíneas conseguidas con la carbomicina son notablemente inferiores a las obtenidas con la eritromicina, su eficacia terapéutica es decididamente menor que la de este último antibiótico en la mayoría de las infecciones bacterianas más frecuentes. La actividad de la carbomicina frente al estafilococo resistente a otros antibióticos sería quizás la ventaja más sobresaliente de este nuevo agente; pero, desgraciadamente, la adquisición de resistencia a la carbomicina por parte del estafilococo se desarrolla fácilmente, al mismo tiempo que aparece una resistencia cruzada con la eritromicina. En cambio, no se ha demostrado resistencia cruzada de la carbomicina con otros antibióticos.

Absorción, distribución y eliminación.—La carbomicina se absorbe bien por vía digestiva y parenteral (intramuscular). Se elimina rápidamente por la bilis, y ello explica la transitoriedad y escasa altura de las concentraciones hemáticas alcanzadas tras de su administración. En la orina puede recuperarse hasta un 10 por 100 de la dosis inyectada. La carbomicina no atraviesa la barrera meníngea, ni se la encuentra en el líquido ascítico o exudado pleural.

Ensayos clínicos.—Las publicaciones sobre la eficacia terapéutica de la carbomicina han dado resultados iniciales poco alentadores. Si bien el neumococo es altamente sensible "in vitro" a este antibiótico, el tratamiento de la neumonía neumocócica con carbomicina ha proporcionado resultados muy variables e inseguros, probablemente como consecuencia de las irregularidades de los niveles hemáticos que proporciona la administración oral del antibiótico (FINLAND²⁴). Los resultados han sido también muy precarios en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. HEWITT y WOOD, sobre 9 casos, sólo obtuvieron un éxito, y otros autores no han hallado modificaciones en el curso de empiemas estafilocócicos y pielonefritis por este mismo germen, resultando menos eficaz que la eritromicina en el tratamiento de las infecciones urinarias (TRAFFON¹⁰¹) y en otros procesos causados por el estafilococo. Algunos autores han encontrado una acción treponemica de la carbomicina⁸, y SÉNECA la cree útil en el tratamiento de la amebiasis, en combinación con la oxitetraciclina.

Parece, pues, improbable que la carbomicina obtenga un puesto destacado en la terapéutica antibió-

tica de las infecciones habituales. Nunca será un antibiótico de primera elección en las infecciones serias, y sólo como recurso de segunda mano en enfermos que no responden a otros antibióticos, la carbomicina puede tener, ocasionalmente, algún valor.

Dosificación.—La carbomicina puede administrarse por vía oral (grageas de 100 y 200 miligramos) a dosis de 2-3 gramos diarios en los adultos. En los casos graves puede utilizarse la vía intravenosa a dosis de 500 miligramos cada seis-ocho horas.

Toxicidad.—La toxicidad de la carbomicina es escasa, muy parecida a la de la eritromicina. Experimentalmente, los animales soportan elevadas dosis del antibiótico (GAROCKI y colaboradores²⁵). Con todo, se ha comprobado la aparición de diarreas y anorexia consecutivamente a su empleo.

OLEANDOMICINA Y SIGMAMICINA

Por sus propiedades químicas y actividad antibiótica, la oleandomicina pertenece, junto con la carbomicina y espiramicina, al grupo de los antibióticos eritromicinicos (GARROD²⁶).

Propiedades y actividad antibacteriana.—La oleandomicina es una sustancia básica de fórmula empírica aproximada $C_{37} H_{67} N_{13}$, que se utiliza corrientemente en forma de clorhidrato. Fué obtenido de una cepa del *Streptomyces antibioticus* y descrito por SOBIN y colaboradores²⁷. Es activo preferentemente contra los gérmenes gram-positivos y, en menor grado, contra algunos gram-negativos (*Neisseria*, *Brucella*, *Hemophilus*), algunas micobacterias y ciertas rickettsias y virus de gran tamaño. Pero su actividad antibacteriana es cuatro veces menor que la de la eritromicina, y en muchos casos, además, se ha podido comprobar una resistencia cruzada "in vitro" con este último antibiótico (RANTZ y colaboradores).

Absorción y eliminación.—La oleandomicina se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, y en dos horas se alcanza el acmé de concentración hemática (KAZENKO y colaboradores²⁸), si bien los niveles séricos del antibiótico descienden después rápidamente. Como que su eliminación tiene lugar preferentemente por vía biliar y urinaria, los primeros estudios sugirieron la utilidad de este antibiótico en el tratamiento de las infecciones renales y hepáticas. Ya hemos dicho que su eficacia es notablemente inferior a la eritromicina; por eso, para reforzar su acción antibiótica y buscando un sinergismo antibiótico, la oleandomicina se ha asociado a la tetraciclina, combinación que, designada como P. A. 775, ha sido lanzada al comercio con el nombre de sigmamicina. Este producto se presenta en cápsulas de 250 miligramos, conteniendo dos partes de tetraciclina y una parte de oleandomicina.

Ensayos clínicos.—Muchos autores^{29, 30} y³¹ han tratado diversas infecciones sensibles a los antibióticos clásicos con esta combinación antibiótica: bronconeumonías y bronquiectasias, abscesos de pulmón, colecistitis y colangitis, infecciones urinarias³², sinusitis y tonsilitis, infecciones cutáneas y acne³³, y granuloma inguinal³⁴, esperando una potenciación sinergética de los dos antibióticos y un retardo en el desarrollo de la resistencia bacteriana, como apuntaron ENGLISH³⁵ y otros^{36, 37} y³⁸.

Pero estudios ulteriores "in vitro"³⁹ y⁴⁰ no confirman de una manera clara la supuesta potenciación de esta combinación antibiótica y los ensayos

clínicos con sigmamicina sugieren que este producto es solamente útil por la tetraciclina que contiene (GILSANZ y colaboradores²⁸), debiendo atribuirse exclusivamente a este último antibiótico, por su gran espectro de acción, los éxitos que se mencionan por otros autores con la sigmamicina. Por tanto, parece que la adición de oleandomicina no supone ninguna ventaja en la acción terapéutica de la tetraciclina y, en cambio, su empleo disminuye la dosis del antibiótico eficaz en la combinación sigmamicina.

Dosificación y toxicidad.—Las dosis empleadas oscilan de 1-2 gramos al día, según la intensidad del proceso infeccioso, en tomas de 250-500 miligramos cada seis horas. Los efectos secundarios son prácticamente nulos (raramente se presentan náuseas o dolores gástricos), confirmando la escasa toxicidad de esta asociación demostrada experimentalmente por KAISER y colaboradores⁴¹, y SORENSEN y colaboradores⁴².

NYSTATINA

Desde el descubrimiento de los antibióticos y esteroides, las moniliasis de todo tipo, fundamentalmente digestivas, de la piel y de las mucosas, han alcanzado una difusión considerable. Estas parasitaciones micóticas, en sus diversas localizaciones, eran tratadas desde antiguo en forma precaria, a base de curas locales y de tratamientos con violeta de genciana, ácido undecilénico, derivados del ácido p-hidroxibenzoico, etc. Algunos antibióticos que, como la tiroticina y estreptomicina, actúan "in vitro" sobre el *Candida Albicans*, son demasiado tóxicos o resultan inactivados en el interior del organismo. Por eso, la nystatina ha venido a llenar un hueco en la terapéutica de las micosis por *C. Albicans*.

Las condiciones favorecedoras de la parasitación moniliásica son, en primer término, la disminución de la resistencia del organismo enfermo, como ocurre en las infecciones graves y estados de toxemia en pacientes debilitados, diabéticos, prematuros, etcétera, y, en segundo lugar, el empleo intensivo de antibióticos de amplio espectro de acción que, suprimiendo la flora bacteriana intestinal, favorecen el desarrollo de la flora micótica, normalmente saprofita, jugando un papel destacado sobre este particular las asociaciones de antibióticos en que se combinan la aureomicina, el cloramfenicol, la eritromicina y la terramicina, todos los cuales han mostrado "in vivo" una acción favorecedora del desarrollo del *C. Albicans*.

Con estos antecedentes podemos ya entrar en el estudio de algunos detalles referentes a la nystatina.

Con el primitivo nombre de fungicidina fué aislada por HAZEN y BROWN⁷ y³⁷ esta sustancia antibiótica, a partir de los cultivos del *Streptomyces noursei*, un actinomiceto del suelo, en el New York State Department of Health, y de ahí su ulterior nombre de "nystatin".

