

TERRAMICINA

(Oxitetraciclina)

MERLE M. MUSSELMAN

59

No
11111

— —

MONOGRAFÍAS SOBRE ANTIBIÓTICOS | NUM. 6

Bajo la dirección de los
Dres. Henry Welch y Félix Martí Ibáñez

MONOGRAFÍAS SOBRE
ANTIBIÓTICOS

Bajo la dirección de los
DRES. HENRY WELCH Y FELIX MARTI IBAÑEZ

DISPONIBLES

Erythromycin. *Por el Dr. Wallace E. Herrell*
 Assay Methods of Antibiotics: A Laboratory Manual.
Por los Dres. Donald C. Grove y William A. Randall
 Tetracycline. *Por el Dr. Harry F. Dowling*
 Antibiotics in Nutrition. *Por el Dr. Thomas H. Jukes*
 Polymyxin, Neomycin, Bacitracin. *Por el Dr. Ernest Jawetz*
 Terramycin (Oxytetracycline). *Por el Dr. Merle M. Musselman*

EN PREPARACION

Aureomycin (Chlortetracycline). *Por el Dr. Mark H. Lepper*
 Chloromycetin (Chloramphenicol). *Por los Dres. Theodore E. Woodward
 y Charles Wisseman*
 Antibiotics in Agriculture. *Por el Dr. Herbert G. Luther*
 Antibiotics in Veterinary Medicine. *Por el Dr. Raymond C. Klussendorf*
 Antibiotics in Pediatrics. *Por el Dr. Sidney Ross*
 Penicillin. *Por el Dr. Lawrence Putnam*
 Modern Chemotherapy of Tuberculosis. *Por el Dr. William B. Tucker*
 Streptomycin and Dihydrostreptomycin. *Por el Dr. Louis Weinstein*
 Microbial Resistance. *Por el Dr. Maxwell Finland*

TERRAMICINA
 (Oxitetraciclina)

DR. MERLE M. MUSSELMAN

Profesor de Cirugía
 College of Medicine de la Universidad de Nebraska
 Omaha, Nebraska. EE. UU. de N. A.

Con la colaboración de los

Dres. H. L. DAVIS y H. W. McFADDEN, hijo.

Prólogo de los Dres. Henry Welch y Félix Martí Ibañez

Publicado por

MEDICAL ENCYCLOPEDIA, INC., NUEVA YORK, N. Y., EE. UU. DE N. A.

MEDICAL ENCYCLOPEDIA, INC.
 30 EAST 60TH STREET, NUEVA YORK, N. Y., EE. UU. DE N. A.

PROLOGO por los Dres. Henry Welch y Félix Martí Ibáñez	9
PREFACIO	11
<i>Capítulo I / HISTORIA, PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS</i>	13
Historia	14
Propiedades físicas y químicas	15
<i>Capítulo II / ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA</i>	18
Modo de acción	21
Resistencia bacteriana	23
Combinación de antibióticos	24
<i>Capítulo III / FARMACOLOGIA</i>	26
Absorción y distribución	26
Métodos de ensayo	29
Toxicidad	30
<i>Capítulo IV / PRINCIPIOS DE LA TERAPIA CON OXITETRACICLINA</i>	33
Posología y administración	36
<i>Capítulo V / INFECCIONES DE LA PIEL</i>	39
Foliculitis y sicosis de la barba	39
Impétigo	40
Dermatosis impetiginizadas	40
Paroniquia	41
Eritema polimorfo	41
Acné	42
Molusco contagioso	42
Psoriasis	43
Síndrome de Stevens-Johnson	43
Verrugas	43
Pénfigo	44
Preparados especiales	44

© COPYRIGHT 1956 DE MEDICAL ENCYCLOPEDIA, INC.,
 NUEVA YORK, N.Y., EE. UU. de N. A.

Derechos de propiedad literaria protegidos por la International Copyright Union. Todos los derechos de autor están reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de este libro sin previo consentimiento por escrito del editor. Impreso en los Estados Unidos de Norte América.

Número de la tarjeta del Catálogo de la Biblioteca del Congreso
 (Washington, D.C., EE. UU. de N. A.): 56-9327

<i>Capítulo VI / INFECCIONES GENERALES</i>	45
Infecciones bacterianas	45
Espiroquetosis	49
Rickettsiosis	52
Virosis	55
<i>Capítulo VII / INFECCIONES QUIRURGICAS</i>	59
Profilaxis de la infección	59
Infecciones ya establecidas	61
<i>Capítulo VIII / INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO</i>	67
Meningitis	67
Encefalitis	70
Neurosífilis	70
<i>Capítulo IX / INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO</i>	72
Neumonías bacterianas	73
Neumonía primaria atípica	75
Tos ferina	75
Infecciones broncopulmonares crónicas	76
Asma infecciosa	78
Tuberculosis pulmonar	78
Infecciones agudas del tracto respiratorio superior	79
Infecciones causadas por virus	80
<i>Capítulo X / INFECCIONES DEL CORAZON Y DE LA SANGRE</i>	81
Bacteriemia	81
Endocarditis	84
Pericarditis	86
Shock	86
Fiebre reumática	87
Paludismo	87
<i>Capítulo XI / INFECCIONES DEL APARATO DIGESTIVO</i>	88
Amibiasis	88
Disentería bacilar (Shigelosis)	91
Diarrea infecciosa y gastroenteritis	93
Enterobiasis (Infestación por oxiuros)	95
Infecciones del hígado y de las vías biliares	97
Peritonitis y contaminación peritoneal	98