Propiedades físicas-químicas.—Se trata de un compuesto cristalino, insoluble en agua y soluble en varios alcoholes y glicoles, cuya fórmula empírica es $C_{46} H_{77} NO_{19}$. En su mayor grado de pureza se presenta como un polvo amarillento, que es rápidamente inactivado por el calor, la luz y el oxígeno.

Actividad antifúngica.—Estudiando DROUHET¹⁸ y¹⁹ la acción de esta sustancia sobre diferentes especies de hongos, observó que las más sensibles son, por este orden: *Saccharomyces*, *Candida* y *Geotrichum*, cuyo crecimiento resulta inhibido por concentraciones de nystatina de 1,56 gammas por c. c.; 3,12 gam-

mas por c. c. y 6,25 gammas por c. c., respectivamente, en un plazo de cuarenta y ocho horas. Esta acción bacteriostática queda contrarrestada por la presencia de suero o plasma humano y asimismo por la glucosa, en tanto que los alcoholes, sobre todo los de cadena larga, se muestran sinérgicos de la nystatina, reforzando sus propiedades antifúngicas (STEWART⁹³) (fig. 5).

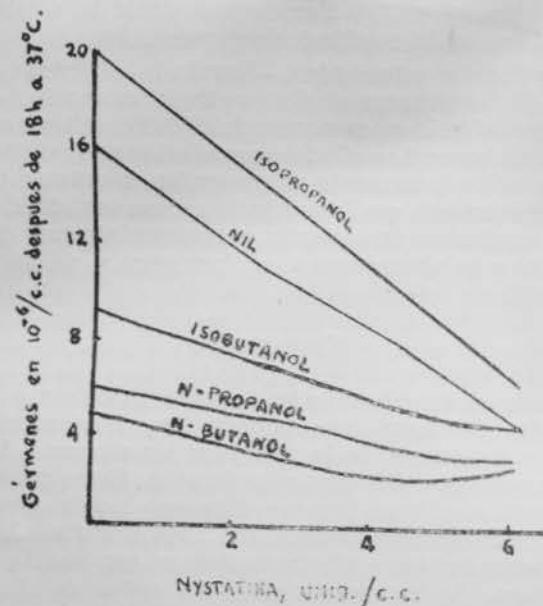


Fig. 5.—Acción de la nystatina sobre el *S. cerevisiae* en presencia de diversos alcoholes. (Según STEWART.)

Hasta la fecha, más de 100 cepas de *Candida*, aisladas de diversas lesiones, han mostrado sensibilidad a la nystatina en concentraciones de 5-20 U. por centímetro cúbico. El *Histoplasma capsulatum* y algunos otros hongos también se han mostrado sensibles a este antibiótico²⁰, permitiendo a PLOTNICK y CERRI⁷⁷ tratar con éxito un caso de histoplasmosis de la mucosa bucal, mediante inyecciones intralesionales de nystatina.

La nystatina carece en absoluto de actividad frente a otros microorganismos (actinomicetos y bacterias), pero la presencia de estos gérmenes no interfiere con la acción antifúngica de la nystatina (TARBET y colaboradores¹⁰⁰). No existen, por ahora, indicios de desarrollo de resistencia a la nystatina, ni modificaciones de la sensibilidad de los hongos en el curso de los tratamientos con este antibiótico.

Absorción.—La absorción de la nystatina tras su administración oral es escasa o nula, por lo cual, el empleo de este antibiótico ha de limitarse al tratamiento local de las lesiones moniliásicas cutáneas, mucosas superficiales o parasitaciones del tramo gastrointestinal. La aplicación intravenosa logra niveles séricos eficaces, pero a causa de sus acciones irritantes, el uso parenteral de la nystatina no es factible por ahora.

Aplicaciones clínicas.—La eficacia de la nystatina "in vitro" y en las infecciones experimentales, así como su escasa toxicidad por vía bucal, han permitido su uso en clínica humana. Las primeras aplicaciones se efectuaron en lactantes con muguet generalizado o en vías de difusión, por DEBRÉ, MOZZICONACI, DROUHET y HOPPELER, y los resultados satisfactorios fueron confirmados por LELONG y colaboradores.

Desde entonces, la nystatina se empleó en todas las formas de moniliasis, mostrándose particularmente eficaz en el tratamiento local de las lesiones de la mu-

cosa bucal, en la paronquía moniliásica⁸² y en diversos tipos de lesiones cutáneo-mucosas y del trato genital femenino¹¹⁴, SPAULDING y colaboradores⁹⁴, asociando nystatina a la neomicina y polimixina, previenen la aparición de micosis subsiguientes a la esterilidad intestinal producida por los dos últimos antibióticos. Por su parte, NEWCOVER y colaboradores⁷² han tratado con resultados alentadores algunas formas de coccidiomicosis mediante la nystatina, y ROBINSON⁸³ ha utilizado este antibiótico en asociación a la hidrocortisona para tratar el prurito vulvar de los diabéticos.

Muchos autores pusieron esperanzas en que el empleo de la nystatina tendrá una acción profiláctica en el desarrollo de micosis por pacientes sometidos a un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, particularmente en los enfermos con caquexia o enfermedades terminales y escasas resistencias orgánicas (WELCH¹⁰⁵); pero STEWART ha visto que la nystatina, administrada simultáneamente con otros antibióticos, no tiene valor profiláctico definitivo en la aparición de tales moniliasis. Importancia primordial en la colonización micótica tiene la desvitalización de los epitelios y las alteraciones de la flora faríngea o intestinal. Frecuentemente, el abandono de la terapia antibiótica previa permite que la superinfección micótica desaparezca.

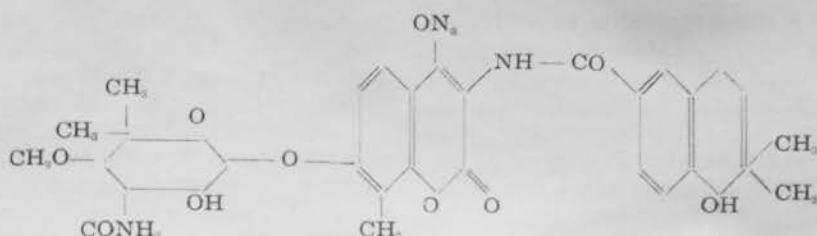
En lo que concierne al tratamiento de la moniliasis sistematizada, la nystatina carece por completo de acción quimioterápica por vía oral, desde el momento que su absorción es prácticamente nula en el tracto gastrointestinal.

Dosificación.—Las dosis de nystatina se expresan en unidades. Para la moniliasis gastrointestinal, la dosis empleada en los adultos es de 0,5-1 millón de U., tres veces al día. En las moniliasis crónicas y en las lesiones vaginales o anales es conveniente administrar esta misma dosis por vía oral, además de la terapéutica local de las lesiones, con el fin de evitar las reinfecciones desde el intestino. En las lesiones moniliásicas de la boca se emplean soluciones de nystatina en agua u otros vehículos conteniendo 100.000 unidades por c. c. Las infecciones vaginales se tratarán localmente, una o dos veces al día, con óvulos o tabletas conteniendo también 100.000 U. cada una. Para la moniliasis cutáneomucosa se aplica directamente a las lesiones micóticas una pomada conteniendo 100.000 U. de nystatina por gramo de sustancia.

Toxicidad.—La nystatina es un producto prácticamente atóxico, desprovisto de efectos secundarios y con buena tolerancia, tanto en su ingestión como en las aplicaciones tópicas, sobre piel y mucosas. Las infrecuentes reacciones enojosas consisten principalmente en náuseas, vómitos o diarreas, que se presentan después de la ingestión del antibiótico. No se han observado cambios en la sangre periférica ni en los órganos hematopoyéticos después de la terapéutica oral prolongada con nystatina.

NOVOBIOCINA

El primitivo nombre de este antibiótico fué el de estreptonivicina (SMITH y colaboradores⁹⁰), por haber sido obtenida de los cultivos del *Streptomyces niveus*, un microorganismo de conidios blancos obtenido de una muestra del suelo recogida en Queens Village, N. Y. Simultáneamente fué aislada por WALLICK y colaboradores¹⁰⁴ a partir del *Streptomyces sphaeroides*. También se le conoce con los nombres de catomicina y albamicina.



Novobiocina sódica

Propiedades físico-químicas.—La novobiocina posee dos funciones ácidas, una fuerte, cual las existentes en los ácidos carbonílicos, y otra débil, equivalente a la de los compuestos fenólicos. Tiene un peso molecular de 618, y es más soluble en las soluciones básicas que en las ácidas, aunque éstas últimas son más estables. De las diversas sales de la novobiocina, la más interesante es la sal monosódica, que se utiliza corrientemente en terapéutica, y la sal cálcica, que, por ser más estable en forma líquida, puede resultar de utilidad en la administración oral a los niños.

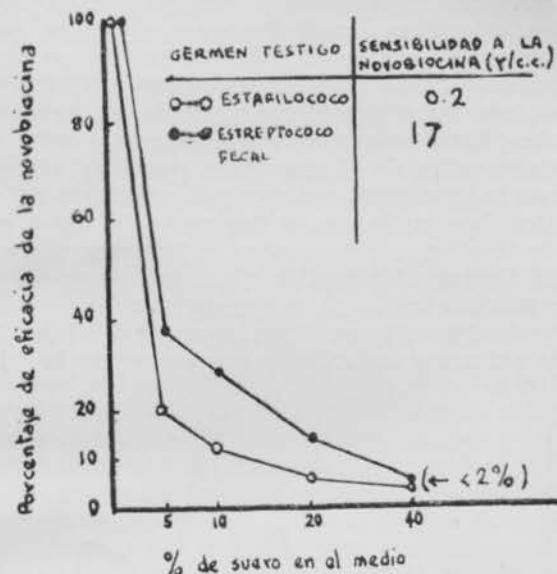


Fig. 6.—Acción del suero humano en la eficacia de la novobiocina "in vitro" sobre dos gérmenes con sensibilidades marcadamente distintas. (Según LUBASH y cols.).

Actividad antibacteriana.—El espectro antibiótico de la novobiocina es de moderada extensión, abarcando su principal campo de actividad a los gérmenes gram-positivos, y sólo en segundo término a los gram-negativos, que son inhibidos por concentraciones del antibiótico de 0,1-25 gammas por c. c. y 1,5-400 gammas por c. c., respectivamente.⁶²

Su principal particularidad es que, mientras la mayoría de los antibióticos conocidos son más eficaces contra el neumococo y el estreptococo del grupo A que contra los estafilococos, la novobiocina, por el contrario, presenta su máxima actividad frente a los estafilococos, dato de interés desde que se sabe que gran número de cepas de estafilococos se muestran resistentes a los antibióticos clásicos. La acción bacteriostática sobre estos gérmenes tiene lugar a concentraciones del orden de 0,4 gammas de novobiocina por c. c., y la acción bactericida ocurre a concentraciones diez veces superiores (LUBASH y colaboradores⁵⁵). El neumococo es también fácilmente inhibido (LIMSON y ROMANSKY⁵²), mientras que los

estreptococos, menos sensibles, requieren concentraciones de 1-25 gammas por c. c. La actividad de la novobiocina es escasa o nula frente a los bacilos gram-negativos del grupo entérico; los cocos gram-negativos son moderadamente atacados y el enterococo y el proteus presentan sensibilidad muy variable, según las cepas. YEGIAN¹¹⁷ ha señalado la acción inhibidora de la novobiocina "in vitro" sobre cepas virulentas del bacilo tuberculoso, pero con fácil desarrollo de resistencia por parte del mismo.

La adquisición de resistencia por parte de los gérmenes a la novobiocina se consigue fácilmente mediante pasos "in vitro" y la velocidad con que tal resistencia se presenta parece ser intermedia entre

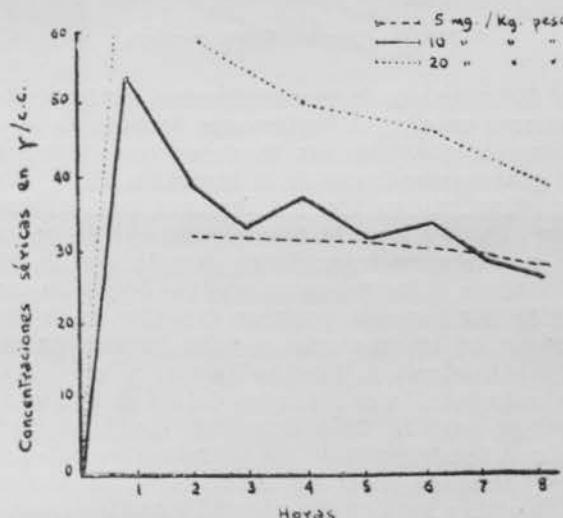


Fig. 7.—Concentraciones hemáticas, después de una sola dosis oral de novobiocina, media hora antes del desayuno. (Según LIN y CORIELL.)

la muy rápida suscitada por la estreptomicina y la escalonada que determina la penicilina. La novobiocina no presenta resistencia cruzada con los restantes antibióticos.

Los estudios "in vitro" efectuados con novobiocina han puesto de manifiesto que la actividad bacteriostática de este antibiótico es función de dos factores: el pH del medio y la presencia de suero: la novobiocina es más activa en medio ácido que en medio alcalino (NICHOLS y colaboradores⁷³), recomendándose la acidificación de la orina para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. La acción inhibidora del suero se pone de relieve por la gran reducción de la actividad antibiótica en los medios adicionados de un 20 por 100 de suero, siendo la unión del antibiótico con las albúminas del suero la responsable de tal inhibición (fig. 6).

Absorción, distribución y eliminación.—La novobiocina se absorbe sin dificultad por el tracto gastrointestinal, produciendo interesantes concentraciones séricas a las dos-tres horas de su ingestión (LIN

y CORIELL⁵³) (fig. 7) y aun antes si la ingestión se hizo a estómago vacío (SIMÓN y colaboradores) (figura 8), las cuales persisten por espacio de ocho-dos horas, con marcadas variaciones individuales. La administración parenteral por vía intramuscular proporciona niveles séricos semejantes, lo cual es un índice de la buena absorción del antibiótico por el intestino. Si se utiliza la vía intravenosa, los niveles hemáticos son, inicialmente, más elevados, pero el descenso de los mismos es más rápido.

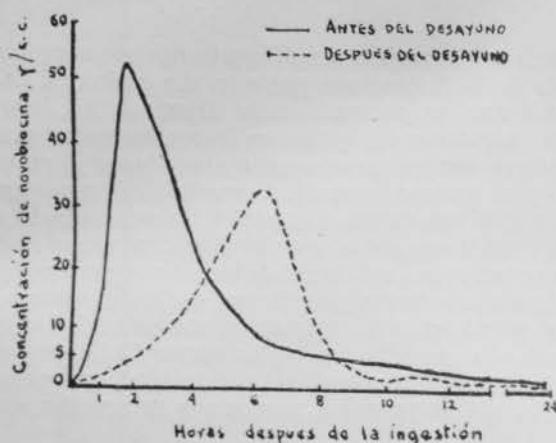


Fig. 8.—(Según SIMÓN y cols.).

La distribución de la novobiocina en los tejidos y humores se efectúa lentamente después de su absorción, obteniéndose las mayores concentraciones a las cuatro-ocho horas de la ingestión. El hígado y el intestino grueso son los órganos que presentan mayor afinidad para la novobiocina. El 30 por 100 de la novobiocina ingerida se excreta con la bilis, eliminándose principalmente con las heces, en tanto que sólo una pequeña parte se descubre en la orina eliminada en las cuarenta y ocho horas siguientes a la administración. Según WRIGHT y colaboradores¹¹⁶ esta porción es del orden del 2,7 al 3,3 por 100, la cual es, para DAVID y BURGNER¹⁵, suficiente para inhibir el crecimiento de los gérmenes sensibles "in vitro" presentes en el tracto urinario. La novobiocina difunde a los líquidos pleural y ascítico, pero no se encuentran rastros de ella en el líquido cefalorraquídeo.⁶²

Aplicaciones clínicas.—Numerosos autores han ensayado este antibiótico en las infecciones habituales determinadas por gérmenes sensibles "in vitro" a la novobiocina⁶⁷, tales como neumonía y bronconeumonía, infecciones cutáneas y urinarias. En España, GALLEGOS ha ponderado la novobiocina como arma de gran eficacia en el tratamiento de la brucelosis, con resultados equivalentes a los logrados con la combinación streptomicina-tetraciclina.

La novobiocina es, sobre todo, interesante como agente antiestafilocólico: piodermitis⁶⁸ y⁷⁰, forúnculos, celulitis y abscesos de las partes blandas; infecciones de las heridas postoperatorias⁸⁴ han sido tratadas con variable éxito por gran número de clínicos. También ha sido ensayada en las osteomielitis, endocarditis estafilocócicas⁶⁰ y enterocolitis consecutivas al empleo de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, por sus evidentes efectos secundarios y la inseguridad de que el germen sea sensible o resistente al antibiótico, la novobiocina no puede compararse en términos de igualdad a otros antibióticos de eficacia reconocida (BREESE y colaboradores⁶). En todo caso, antes de iniciar el tratamien-

to se recomienda verificar una prueba de sensibilidad "in vitro" a la novobiocina, con el germen aislado del enfermo, a fin de asegurar la respuesta terapéutica y deducir la dosificación aconsejable.