<i>Capítulo XII / INFECCIONES DEL APARATO GENITOURINARIO</i>	101
Infecciones del tracto urinario	101
Uretritis no específicas	104
Infecciones ginecológicas	105
Enfermedades venéreas	106
<i>Capítulo XIII / INFECCIONES OSEAS Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS</i>	108
<i>Capítulo XIV / INFECCIONES OPTALMICAS, OTICAS, NASALES Y ODONTOLOGICAS</i>	114
Infecciones oftálmicas	114
Conjuntivitis abacterianas	114
Queratitis	115
Tracoma	115
Oftalmía neonatorum	115
Sinusitis, otitis media y mastoiditis	116
Infecciones odontológicas	118
<i>Capítulo XV / TERAPIA ASOCIADA DE ADRENOCORTICOIDES CON OXITETRACICLINA</i>	119
Administración tópica	119
Administración general	121
<i>Capítulo XVI / RESISTENCIA Y REACCIONES A LA OXITETRACICLINA</i>	125
Efectos secundarios	126
BIBLIOGRAFIA	128
INDICE ALFABETICO DE MATERIAS	155

La historia de la lucha del hombre contra la infección se ha concentrado en la búsqueda incesante de una sustancia química dotada de amplio espectro antimicrobiano. La etapa decisiva en la evolución histórica de la terapia clínica de la infección consistió en introducir sustancias de origen microbiano de actividad antibiótica. Estos agentes —los antibióticos— han ensanchado “horizontalmente” los recursos terapéuticos del clínico al ampliar la gama de las enfermedades infecciosas que pueden ser tratadas con éxito, y han ejercido también un efecto “vertical” al aumentar la profundidad de la penetración terapéutica.

El descubrimiento de la Terramicina y su introducción en 1950 en la medicina clínica, coronaron los trabajos del equipo de investigadores de Pfizer. Este acontecimiento científico fue una demostración de los extraordinarios resultados que pueden lograrse mediante la feliz combinación del arte con la ciencia, en el campo de la investigación médica.

La Terramicina representa la meta final de una investigación tan larga como minuciosa, esmeradamente planeada, en la cual el factor azar —que jugó en el descubrimiento de la penicilina un tan importante papel— fue reducido a un mínimo gracias a la magnitud del esfuerzo desplegado para garantizar la exactitud científica. El advenimiento de la Terramicina coincidió con la incorporación definitiva al arsenal lingüístico del término “amplio espectro” que designa el vasto radio de acción de éste y de los otros dos principales antibióticos existentes, enriqueciendo así la semántica de los antibióticos.

Una de las características que primero se destacó en las investigaciones clínicas con Terramicina fue que la extensa amplitud de su espectro antimicrobiano coincidía con una máxima disminución de su toxicidad. Es de interés observar que el conocimiento del índice terapéutico de la Terramicina precedió considerablemente a la clarificación de la arquitectura química de su molécula. El establecimiento de la estructura química de la Terramicina, como oxitetraciclina, fue otra piedra miliar en la ruta histórica de los antibióticos. Una vez que la oxitetraciclina fue definida químicamente, el grupo original de investigadores que la descubrió, y muchos otros a través del mundo, se enfrentaron por primera vez con la oportunidad de efectuar variaciones en la estructura molecular con el propósito de desarrollar nuevos compuestos con que enriquecer el arsenal de antibióticos de amplio espectro antimicrobiano.

La oxitetraciclina, como otros antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, ha ejercido ya un gran impacto en la medicina clínica moderna, porque ha cambiado el cuadro clásico de varias enfermedades infecciosas, ha permitido refinar el diagnóstico clínico haciéndolo etiológicamente más preciso y ha simplificado la terapia antiinfecciosa, tanto para el médico particular como para las instituciones clínicas, lo que es de enorme importancia sociológica.

Los acontecimientos más recientes derivados del estudio y aplicación de la oxitetraciclina, incluyen su empleo experimental y clínico para estimular el crecimiento de animales y seres humanos, para conservar los alimentos y como sustancia de creciente aplicación en agricultura, preparación de alimentos medicinales; así como en medicina veterinaria. De gran importancia es también el uso de la oxitetraciclina con fines profilácticos, especialmente en pediatría y geriatría.

La presentación del vasto panorama de este antibiótico de amplio espectro antimicrobiano era obra difícil y laboriosa y para ella hemos tenido la fortuna de obtener la colaboración de un famoso investigador clínico con notable experiencia en el uso de la oxitetraciclina en medicina clínica y en cirugía. El Dr. Merle M. Musselman, autor de gran número de importantes trabajos sobre la oxitetraciclina, además de haber organizado y dirigido un completísimo simposium sobre este antibiótico, ha escrito esta monografía en la que presenta las numerosas facetas de este medicamento aplicado a la medicina clínica, cirugía y especialidades médicas. Después de relatar el descubrimiento de este antibiótico, el aislamiento de su principio activo, su purificación, estabilización y determinación de su arquitectura atómica como clave química que explica su actividad terapéutica, el Dr. Musselman describe su actividad microbiana, la farmacología y los principios básicos de la terapia con oxitetraciclina. En los capítulos que siguen, el autor expone el empleo de la oxitetraciclina en las infecciones generales, quirúrgicas, cutáneas, de los tejidos blandos, del sistema nervioso y de los aparatos respiratorio, circulatorio, digestivo, genitourinario y óseo, así como en las infecciones oftálmicas, óticas, nasales y odontológicas. Se incluye un estudio adicional sobre el empleo de la terapéutica asociada, oxitetraciclina con esteroides, como asimismo una evaluación de las reacciones a este antibiótico de amplio espectro antimicrobiano.

El autor, con la excelente cooperación de dos distinguidos colaboradores, los Dres. H. L. Davis y H. W. McFadden, hijo, relaciona armoniosamente los informes de casos aislados, con la evidente eficacia terapéutica de la oxitetraciclina demostrada en grandes series de pacientes hospitalizados en los que se obtuvieron resultados de significación estadística.

El investigador de laboratorio, el investigador clínico y, sobre todo, el médico práctico hallarán en esta monografía el trabajo más completo, preciso y práctico publicado hasta la fecha sobre la oxitetraciclina, el antibiótico de amplio espectro antimicrobiano que ha conquistado un puesto de honor en el arsenal terapéutico antiinfeccioso de la medicina moderna.

DR. HENRY WELCH

*Director de la
División de Antibióticos de la
Food and Drug Administration.
Director-jefe de
Antibiotics & Chemotherapy y de
Antibiotic Medicine &
Clinical Therapy*

DR. FELIX MARTI IBAÑEZ

*Director de Antibiotics &
Chemotherapy. Director asociado de
Antibiotic Medicine
& Clinical Therapy.
Director y Profesor
del Departamento de Historia
de la Medicina del
New York Medical College*

La oxitetraciclina es un "elemento polifacético," del equipo antibiótico, eficaz en una gran variedad de enfermedades. Las indicaciones para el uso de la oxitetraciclina y la experiencia clínica adquirida por los médicos con el empleo de este antibiótico de amplio espectro antimicrobiano, constituyen partes destacables del contenido de esta monografía.

Y los interesados en poseer una información básica sobre la oxitetraciclina, incluyendo sus propiedades, actividad antimicrobiana y farmacología, la encontrarán compilada en la primera parte de este trabajo. Las reacciones adversas a la oxitetraciclina son relativamente ligeras y poco frecuentes; no obstante, en un capítulo especial se estudian sus peligros y limitaciones. Los métodos de administración y las consideraciones generales sobre posología, se describen en otro capítulo de la primera parte de este libro.

Se han citado sólo unos pocos de los cientos de trabajos sobre la oxitetraciclina. Hemos seleccionado aquéllos que consideramos representativos y más accesibles a las personas especialmente deseosas de consultarlos. El hecho de que se haya dado preferencia a las fuentes de información en inglés no quiere decir que se reste valor a las numerosas contribuciones hechas por autoridades de todas partes del mundo para el mejor conocimiento de la oxitetraciclina. Todos los capítulos de esta monografía han recibido la benéfica influencia del trabajo de los Dres. H. L. Davis y H. W. McFadden, hijo. El Capítulo I es por completo obra del Dr. Davis, y el Capítulo II del Dr. McFadden.

Aprecio sinceramente la cooperación de las autoridades del Wayne County General Hospital, en donde se comenzó este trabajo. Agradezco a las Sras. Thelma Sitek y Marian Ansart, mis secretarías en el Wayne County General Hospital, y a las Srtas. Julia Chilton y Evelyn Copeland, mis secretarías en el College of Medicine de la Universidad de Nebraska, su valiosa asistencia en la preparación del manuscrito. Agradezco profundamente la experta ayuda que me proporcionó en la recolección y comprobación de referencias, la Sra. Bernice M. Hetzner y su cuerpo de bibliotecarias formado por la Sra. Betty B. Farris y las Srtas. Marie Harvin y C. L. Meckel del College of Medicine. También fue valiosa la colaboración prestada por la Sra. G. Lorber, bibliotecaria médica de los Laboratorios Chas. Pfizer & Co. Vaya, por último, mi gratitud al Dr. Félix Martí Ibañez por su paciente labor de asesoramiento y experta dirección en la preparación del manuscrito.