Dosificación.—Tratándose de un germen sensible al antibiótico, WRIGHT estima que las dosis de 0,5 gramos dos veces al día son suficientes para obtener resultados satisfactorios¹¹⁵. En la figura 9 se señalan los niveles hemáticos alcanzados con esta dosis y con una dosis doble. Esta última, de 1 gramo cada doce horas, es la más aconsejable para obtener una rápida respuesta. La novobiocina se administra en forma de cápsulas, conteniendo cada una 250 miligramos de novobiocina, de las que pueden tomarse dos cada seis horas, haciendo una dosis total de 2 gramos en las veinticuatro horas. La vía parenteral, intramuscular o intravenosa está justificada cuando la ingestión del medicamento no es posible. Se utilizan soluciones del antibiótico en suero Ringer o Darrow, conteniendo 100 miligramos por c. c. La inyección intravenosa se practicará con lentitud (cinco-diez minutos). La intramuscular ocasiona ligero dolor por irritación local. En los niños la dosis es de 15-45 miligramos por kilogramo de peso.

Toxicidad.—La casi totalidad de los autores que han ensayado la novobiocina señalan que este antibiótico determina manifestaciones alérgicas cutáneas, que aparecen en un 8-10 por 100 de los casos, consistiendo fundamentalmente en una erupción maculopapulosa pruriginosa, acompañada en ocasiones de fiebre. Estas reacciones son pasajeras y ceden con la interrupción del tratamiento, pero su evidente frecuencia debe limitar el uso indiscriminado del antibiótico. Las intolerancias por parte del canal gastrointestinal, menos frecuentes, se traducen sobre todo por diarreas. Un posible efecto más trascendente de la novobiocina es su tendencia a producir leucopenia, complicación que tiene lugar en el 1-2 por 100 de los enfermos tratados, y aunque no se ha visto

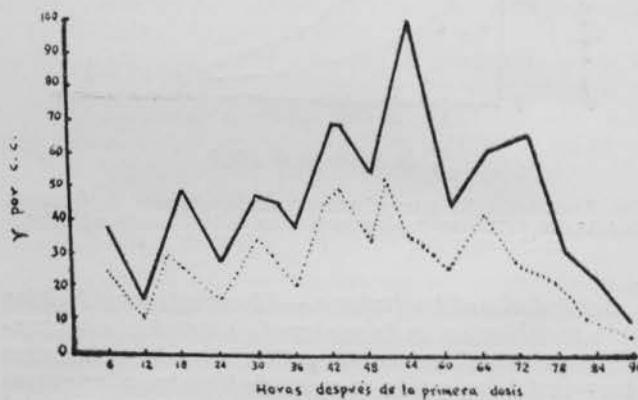


Fig. 9.—Concentraciones séricas medias de novobiocina después de la administración oral de 0,5 y 1 gr. cada doce horas. (Según WRIGHT, WELCH y PUTNAM.)

su progreso hacia una verdadera agranulocitosis, los clínicos deben estar alerta ante esta posibilidad, mediante adecuada vigilancia de la fórmula y recuento sanguíneos (DAVID y BURGNER¹⁵).

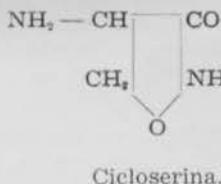
No parece que la novobiocina produzca lesiones tóxicas sobre el riñón o el hígado, aunque los estudios experimentales en perros demostraron cambios degenerativos de estos parénquimas bajo la acción de grandes dosis del antibiótico. Se recomienda, por ello, que la novobiocina se emplee con precaución en los enfermos con insuficiencia hepática. La administración de novobiocina produce una pigmentación

amarilla del suero que interfiere con la determinación de la bilirrubina sérica, pudiendo ser causa de falsas positividades si no se toma en cuenta esta eventualidad.

CICLOSERINA (oxamicina, seromicina)

La cicloserina es un antibiótico débilmente ácido que ha sido aislado del *Streptomyces orchidaceus* por HARNED y colaboradores³⁴ y, al poco tiempo, HARRIS³⁵ publicó su aislamiento e identificación a partir de una cepa del *Streptomyces garyphalus*, bautizando a la nueva sustancia con el nombre de oxamicina.

Propiedades físico-químicas.—La cicloserina es la D-4-amino-3-isoxazolidona, estructura que ha sido confirmada en la obtención sintética del compuesto, efectuada por STAMMER. En su molécula posee funciones ácidas y básicas, por lo que muestra carácter



Cicloserina.

anfótero, y su escaso peso molecular la hace fácilmente difusible. La cicloserina conserva mejor su actividad en medios alcalinos que en los ácidos, pero no se inactiva por la acción del jugo gástrico ni por la de la secreción duodenal.

Actividad antibacteriana.—La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro, activo "in vitro" contra una extensa variedad de gérmenes gram-positivos y gram-negativos, actividad que, sorprendentemente, no aparece en las infecciones experimentales originadas por microorganismos, que son, "in vitro", cicloserin-sensibles. MULINOS⁶⁹ ha insistido sobre el carácter paradójico de este antibiótico, que, ensayado sobre animales de laboratorio, es completamente inactivo en las infecciones experimentales de éstos, con excepción del mono, en tanto que en el hombre su empleo se sigue de excelentes resultados. Y así puede comprobarse cómo la cicloserina resulta relativamente activa "in vitro" contra el bacilo tuberculoso humano, carece de toda acción tuberculostática en la tuberculosis experimental del cobaya y del ratón, y presenta una eficacia indudable en la infección tuberculosa humana. Estas peculiaridades biológicas de cicloserina no han podido ser aún explicadas, especulando los autores sobre el mecanismo de acción del antibiótico.

La acción antibiótica de la cicloserina se desarrolla a las concentraciones de 50-250 gammas por centímetro cúbico para los gérmenes gram-positivos y gram-negativos, según determinaciones de WELCH y colaboradores¹⁰⁷, y de 5-10 gammas por c. c. para el *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo humano). Las variedades bovina y aviar requieren concentraciones algo más elevadas (12,5 y 25 gammas por c. c., respectivamente). Esta acción inhibidora de la cicloserina tiene lugar sobre todas las cepas sensibles o resistentes a la estreptomicina, viomicina, PAS o isoniazida. Otras acciones destacables de este antibiótico son las ejercidas sobre las estreptococas, neumonía, infecciones urinarias, etc., particularmente en asociación con otros antibióticos (penicilina, bacitracina, tetraciclinas), con lo que parece reforzarse sus acciones; pero, en general, la antibiosis sobre gér-

menes distintos al bacilo de Koch es inespecífica y menor que la que caracteriza a otros antibióticos.

En los primeros ensayos con cicloserina no pudo comprobarse el desarrollo de resistencias por parte del germen a la cicloserina, y aunque posteriormente la apariencia de esta resistencia ha sido observada y comprobada, la velocidad con que se alcanza la misma parece evidentemente menor que para la estreptomicina e isoniazida.

Absorción, distribución y eliminación.—Para determinar los niveles hemáticos y urinarios de la nueva droga, WELCH y colaboradores¹⁰⁷ administraron dosis únicas de 250, 500, 750 y 1.000 miligramos de cicloserina por vía oral, ya que el antibiótico se absorbe perfectamente por el intestino. Las concentraciones hemáticas alcanzadas aparecen en la gráfica tomada del autor mencionado (fig. 10). La elimi-

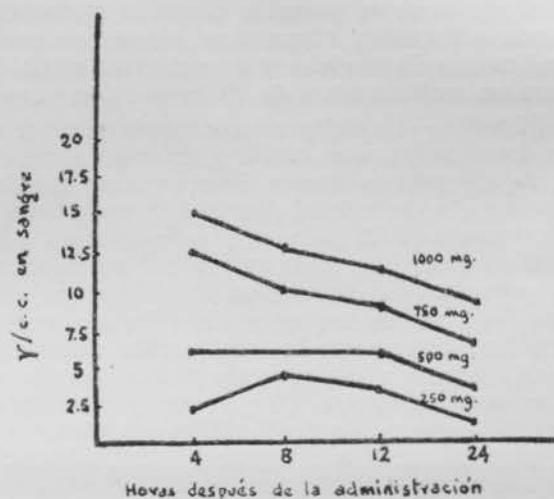


Fig. 10.—Niveles hemáticos de cicloserina. (Según WELCH y colaboradores.)

nación de la cicloserina se efectúa principalmente por vía renal, alcanzando el porcentaje de la dosis total excretada al 31 por 100 para dosis de 500 miligramos. En las heces no se encuentran rastros del antibiótico, y su paso por la vía digestiva no altera en absoluto la flora intestinal. En la bilis y en los líquidos pleural, peritoneal y cefalorraquídeo se encuentran cantidades apreciables de cicloserina, ligeramente inferiores a los niveles hemáticos. En determinados casos se han detectado concentraciones pulmonares de cicloserina superiores a las sanguíneas, como si el antibiótico fuese fijado o concentrado por el tejido pulmonar.