DR. M. M. MUSSELMAN

El hombre, en su continua lucha contra los elementos aprendió en aquellos lejanos días que se escapan a la historia, como aplacar o dominar un buen número de las fuerzas naturales que actuaban contra él. En los milenios que siguieron, más y más enemigos del hombre lograron ser conquistados. Mas, el microcosmos dentro del cual el hombre literalmente "flotaba" permanecía como un mundo misterioso —a veces asombroso— desconocido para él. Y así, fue incapaz de dominar o de beneficiarse de los microorganismos que existían por todas partes a su alrededor, hasta mediados del siglo XIX en el cual Pasteur reveló los secretos del que llamó "el mundo de los infinitamente pequeños". Aún entonces, el dominio o, más específicamente hablando, la conquista de las enfermedades infecciosas, prosiguió con angustiosa lentitud. Casi transcurrieron 100 años, antes que se produjera algún importante acontecimiento en la lucha contra los gérmenes patógenos. Y cuando se logró la primera gran piedra fundamental —el descubrimiento de la penicilina— el secreto para dominar las enfermedades infecciosas, se halló en aquel mismo mundo de los infinitamente pequeños.

Los pasados 15 años han sido testigos de victorias sin precedentes en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Los trabajos de revisión de Florey y sus colaboradores¹, Waksman², Patelski y Hobby³, y Martí-Ibáñez⁴ refieren los pasos que condujeron a las conquistas actuales y describen los puntos de vista y los métodos utilizados por los equipos de modernos investigadores. Desde el primer día en que las meticulosas observaciones de Fleming permitieron revelar la existencia de un hongo que producía una substancia letal para los microorganismos patógenos, hasta hoy, cientos de miles de muestras de tierra y de otros materiales se han estudiado en una continua búsqueda de agentes más eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. La adquisición más reciente en esta cruzada es el descubrimiento de los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, agentes eficaces contra una más amplia variedad de enemigos patógenos del hombre que cualquier otra substancia conocida. La oxitetraciclina* es uno de los más útiles de estos agentes.

*La marca comercial registrada de Chas. Pfizer & Co. para la oxitetraciclina, es Terramicina.

HISTORIA

Parece probable que las sustancias antimicrobianas hayan sido los principios activos del antiguo emplasto chino de harina de soya y de la "levadura dulce" mencionada en el Papiro de Ebers (1.500 A.C.)⁴. Florey y sus colaboradores ofrecen evidencia documental de numerosos ejemplos de "medicina folklórica" remontándose al hongo *cuxum* de los Mayas que crecía en el maíz tostado y que era usado para tratar úlceras, infecciones intestinales y otras enfermedades. Con el objeto de disponer de un apósito para curar heridas sépticas e infecciones, se dejaba crecer en pan humedecido un buen número de colonias de hongos. Hace un siglo se realizaron experimentos más concluyentes comprendiendo el uso por los exploradores polares, de la levadura común y de las cataplasmas de levadura para curar los furúnculos. Hubo numerosas demostraciones de antagonismos microbianos, tales como la comunicada por Pasteur del bacilo del carbunco inhibido por la "bacteria común".

Ciertas enfermedades bacterianas fueron reconocidas como antagónicas unas de otras, mientras que se ha observado sinergismo entre otras enfermedades mixtas. Incluso, la palabra "antibiosis" fue usada por Vuillemin en 1889 para expresar tales fenómenos. Por ello, el término "antibiótico" fue escogido por Waksman en 1942 para designar cualquier sustancia química que, producida por un microorganismo, tenga la capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias y de otros gérmenes, o bien de destruirlos. Tanto los estudios antiguos como los recientes ponen de relieve la amplia difusión de antagonismos entre las numerosas especies de agentes patógenos y revelan una diversidad de mecanismos para explicar los efectos producidos.

Quince años atrás, estas observaciones aisladas fueron de escaso valor práctico, dejando al hombre a merced de una creciente serie de sustancias químicas como medio de protección contra los microorganismos que continuamente le amenazaban. Las sulfamidas aparecieron luego como una promesa para hacer realidad el sueño de Ehrlich de las "balas mágicas" y, en verdad, alcanzaron grandes victorias en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 y su desarrollo por Chain y sus colaboradores⁵ se inicia el más grande de los períodos de descubrimientos monumentales en el campo de la antibiosis. En 1941, se trató en Londres con penicilina el primer paciente y, en 1944, la mayoría de los críticamente enfermos de infección pudo recibir una cierta cantidad de este nuevo agente, aun cuando las fuerzas militares tenían prioridad en la distribución. La producción de penicilina ha continuado multiplicándose y, en la actualidad, es el antibiótico más ampliamente usado.

Los favorables resultados clínicos obtenidos con la penicilina sirvieron de estímulo para la investigación antibiótica lo que dio por resultado un nuevo reconocimiento a los investigadores organizados en equipo. Estos analizaron cientos de miles de fuentes potenciales de antibióticos en un

esfuerzo para obtener sustancias que pudieran sobrepasar a la penicilina en su valor clínico. De más de 3.000 sustancias, en las que se encontró una significativa actividad antimicrobiana, menos de 20 probaron ser clínicamente prácticas.