Aplicaciones clínicas.—Los ensayos de EPSTEIN y colaboradores han demostrado la eficacia de la cicloserina como agente tuberculostático. Su utilidad es evidente, sobre todo en la tuberculosis crónica resistente a otros agentes antituberculosos, como la estreptomicina, isoniazida y PAS, cubriendo así la necesidad de un agente antimicrobiano en aquellos pacientes que han dejado de responder a drogas más potentes (RESCIGNO⁸¹).

La cicloserina no debe ser utilizada como quimioterapia inicial de la tuberculosis: los casos incipientes y vírgenes de tratamientos serán tributarios de las drogas clásicas, más activas y menos tóxicas, y sólo cuando se desarrollen resistencias a estos agentes podrán obtenerse beneficios con el uso prudente de la cicloserina. EPSTEIN y colaboradores, uno de los autores con mayor experiencia en el empleo de la cicloserina, comprueban el descenso de la fiebre, la reducción de la tos y de la expectoración, la desapa-

rición del bacilo en el esputo y las evidentes mejorías radiológicas bajo los efectos del tratamiento cicloserínico. Algunos autores aconsejan el uso simultáneo de la estreptomicina o la isoniazida para lograr una mayor eficacia terapéutica.

Por lo que respecta al empleo de la cicloserina en otras infecciones, los ensayos efectuados han producido resultados más precarios. Las infecciones urinarias han sido uno de los campos donde más se ha probado la eficacia del antibiótico (HERROLD³⁸); pero, como para otras indicaciones, su empleo queda reservado para los casos de resistencias bacterianas o sensibilidad del paciente a otros agentes antimicrobianos. PESTEL⁷⁵ menciona algunas reacciones favorables en enfermos leprosos tratados con cicloserina, y LILLIK y colaboradores⁵¹ comprueban la eficacia de la cicloserina en el tratamiento del herpes. Resulta, en cambio, totalmente ineficaz en la linfogranulomatosis venérea y en la uretritis gonocócica (MARMELL y PRIGOT). Algunos autores recomiendan la combinación de la cicloserina con otros antibióticos para un mejor control de diversas infecciones.

Dosificación.—La cicloserina se administra por vía oral a dosis de 1 gramo al día y, en casos excepcionales, de 1,5 gramos diarios, límite que no conviene sobrepasar. La dosis total diaria debe repartirse en varias tomas de 0,25 gramos, y se comenzará siempre tanteando la tolerancia individual con dosis iniciales pequeñas. La asociación de cicloserina y estreptomicina no ha representado ninguna ventaja terapéutica; únicamente la combinación cicloserina-isoniazida supone algún adelanto, si bien las diferencias no son llamativas (WOLINSKY y colaboradores¹¹³). El esquema de dosificación que parece adecuado en tales casos es el siguiente: 250 miligramos de cicloserina y 150 miligramos de isoniazida cada doce horas. Merced a esta asociación es posible reducir la dosis de cicloserina y disminuir así los efectos tóxicos del antibiótico.

Toxicidad.—Los síntomas y signos tóxicos observados con el empleo de la cicloserina se manifiestan casi exclusivamente por parte del sistema nervioso central, apareciendo sobre todo con las dosis elevadas y la prolongación de la terapéutica. En el hombre, las dosis diarias de 1 gramo se toleran bien, pero en los tratamientos prolongados conviene seguir el curso clínico y vigilar el examen electroencefalográfico, ya que los trastornos más graves suelen precederse de síntomas psicomotores, tales como cefalea, insomnio, vértigos, exaltación de reflejos y manifestaciones epileptiformes. En los casos más graves aparecen temblores, letargia, accidentes de petit mal (RAVINA y PESTEL⁸⁰) y alteraciones de la personalidad, desarrollándose psicosis de forma depresiva o con síntomas de exaltación. Estos accidentes parecen estar relacionados con la salud psíquica previa del individuo, por lo que deberá proscribirse su empleo en pacientes con enfermedades mentales o antecedentes epilépticos, y con la dosis diaria de la droga: Si ésta no excede de 0,50 gramos al día y los niveles hemáticos del antibiótico no pasan de 25-30 gammas por c. c., los efectos secundarios no se presentan. En todo caso, las dosis diarias de 1 gramo deberán repartirse en cuatro tomas de 0,25 gramos cada una, y no en dos tomas de 0,50 gramos (STOREY y colaboradores⁹⁷). El signo premonitor más típico de la intoxicación es la somnolencia o letargia, cuya aparición debe inducirnos a la interrupción del tratamiento.

Al comenzar el tratamiento con cicloserina se producen reacciones pasajeras, consistentes en cefalea, astenia y elevación térmica, que pueden prolongarse

por espacio de una o dos semanas, y se interpretan como una reacción de Herxheimer (SCALFI y colaboradores⁸⁵). Por último, la cicloserina deberá emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal, por el peligro de retención de la droga.

VIOMICINA

La viomicina es un antibiótico tuberculostático producido por cepas del *Streptomyces vinaceus*, *S. florideae*, actinomicetos que, simultáneamente, producen otras sustancias antibióticas denominadas "vinactinas".

Propiedades físico-químicas.—La viomicina es una base fuerte, de fórmula empírica $C_{18} H_{31-33} N_9 O_8$, y aún no ha sido obtenida en forma libre, pero se han cristalizado varias de sus sales, como el sulfato y el clorhidrato. Se conocen algunos grupos químicos de su molécula, que le aproximan un poco a la estreptomicina (HASSELL y colaboradores³⁶). Es soluble en agua y prácticamente insoluble en los disolventes orgánicos. Los ácidos débiles no le atacan, pero la hidrólisis con ácidos fuertes inactiva completamente el antibiótico.

Actividad antibacteriana.—La viomicina es un agente exclusivamente activo contra las cepas estreptomicin-sensibles y estreptomicin-resistentes del bacilo de Koch. Su espectro es, por tanto, muy limitado y específico, siendo totalmente ineficaz frente a los gérmenes no acidoresistentes. Por tanto, el interés de este antibiótico se centra en la acción inhibidora ejercida sobre el bacilo tuberculoso, demostrada en la capacidad del antibiótico para proteger al ratón de las infecciones experimentales por el bacilo de Koch. En ocasiones, la viomicina presenta resistencia cruzada con la estreptomicina, neomicina y polimixinas.

Absorción, distribución y eliminación.—La viomicina no se absorbe por vía digestiva. Administrada por vía intramuscular, la mayor concentración sérica se obtiene entre la media hora y las dos horas después de la inyección, alcanzando valores entre 82 y 125 gammas por c. c. (WERNER y colaboradores¹⁰⁸), persistiendo niveles útiles por espacio de seis-ocho horas. A las veinticuatro horas de la inyección no se encuentran en el suero niveles detectables del antibiótico. Un 10 por 100 de la dosis inyectada puede recuperarse en el líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico y exudado pleural.

La excreción urinaria comienza a la hora y alcanza su acmé entre las dos y cuatro horas, recuperándose en la misma hasta el 65 por 100 del antibiótico inyectado dentro de las veinticuatro horas siguientes a su administración parenteral.

De los estudios de WERNER y otros (figs. 11 y 12) sobre absorción y eliminación, se deduce que la viomicina se comporta de manera muy semejante a la estreptomicina en su paso a través del organismo y que con dosis de 2-3 gramos dos veces por semana se obtienen niveles hemáticos muy superiores a los necesarios para inhibir "in vitro" las cepas del bacilo de Koch aislado de enfermos con procesos tuberculosos activos.

Aplicaciones clínicas.—Con las dosis mencionadas, TUCKER¹⁰³ ensayó el nuevo antibiótico sobre enfermos que habían sufrido previamente otros tratamientos, y aunque los resultados parecieron en principio muy brillantes, ZAPATERO¹¹⁸ y otros³ obtuvieron escasas respuestas, concluyendo que su eficacia es siempre inferior a la de la estreptomicina o iso-

niazida. Debido además a la evidente toxicidad de la viomicina, el empleo de este agente queda relegado a aquellos casos de francas resistencias a las drogas antituberculosas clásicas, cuya eficacia está ya avalada por la experiencia de muchos años, como la estreptomicina, PAS e isoniazida. En tales casos, y siempre que se use la viomicina, se procurará asociarla a otros tratamientos, particularmente con PAS. No es rara la aparición de resistencias del germe a la viomicina durante el empleo de este antibiótico, motivando con ello la aparición de recaídas en el curso del tratamiento.

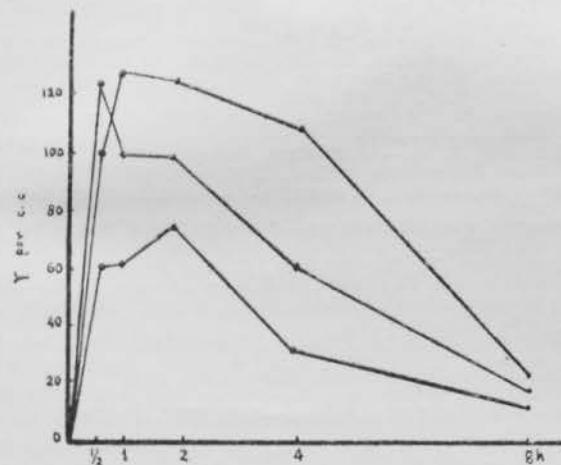


Fig. 11.—Concentraciones séricas de tres enfermos que tomaron viomicina a dosis de 50 mg./kg. de peso. (Según WERNER, ADAMS y DUBOIS.)

Toxicidad.—La toxicidad de la viomicina es, ciertamente, no despreciable. Los efectos secundarios aparecen aproximadamente en la tercera parte de los casos tratados y consisten fundamentalmente en tres órdenes de fenómenos (HOBBY y colaboradores³⁹ y WERNER y colaboradores¹⁰⁹):

1. *Alteraciones renales.*—Albuminuria marcada, disminución de la función renal.
2. *Trastornos electrolíticos.*—Hipocalcemia y tetania, con náuseas, vómitos, fiebre y anemia.
3. *Trastornos del VIII par.*—Hipoacusia, vértigos.

Estas acciones tóxicas pueden evitarse si el antibiótico no se administra a diario, sino tan sólo dos veces por semana. El resto de los días puede llenarse con otras terapéuticas. La tolerancia local del antibiótico parece mejorarse con la adición de procaina al antibiótico y, sobre todo, con el empleo del pantothenato de viomicina, en lugar del sulfato, que, sin los efectos secundarios de la procaina, disminuye además los daños sobre el riñón (NAEGELI y colaboradores⁷¹).

FUMAGILLINA (amebacilina)

La fumagillina, aislada del *Aspergillus fumigatus* por HANSON y EBLE²¹ y²³, McCOWEN y colaboradores⁵⁶, es un antibiótico caracterizado, pese a su ausencia de poder bacteriostático sobre otros gérmenes, por inhibir, a muy bajas concentraciones, los cultivos de *Entamoeba histolytica*, mostrando asimismo un indudable poder amebicida en el animal de experimentación.

Propiedades físico-químicas.—La fumagillina es una sustancia cristalina, amarillo claro, que tiene el carácter de un ácido dibásico. Los estudios químicos

sugieren que la fumagillina es el monoéster del ácido deca-tetradioico y de un alcohol de cadena larga, adelantándose para el antibiótico la siguiente fórmula completa:



Actividad antibacteriana.—La fumagillina posee escasa actividad antibacteriana y antifúngica, y carece de acción contra los virus. La acción amebicida de este antibiótico se efectúa a concentraciones de 0,1-0,2 gammas por c. c., tanto sobre las formas vegetativas como sobre los quistes, y de ello se deduce que su actividad "in vitro" es superior a la de todos los agentes ensayados frente a la *Entamoeba histolytica* (HRENOFF y NAKAMURA⁴⁰). Estos autores han obtenido resultados muy satisfactorios con la fumagillina en el tratamiento de la amebiasis experimental del mono. MCHARDY⁵⁷ publica hasta un 96 por 100 de curaciones, y en España, DE LA PORTILLA¹⁶ encumbra la eficacia de este antibiótico, insistiendo en su acción sobre los portadores sanos, todos los cuales quedan libres de quistes después del tratamiento con fumagillina. Por su parte, KILLOUGH y MAGILL⁴⁷, comparando las acciones de la fumagillina y de la oxitetraciclina en la amebiasis, concluyen que ambos antibióticos son equiparables en el tratamiento de esta enfermedad, si bien ninguna de estas dos drogas ha resuelto totalmente el problema de las recidivas y se muestran ineficaces en el absceso amebiano. Los resultados más sobresalientes se obtienen combinando la fumagillina con otros agentes antiamebianos: eritromicina, tetraciclina, etc. (SHAFEI⁸⁸). La fumagillina no es aconsejable para el uso terapéutico rutinario de la amebiasis, quedando más bien reservada para los casos de amebiasis intestinal crónica resistente a otros agentes amebicidas.

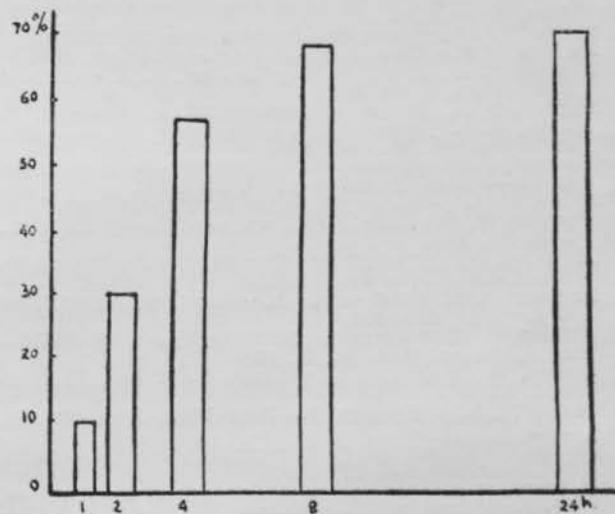


Fig. 12.—Excreción urinaria en tanto por ciento de la dosis administrada a cinco individuos de viomicina (por término medio). (Según WERNER, ADAMS y DUBOIS.)