Kane y sus colaboradores⁶ describieron los métodos de selección generalmente empleados en el aislamiento comercial de antibióticos. Miles de muestras de tierra de todas partes del mundo proporcionaron gérmenes que formaban colonias en diferentes medios de cultivo. De estas colonias se hicieron luego cultivos puros que se dejaron incubar durante una semana para producir cantidades apreciables de antibióticos. A continuación, se probaron los filtrados, sobre discos de papel, contra agentes patógenos conocidos con el objeto de evidenciar su actividad. En 1949, fue aislado un antibiótico de los cultivos puros de *Streptomyces rimosus* por un grupo de investigadores de Chas. Pfizer & Co. Se encontró que este antibiótico, llamado Terramicina, poseía una notable actividad contra bacterias gramnegativas y grampositivas, espiroquetas, rickettsias y ciertos virus de molécula compleja. Posteriormente, este nuevo antibiótico fue identificado químicamente como oxitetraciclina.

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

La oxitetraciclina puede ser aislada del *S. rimosus* por diferentes métodos⁷. Uno de éstos requiere la extracción con *n*-butanol, la formación de sales ácidas y la separación cromatográfica. La purificación ulterior produce un dihidrato de oxitetraciclina cristalina; punto de fusión, 181° a 182° C.; $[\alpha]_D^{25} + 26,5^\circ$ C. (en alcohol metílico), con una solubilidad en agua de alrededor de 0,5 mg./cm³. a 25° C. Esta base anfótera da lugar a la formación de sales bien definidas, con ácidos o bases. Estas sales alcanzan una solubilidad mínima a 23° C. y a un pH 5, como se demuestra en el Cuadro I.

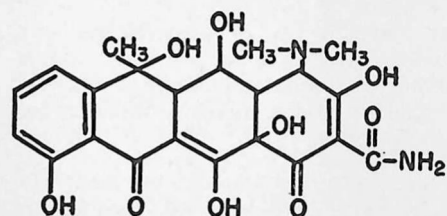
El clorhidrato de oxitetraciclina es una sustancia cristalina, de color

CUADRO I

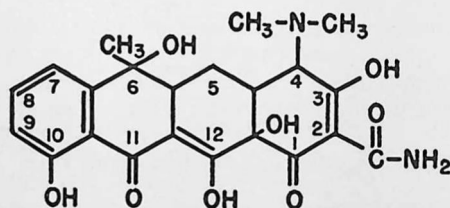
Solubilidad de la oxitetraciclina en solución acuosa a 23° C.

pH	Solubilidad mcg./cm ³ .	pH	Solubilidad mcg./cm ³ .
1,2	31.400	6	700
2	4.600	7	1.100
3	1.400	8	28.000
4	850	9	38.000
5	500		

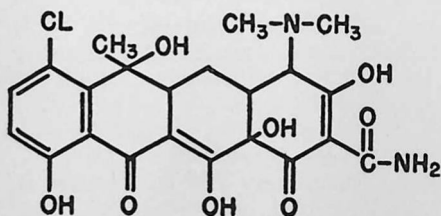
amarillo y de sabor amargo; su punto de fusión es 190 a 194° C.; $[\alpha]_D^{25}$ -196,6° C. (en ácido clorhídrico 0,1 N); pKa' 3,5; 7,6; 9,2. Es fácilmente soluble en agua; sin embargo, las soluciones (pH 2,5) producen la precipitación de la base anfótera. La oxitetraciclina da lugar a la formación de sales disódicas y dipotásicas cristalizadas de color amarillo. La sal sódica cristaliza con el alcohol metílico en forma de dihidrato. El antibiótico forma también sales mixtas muy insolubles con iones metálicos bivalentes, tales como el bario o el magnesio. Los preparados secos de la base anfótera o del clorhidrato, son estables aún almacenados por largo tiempo. El tiempo necesario para que las soluciones ácidas a un pH 2,5 reemplacen la mitad de sus moléculas, es de 12 días; el de las soluciones



OXITETRACICLINA



TETRACICLINA



CLORTETRACICLINA

FIGURA 1

alcalinas a un pH 8,5 es de 33 horas a 37° C. La oxitetraciclina es ligeramente soluble en los solventes orgánicos corrientes, tales como el etanol, metanol, acetona o dioxano; pequeñas cantidades de agua disminuyen su solubilidad. El clorhidrato es bastante soluble en agua y en los solventes orgánicos, mientras que la sal sódica es menos soluble en estos solventes⁸.

La oxitetraciclina es la 4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octa-hidro-3, 5, 6, 10, 12, 12a-hexahidroxi-6-metil-1, 11-dioxi-2-naftaceno-carboxamida. La fórmula estructural, que se muestra en la figura 1 junto con las fórmulas de la tetraciclina y de la clortetraciclina, está representada por la fórmula empírica $C_{22}H_{24}N_2O_8$ (peso molecular 466) que fue desarrollada gracias a los esfuerzos combinados de muchos hombres de ciencia de Chas. Pfizer & Co. y de los laboratorios de la Universidad de Harvard⁹.

El establecimiento de esta estructura química fue el resultado de la aplicación de muchas técnicas: los espectros de absorción infrarrojo y ultravioleta y la degradación ácida y alcalina, pruebas químicas (las reacciones positivas incluyen las realizadas con cloruro férrico y los reactivos de Pauly, Friedel-Crafts, Fehling y Molisch); y muchos procedimientos de síntesis. Los cuatro anillos del núcleo hidronaftaceno y los grupos laterales, son comunes a los tres miembros del grupo de la tetraciclina. La oxitetraciclina tiene el grupo hidroxilo en el átomo de carbón 5; la clortetraciclina tiene un átomo de cloro en el carbón 7; en cambio, la tetraciclina tiene un átomo de hidrógeno en cada una de estas dos posiciones.

La estructura de la oxitetraciclina previamente anotada ha sido fundamentada por numerosas pruebas de degradación y de síntesis. Regna¹⁰ ha comunicado que ninguno de los productos de degradación posee actividad biológica a menos que contengan el sistema de anillos hidroaromáticos de la tetraciclina, que se ha encontrado en la oxitetraciclina. El grupo dimetilamino es un constituyente esencial de otras sustancias farmacéuticas útiles, tales como varios de los anestésicos de uso corriente, analgésicos y muchos antihistamínicos. El grupo carboxamida o amida que contiene el otro átomo de nitrógeno existe también en los aminoácidos asparagina y glutamina que se encuentran en forma natural y son esenciales en el metabolismo de plantas y animales.

Desde su descubrimiento y aislamiento en 1949¹, la oxitetraciclina ha sido empleada con éxito en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades infecciosas en razón de su amplio campo de acción contra bacterias, espiroquetas, rickettsias, virus de molécula compleja, actinomicetos e incluso contra algunos protozoos y metazoos. Cuando el espectro de acción antimicrobiana se determina *in vitro*, es similar al de la clortetraciclina y tetraciclina y guarda considerable semejanza con el del cloramfenicol. Después de ser administrada por vía oral o parenteral, la oxitetraciclina se distribuye ampliamente en el suero sanguíneo, humores orgánicos, tejidos y secreciones, alcanzando concentraciones eficaces.

La oxitetraciclina es principalmente bacteriostática^{2,3}; sin embargo, se puede observar una acción bactericida si la concentración del antibiótico es suficientemente alta². La oxitetraciclina inhibe el crecimiento de una gran variedad de microorganismos patógenos en una concentración de 1 a 8 mcg./cm³. El número de bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas, y de otros microorganismos que se han ensayado y encontrado altamente sensibles a la acción antimicrobiana de la oxitetraciclina, es tan grande (véase cuadro II), que es más sencillo enumerar aquellos gérmenes menos sensibles o cuya sensibilidad a la oxitetraciclina ha disminuido. Los miembros del grupo *coli-aerogenes*, ciertos gérmenes entéricos y algunas cepas de *Micrococcus pyogenes*, a través de los años han experimentado una gradual aunque constante pérdida de su sensibilidad a la oxitetraciclina, así como a otros agentes antibióticos. Se ha observado que estas cepas se encuentran principalmente en enfermos hospitalizados o en el personal, que sirven como portadores.

Se ha comunicado que entre los micrococcos, el *M. pyogenes* var. *aureus* y algunas cepas de *M. pyogenes* var. *albus* son sensibles, *in vitro*, a la oxitetraciclina^{1,2,4,5}. Gocke y sus colaboradores⁶, hallaron que el *M. pyogenes* var. *aureus* presentaba gran sensibilidad a la oxitetraciclina. Pulaski y sus colaboradores⁷, en 1952, encontraron que sólo el 11 por ciento de 228 cepas de micrococcos era resistente a la oxitetraciclina. De 44 cepas penicilinorresistentes un 86 por ciento era sensible a la penicilina.

En un principio se halló que los estreptococos, excepto una que otra cepa de enterococos, eran muy sensibles, *in vitro*, a la oxitetraciclina^{2,4,6,8}. Comunicaciones más recientes⁹⁻¹¹ indican que el *Streptococcus pyogenes* (grupo A) y el *Strep. viridans* han retenido una alta sensibilidad, *in vitro*,