Dosificación y toxicidad.—La dosis óptima de fumagillina es de 50 miligramos al día durante diez-dos días. Las dosis mayores originan síntomas secundarios, mientras que las menores son causa de recidivas. Los efectos tóxicos consisten en mareos, anorexia, diarrea y una dermatitis exfoliativa benigna que se desarrolla aproximadamente en la cuarta parte de los enfermos. Todos estos síntomas suelen ceder con la interrupción del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRICH, E. y colaboradores.—Med. Klin., 51, 469, 1956.
2. ANDERSON, R. C.; LEE, C. C.; WORTH, H. M., y CHEN, K. K.—Antibiotics Annual, 1955, N. Y. Medical Encyclopedia, 1956, pág. 540.
3. BARIETY, M. y POULET, J.—Rev. Tub., 21, 7, 1957.
4. BEHRENS, O. K.; CORSE, J.; EDWARDS, J. P.; GARRISON, L.; JONES, R. G.; SOPER, Q. F.; van ABELE, R. F., y WITHEHEAD, C. W.—Jour. Biol. Chem., 175, 793, 1948.
5. BICKEL, G.; ROUX, J. L.; POSTERNAK, Y.; HATAM, K.; REINTCHNICK, P.—Schweiz. med. Wschr., 50, 1.418, 1956.
6. BREESE, E. B.; DISNEY, F. A., y TALPEY, W. B.—Antib. Med. Clin. Ther., 4-6, 347, 1957.
7. BROWN, E. L. y HAZEN, R.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76, 93, 1951.
8. BUCKINGER, R. H.; HOOKINGS, C. E.; GARSON, W.—Antib. Med., 1-2, 100, 1955.
9. BUSINCO, L.—Presse Med., 63-81, 1.687, 1955.
10. CARTER, C. H. y MALEY, M. C.—Antibiotics Annual, 1955-1957, N. Y. Medical Encyclopedia, 1957, pág. 51.
11. COLQUHOUN, J.; SCORER, E. C.; SANDLER, G. y WILSON, G. M.—Brit. Med. Jour., 5.033, 1.451, 1957.
12. CORNBLEET, T. y FIRESTEIN, B. Z.—Antib. Med. Clin. Ther., 4, 598, 1957.
13. CROZAT, P. y LACOSTE, G.—Presse Med., 63-81, 1.681, 1955.
14. DARBON, A. y CROSNIER, R.—Presse Med., 63-33, 681, 1955.
15. DAVID, N. A. y BURGNER, P. R.—Antib. Med., 2-4, 219, 1956.
16. DE LA PORTILLA, R. H.—Gastroenterology, 27, 93, 1954.
17. DEDING, N. A. y FRISK, A. R.—Antibiotics Annual, 1955-1956, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 529.
18. DROUHET, E.—Ann. Inst. Pasteur, 88, 1955.
19. DROUHET, E.—Presse Med., 63-30, 620, 1955.
20. DROUHET, E.; SCHWARZ, J., y BINGHAM, E.—Antib. & Chemother., 6-1, 23, 1956.
21. EBLE, T. E. y HANSON, F. R.—Antib. & Chemother., 1, 54, 1951.
22. ENGLISH, A.; McBRIDE, T.; van HALSEM, G., y CARLOZZI, M.—Antibiot. & Chemother., 6, 511, 1957.
23. EPSTEIN, I. G.; NAIR, K. G. S., y BOYD, L. J.—Antib. Med., 1-2, 80, 1955.
24. FINLAND, M.; PURCELL, E. M.; WRIGHT, S. S., y LOVE, B. D.—New Engl. J. Med., 249, 310, 1953.
25. GARDOCKI, J. F.; P'AN, S. Y.; RAPUCCI, L.; FANELLI, G. M., y TIMMES, E. K.—Antib. & Chemother., 3, 55, 1953.
26. GARROD, L. P.—Brit. Med. Jour., 5.036, 57, 1957.
27. GILBERT, R. y THOMMEN, E.—Presse Med., 63-81, 1.685, 1955.
28. GILSANZ, V.; PALACIOS, J. M.; SEGOVIA, J. M.; SÁNCHEZ CREUS, P., y ELVIRO, T.—Rev. Clín. Esp., 67-1, 1957.
29. GIOVANNINI, M.—Wien. Med. Wschr., 104, 910, 1954.
30. GIROUD, P.—Bull. Soc. Path. Exot., 47-5, 1954.
31. GLASSMAN, J. M.; BECKFIELD, W. J.; GORE, E. M.; DERVINIS, A.; TISLOW, R., y SELFTER, J.—III Symp. Antib. Washington, 1955.
32. HAGEN, H.; SCHEFFLER, H.—Medizinische, 57, 477, 1957.
33. HANSON, F. R. y EBLE, T. E.—J. Bacteriol., 58, 527, 1949.
34. HARND, R. L.; HIDY, P. H. y LA BAW, E. K.—Antib. & Chemother., 5, 204, 1955.
35. HARRIS, D. A.; RUGER, M.; REAGAN, M. A.; WOLF, F. J.; PECK, R. L.; WALLICK, H., y WOODRUFF, H. B.—Antib. & Chemother., 5-4, 183, 1955.
36. HASKELL, T. H.; FUSARI, S. A.; FROHART, R. P. y BARTZ, Q. R.—J. Am. Chem. Soc., 74, 599, 1952.
37. HAZEN, E. L. y BROWN, R.—Science, 112, 423, 1950.
38. HERROLD, R. D.; BOAD, A. V., y KAMP, M.—Antib. Med., 1-12, 665, 1955.
39. HOBBY, G. L.; LENERT, T. F.; DONIKIAN, M., y PIKULA, D.—Amer. Rev. Tub., 63, 17, 1951.
40. HRENOFF, A. K. y NAKAMURA, M.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 77, 162, 1951.
41. HUDSON, D. G.; YOSHIKARA, G. M., y KIRBY, W. N. M.—Arch. Intern. Med., 97, 57, 1956.
42. JANBON, M.; BERTRAND, L., y CARLI, G.—Presse Med., 63-81, 1.682, 1955.
43. JONES, W. E. y FINLAND, M.—New Engl. Jour., 253, 754, 1955.
44. KAISER, J.; MAZZARINO, C.; BAJECK, E., y P'AN, S.—Antib. & Chemother., 7-5, 255, 1957.
45. KAZENKO, A.; SORENSEN, O. J. Jr.; WOLF, L. M.; DILL, W. A.; GALBRAITH, M., y GLAZKO, A. J.—Antib. & Chemother., 7-8, 410, 1957.
46. KEISER, S. y HEKLIN.—Deuts. Med. Wchschr., 51, 2.074, 1956.
47. KILLOUGH, J. H. y MAGILL, G. B.—Am. J. Trop. Med., 3, 999, 1954.
48. LA CAILLE, R. A. y PRIGOT, A.—IV Symp. Antib. Washington, 1956.
49. LAMB, R. y MCLEAN, E. S.—Brit. Med. Jour., 5.038, 191, 1957.
50. LEVITT, R. y HUBLE, R.—New Engl. Jour., 257, 180, 1957.
51. LILLIK, L.; STRANG, R.; BOTB, L. J.; SCHWIMMER, M. y MOULINOS, M. G.—III Symp. Antib. Washington, 1955.
52. LIMSON, B. M. y ROMANSKY, M. J.—Antib. Med., 2-4, 277, 1956.
53. LIN, F. K. y CORIELL, L. L.—Antib. Med., 2, 268, 1956.
54. LINDEN, H.; FINEGOLD, J. M., y HEWITT, W. L.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 477.
55. LUBASH, G.; van der MEULEN, J.; BERNSTEN, C. Jr., y TOMPSETT, R.—Antib. Med., 2-4, 230, 1956.
56. McCOWEN, M. C.; CALLENDER, M. E., y LAWLIS, J. F. Jr.—Science, 113, 202, 1951.
57. MC HARDY, G.; BECHTOLD, J. E.; WELCH, G. E., y BROWNE, D. C.—South, M. J., 43, 308, 1953.
58. MARMELL, M. y PRIGOT, A.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 521.
59. MARMELL, M. y PRIGOT, A.—Antib. Med. Clin. Ther., 3, 263, 1956.
60. MARTIN, R.; CHABBERT, Y., y SUREAU, B.—Presse Med., 64, 1.597, 1956.
61. MARTIN, R.; CHABBERT, Y.; SUREAU, B., y CAYLA, E.—Presse Med., 64-73, 1.655, 1956.
62. MARTIN, W. J.; HEILMAN, F. R.; NICHOLS, D. R.; WELLMAN, W. E., y GERACI, J. E.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 30, 540, 1955.
63. MARTIN, W. J.; HEILMAN, F. R.; NICHOLS, D. R.; WELLMAN, W. E., y GERACI, J. E.—Antib. Med., 2, 258, 1956.
64. MARTIN, W. J.; NICHOLS, D. R. y HEILMAN, F. R.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 30-19, 467, 1955.
65. MARTIN, W. J.; NICHOLS, D. R., y HEILMAN, F. R.—Jour. Am. Med. Ass., 160, 928, 1956.
66. MARTIN, R.; SUREAU, B.; CHABBERT, Y.; VERON, M.; MARTIN, L., y CAYLA, E.—Presse Med., 63-78, 1.615, 1955.
67. MULBERG, M. B.; SCHWARZ, R. D., y SILVERSTEIN, J. N.—Antib. Med., 2, 286, 1956.
68. MORTON, R. F.; PRIGOT, A., y MAYNARD, A. de L.—Antib. Med., 2, 282, 1956.
69. MULINOS, M. G.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 131.
70. MULLINS, J. F. y WILSON, C. J.—Antib. Med., 2-4, 201, 1956.
71. NAEGELI y colaboradores.—Schweiz. med. Wchschr., 87, 873, 1957.
72. NEWCOWER, V. D.; WRIGHT, E. T.; STREIMBERG, T. A.; GRAHAM, J. H.; WIER, R. H., y EGGER, R. O.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 831.
73. NICHOLS, D. R. y FINLAND, M.—Antib. Med., 2-4, 241, 1956.
74. OLMER, J.—Presse Med., 63-81, 1.683, 1955.
75. PESTEL, M. y CHAMON, L.—Presse Med., 65, 1.791, 1957.
76. PINNERT-SÍNDICO, S. Mme.—Ann. Inst. Pasteur, 87, 102, 1954.
77. PIOTNICK, H. y CERRI, S.—Jour. Amer. Med. Ass., 165, 346, 1956.
78. QUIN, E. L.; COLVILLE, J. M.; COX, F. Jr., y TRUANT, J.—Jour. Amer. Med. Ass., 160, 931, 1956.
79. RAVINA, A. y PESTEL, M.—Presse Med., 63-81, 1.686, 1956.
80. RAVINA, A. y PESTEL, M.—Presse Med., 64-53, 1.241, 1956.
81. RESCIGNO, B.—Arch. Tisiol., 12, 18, 1957.
82. ROBINSON, H. J.; MORGAN, C.; RICHARDS, D. W.; FROST, B. M., y ALPERT, E.—Antib. Med., 1-6, 351, 1955.
83. ROBINSON, R. C. V.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 851.
84. RUTENBURG, A. M.; SAPHIRO, P. y SCHWEIMBURG, F.—New Engl. Jour., 255, 325, 1956.
85. SCALFI, G. F. y colaboradores.—Giorn. tal. Tub., 11, 25, 1957.
86. SCHMIDT, H.; LOOSEN, H., y HEINEN, W.—Deuts. Med. Wchschr., 80-4, 140, 1955.
87. SENECA, H. y BERGEDAHL.—Amer. Jour. Med. Sci., 16-20, 1954.
88. SHAFER, A. Z.—Antib. Med., 1-6, 339, 1955.
89. SHUBIN, H.—Antib. Med. Clin. Ther., 4, 173, 1957.
90. SMITH, C. G.; DIETZ, A.; SOKOLSKY, W. T.; SAVAGE, G. M.—Antib. & Chemother., 6-2, 135, 1956.
91. SOBIN, B. A.; ENGLISH, A. R.; CELMER, W. D.—Antibiotics Annual, 1954-55, N. Y. Medical Encyclopedia Inc., 1955, pág. 827.
92. SORERSON, O. J.; FISKEN, R. A.; REUTNER, T. F.; WESTON, K., y WESTON, J. K.—Antib. Med., 7-8, 419, 1957.
93. SOULAGE, J.; CHARMOT, G., y DELAHOUSSE, J.—Presse Med., 64-6, 103, 1956.
94. SPAULDING, E. H.; RAO, N. V.; TYSON, R. R.; ZUBRZYCKY, L., y HARRIS, M. J.—III Symp. Antib. Washington, 1955.
95. SPITZER, K. H.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 549.
96. STEWART, G. T.—Brit. Med. Jour., 4.968, 658, 1956.
97. STOREY AND ROSS, P. B. y MCLEAN, R. L.—Amer. Rev. Tub., 3, 514, 1957.
98. TIER, J. B.—Antib. & Chemother., 2, 441, 1952.
99. TANNER, F. W. Jr.; ENGLISH, A. R.; LEES, T. M., y ROU-
100. TARGET, J. E.; OURAS, M., y STERNBERG, T. H.—Mycologia, 45, 627, 1953.
101. TRAFTON, H. M. y LIND, H. E.—Antib. & Chemother., 4-1, 43, 1954.
102. TRAFTON, H. M. y LIND, H. E.—Antib. Med. Clin. Ther., 4, 703, 1957.
103. TUCKER, W. B.—Amer. Rev. Tub., 70, 12, 1954.
104. WALLICK, H.; HARRIS, D. A.; REAGAN, M. A.; RUGER, M., y WOODRUFF, H. B.—Antibiotics Annual, 1955-56, pág. 909.
105. WELCH, H.—Antib. Med., 2-2, 79, 1956.
106. WELCH, H.—Antib. Med., 2, 11, 1956.
107. WELCH, H.; PUTNAM, L. E.; RANDALL, W. A.—Antib. Med., 1-2, 72, 1955.
108. WERNER, C. A. y colaboradores.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., feb., 1951.
109. WERNER, C. A.; TOMPSETT, R.; MUSCHENHEIM, C., y McDermott, W.—Amer. Rev. Tub., 63, 49, 1951.
110. WHITE, A. C.; COUCH, R. A.; FOSTER, F.; CALLOWAY, J.; HUNTER, W., y KNIGHT, V.—Antibiotics Annual, 1955-56, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 490.
111. WILLCOX, R. R.—Antib. Med. Clin. Ther., 4-6, 343, 1957.