CUADRO II*

Sensibilidad de los diversos microorganismos a la oxitetraciclina

Microorganismo	Radio de actividad	Mayoría de cepas sensibles a (mcg./cm ³ .)
<i>Actinomyces bovis</i>	1 - 5	4
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1 - 3,12	2
<i>Bacillus mycoides</i>		0,078†
<i>Bacillus subtilis</i>	0,156 - 42	0,5
<i>Borrelia recurrentis</i>	1 - 5	3
<i>Brucella bronchiseptica</i>	<0,3 - 1,56	1
<i>Clostridium botulinum</i>		0,2†
<i>Clostridium perfringens</i>	0,1 - <0,3	0,1
<i>Clostridium sporogenes</i>		0,2†
<i>Clostridium tetani</i>		0,2†
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,156 - 0,6	0,3
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	<0,2 - <0,4	0,2
<i>Escherichia coli</i>	0,78 - 5	2,5
<i>Gaffkya tetragena</i>		0,078†
<i>Hemophilus influenzae</i>	0,312 - 2,5	0,5
<i>Hemophilus pertussis</i>	1,25 - 2,5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,78 - 3,12	1,5
<i>Micrococcus flavus</i>		0,156†
<i>Micrococcus pyogenes</i> †		
var. <i>albus</i>	0,625 - 168	3
var. <i>aureus</i>	0,31 - 2,5	1,5
<i>Mycobacterium phlei</i>		0,39†
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	12,5 - 125	50
<i>Mycobacterium</i> spp.	0,39 - 125	25
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,78 - 2,5	1,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,312 - 1	0,5
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,2 - 3,12	1,25
<i>Pasteurella multocida</i>		0,2†
<i>Proteus vulgaris</i>	0,25 - >250	15,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 - 25	10
<i>Rickettsia prowazekii</i>		Clinicamente eficaz
<i>Rickettsia akari</i>		Clinicamente eficaz
<i>Rickettsia rickettsii</i>		Clinicamente eficaz
<i>Salmonella paratyphi</i>	2,5 - 5	3
<i>Salmonella typhosa</i>	<0,3 - 3,12	1,6
<i>Salmonella</i> spp.	2,5 - 5,5	3
<i>Sarcina lutea</i>	0,039 - 0,312	0,05
<i>Serratia marcescens</i>		25†
<i>Shigella dysenteriae</i>	0,78 - 2,5	1
<i>Shigella paradyserteriae</i>		1†
<i>Shigella sonnei</i>		1†
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group A	0,156 - 1,5	0,312
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group C	<0,3 - 2,5	0,6
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group D	0,6 - 3	1,25
<i>Streptococcus viridans</i>		<0,3†
<i>Treponema pallidum</i>		Clinicamente eficaz
<i>Treponema pertenue</i>		Clinicamente eficaz
<i>Vibrio comma</i>	0,01 - 100	50

*De Principios y Práctica de la Terapia Antibiótica, por Henry Welch. Versión española del Dr. Félix Martí Ibañez. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pag. 191.

†Cepa única.

‡Las recientes investigaciones indican que el 33 por ciento de las cepas de estos gérmenes aislados de pacientes hospitalizados y personal de hospitales es resistente a la oxitetraciclina. La sensibilidad a la oxitetraciclina de cepas aisladas de pacientes ambulatorios, es paralela a la de los resultados obtenidos en los estudios con clortetraciclina. Las cepas resistentes a la oxitetraciclina lo son también a la penicilina y clortetraciclina.

a la oxitetraciclina. Estudios actuales sobre estreptococos fecales (enterococos) indican una variación considerable de la sensibilidad *in vitro*.

En el amplio grupo de microorganismos entéricos, Finlay y sus colaboradores¹ encontraron que la oxitetraciclina, en una concentración de 5 mcg/cm³, o menor, inhibía cepas de *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella schottmülleri* y *Salmonella paratyphi*. Gocke y sus colaboradores⁶ hallaron que la *Salmonella* y *Shigella* eran los bacilos gramnegativos más sensibles. El orden creciente de resistencia de los demás gérmenes entéricos ensayados fue *E. coli*, *A. aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Proteus vulgaris*. En otros estudios, se ha comunicado que la oxitetraciclina se eficaz contra los cocos grampositivos y los bacilos anaerobios¹² y, más específicamente, contra los *Bacteroides*¹³, *Str. faecalis*, y clostridios. Más recientemente, Pulaski y sus colaboradores⁷ hallaron que más de la mitad de los microorganismos del grupo coli-aerogenes encontrados por ellos era sensibles a la oxitetraciclina. Aun cuando el *P. vulgaris* y *Ps. aeruginosa* eran, por lo general, resistentes, encontraron unas pocas cepas sensibles.

Entre los microorganismos causantes de enfermedades del aparato respiratorio que son sensibles a la acción de la oxitetraciclina, se encuentran el *Hemophilus influenzae* y *Hemophilus pertussis*^{2, 4, 6, 8, 14}, *Diplococcus pneumoniae*^{2, 6, 8, 10, 15}, *Neisseria catarrhalis*^{2, 8}, y *Klebsiella pneumoniae*^{1, 2, 4, 5, 8, 12}. Se ha observado que la oxitetraciclina es también bastante activa, *in vitro*^{2, 5, 8, 16}, contra el *Mycobacterium tuberculosis*. Steenken y Wolinski¹⁷ notaron una acción tuberculostática, *in vitro*, de la oxitetraciclina en conejillos de Indias y ratas. Fue más eficaz que el ácido *p*-aminosalicílico y la amitozona, pero menos eficaz que la viomicina y la estreptomycin. En la actualidad, se recomienda la oxitetraciclina para ser empleada conjuntamente con la estreptomycin con el fin de retardar el desarrollo de resistencia microbiana a la estreptomycin en pacientes incapaces de tolerarla, o infectados con microorganismos resistentes al ácido *p*-aminosalicílico o la isoniazida.

La oxitetraciclina no es eficaz contra la mayoría de las levaduras y hongos semejantes a ellas^{5, 16}, mas es eficaz contra la actinomycosis^{18, 19} y la nocardiosis. Aun cuando se ha demostrado experimentalmente^{1, 20, 21} que la oxitetraciclina posee una ligera actividad antiviral, se ha considerado que este antibiótico es clínicamente beneficioso^{22, 23}. Se ha hallado eficaz contra la neumonía primaria atípica y contra los virus de molécula compleja como los del tipo del linfogranuloma venéreo.