112. WINTON, S. S. y CHERROW, E.—Antibiotics Annual, 1956-57, N. Y. Medical Encyclopedia, Inc., 1957, pág. 55.
113. WOLINSKY, E. y STEENKEN, W. Jr.—Amer. Rev., 75, 510, 1957.
114. WRIGHT, E. T.; GRAHAM, J. H.; NEWCOWER, V. D. y STERNBERG, T. H.—Jour. Amer. Med. Ass., 92, 163, 1957.
115. WRIGHT, W. W.; KIRSHBAUM, A.; ARRET, B.; PUTNAM, L. E., y WELCH, H.—Antib. Med., 1-9, 490, 1955.
116. WRIGHT, W. W.; PUENAN, L. E., y WELCH, H.—Antib. Med., 2-5, 311, 1956.
117. YEGIAN, D. y BUDD, V.—Amer. Rev. Tub., 72-6, 272, 1957.
118. ZAPATERO, J. y colaboradores.—Rev. Esp. Tub., En., 1955.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Sulfacetamida sódica en la seborrea capitis y dermatitis seborreica.—GOULD (*M. Ann. Distr. Columbia*, 26, 529, 1957) ha utilizado el tratamiento tópico con una solución de sulfacetamida sódica al 10 por 100 en el tratamiento de 201 enfermos con seborrea capitis, 74 con dermatitis seborreica, 59 con ambos procesos, 167 con infecciones bacterianas de la piel, 15 enfermos con seborrea, pioderma y dermatosis, 3 con psoriasis y 1 con intertrigo. En estos 520 enfermos la sulfacetamida sódica demostró ser altamente eficaz, siendo sobresaliente su acción antipruriginosa. No se produjeron reacciones de sensibilidad, y sólo en 3 enfermos se produjo irritación. La enfermedad recidivó después de la terapéutica en el 10 por 100 de los enfermos. Como consecuencia de su experiencia, el autor aconseja el tratamiento con sulfacetamida sódica al 10 por 100 en los enfermos con seborrea capitis, dermatitis seborreica e infecciones bacterianas de la piel.

Gelatina en las uñas quebradizas.—ROSENBERG y colaboradores (*A. M. A. Arch. Dermat.*, 76, 330, 1957) han tratado 50 enfermos con uñas quebradizas mediante la ingestión de 7 gramos diarios de gelatina. En 43 de los 50 enfermos que tomaron la gelatina durante tres meses se vió evidente mejoría en la estructura de sus uñas. En 8 enfermos con fragilidad de repetición se observó una buena respuesta. También la gelatina mejoró las uñas psoriáticas en 5 de 12 enfermos. En cambio, la gelatina no fué de valor apreciable en la onicomicosis y otros procesos patológicos de las uñas.

Presidal en el tratamiento de la hipertensión.—El presidal o pentacyinium bis-metilsulfato es un bloqueante ganglionar perteneciente a un grupo en el que se ve una disociación aparente entre la actividad hipotensora y la capacidad para producir alteracio-

ne oculares y trastornos gastrointestinales. MCKENDRICH y JONES (*Lancet*, 1, 341, 1958) han administrado esta droga parenteralmente o por vía oral a 30 hipertensos durante períodos superiores a dieciocho meses. En 24 de estos 34 enfermos se obtuvo un control adecuado de la presión arterial. Han visto también que la administración de 0,25 miligramos de reserpina al día aumentó el efecto hipotensor en 10-20 mm. Hg. Los efectos colaterales son similares a los de otros bloqueantes ganglionares, pero se produce un estreñimiento mucho menos intenso.

ACTH y esteroides suprarrenales en la meningitis neumocócica.—El fracaso que acompaña numerosas veces al tratamiento con antibióticos de la meningitis neumocócica en adultos ha movido a RIBBLE y BRAUDE (*Am. J. Med.*, 24, 68, 1958) a tratar simultáneamente estos enfermos con ACTH o esteroides suprarrenales y penicilina. De los 12 casos tratados sólo hubo una muerte. Consideran que la ACTH y los corticoesteroides suprimen la inflamación y la hipersensibilidad a los neumococos. No han apreciado efectos adversos por la administración de ACTH.

Tratamiento de la tirotoxicosis e hipertiroidismo con perclorato potásico y reserpina.—TRUTSCHEL (*Münch. Med. Wschr.*, 99, 1.337, 1957) refiere los resultados favorables obtenidos con anthyrin (una combinación por cápsula de 200 miligramos de perclorato potásico y 250 microgramos de reserpina) en 60 enfermos con hipertiroidismo de diversos grados de intensidad. El compuesto tiene un efecto sedante general y central, y reduce los procesos metabólicos. Las observaciones durante un período de dieciocho meses han demostrado que este compuesto carece de los efectos alergotóxicos que tan frecuentemente se presentan con los derivados de la tiourea.