Los gérmenes del grupo *Brucella* son sensibles a la oxitetraciclina *in vitro* e *in vivo*^{24, 25}. El antibiótico es también eficaz *in vitro* contra la *Pasteurella pestis* y *Past. tularensis*^{2, 5}. Otros microorganismos sensibles a la oxitetraciclina son el *Corynebacterium diphtheriae*^{2, 5, 6, 8}, *Bacillus anthracis*^{1, 2, 4, 5, 8}, varias especies de clostridios, *Vibrio comma*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Listeria monocytogenes*^{2, 26}. Algunas de las espiroquetas son sensibles a la oxitetraciclina^{2, 27, 28} como lo demuestra la evidencia

clínica que se presenta en el capítulo VI. Varios investigadores²⁹⁻³³ han encontrado que seis de los microorganismos pertenecientes al grupo de las rickettsias son sensibles a la acción de la oxitetraciclina. Otra diversidad de agentes infecciosos causantes de afecciones tales como el granuloma inguinal, la psitacosis, bartonellosis, enterobiasis, amibiasis, tricomoniiasis y uretritis inespecíficas son todos sensibles a la acción antibiótica de la oxitetraciclina.

MODO DE ACCION

Aún no se han ideado los experimentos precisos que permitan demostrar claramente el exacto mecanismo por el cual los antibióticos logran producir sus resultados. Como básico a todos los estudios referentes al mecanismo de la actividad antibiótica, figura la pregunta destacada primero por Paul Ehrlich: ¿Cómo ejerce un medicamento su efecto perjudicial sobre un parásito respetando al mismo tiempo las células del huésped? Son varios los caminos abiertos para abordar esta interrogante.

Una parte de la respuesta puede radicar en la independencia del parásito y la interdependencia de las células del huésped, con lo cual, los recursos de todas las células corren en ayuda de las atacadas por substancias tóxicas. La dosificación es selectiva, como lo ilustra el fenómeno corrientemente observado de que pequeñas concentraciones de muchos medicamentos, incluyendo los antibióticos, demuestran la existencia de efectos estimulantes sobre cultivos de microorganismos y de células, mientras que concentraciones mayores inhiben o matan. En verdad, cada medicamento muestra una afinidad selectiva y ejerce un efecto también selectivo sobre ciertos microorganismos y células. *In vitro* e *in vivo*, el medicamento puede favorecer el crecimiento y multiplicación de algunos microorganismos y células, mientras inhibe o destruye a otros. La estimulación del crecimiento que producen los antibióticos en animales que viven en ambiente libre de gérmenes, puede ser el resultado de un directo efecto estimulante del crecimiento. En animales normales, éste puede ser estimulado por medio de la modificación de la flora intestinal, del mejoramiento de la absorción de elementos nutritivos y vitaminas y de la disminución de la absorción de productos tóxicos del intestino. Una comprensión más clara del modo de acción de los antibióticos puede residir en el estudio de sus efectos sobre los procesos enzimáticos. Se está prestando en este terreno cada vez mayor atención a las investigaciones, como se resume en varias revistas médicas³⁴⁻³⁷.

En forma semejante a los antisépticos que actúan de diversa manera—coagulando el protoplasma de las bacterias, modificando la permeabilidad de la membrana celular e impidiendo los procesos enzimáticos esenciales³⁸—los antibióticos tienen diferentes modos de actuar. La tirocidina³⁹ y la subtilina⁴⁰ parecen comportarse como agentes tensioactivos, el ácido actitiázico impide la síntesis de la biotina⁴¹ y la polimixina se combina con los polifosfatos en el interior de la célula⁴². Umbreit³⁷, en un excelente

análisis de este problema, señaló que la penicilina, estreptomycin, cloramfenicol y las tetraciclinas son adsorbidas o absorbidas por células sensibles, que exhiben una acción que es principalmente bioquímica y no física en su naturaleza, y que parece que cada una actúa impidiendo una reacción específica dentro de la célula, más bien que dificultando las reacciones en forma general.

La manera precisa en que actúa la oxitetraciclina permanece oculta. Sin embargo, existe alguna información que es de interés e importancia tanto para la investigación como para la práctica. La oxitetraciclina ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de las proteínas celulares⁴³ y una acción inhibitoria sobre el metabolismo del ácido nucleico de las bacterias⁴⁴. Se ha sugerido que la combinación con iones metálicos —magnesio, hierro y manganeso— es el mecanismo por el cual los iones metálicos bivalentes se hacen inaccesibles a las acciones enzimáticas⁴⁵. La oxitetraciclina puede, en altas concentraciones de la dosis, inhibir la fosforilación^{44, 46, 47}. Sin embargo, esta reacción no parece ser específica y se produce con concentraciones de la dosis muy superiores a las necesarias para producir inhibición. Benigno y sus colaboradores⁴⁸ demostraron que la oxitetraciclina disminuye el metabolismo, retarda el desarrollo, inhibe la división y produce disminución del número de microorganismos, sin modificar la asimilación de fósforo.

Hauser y Marlowe⁴⁹ han recalado la naturaleza coloidal de los antibióticos y su actividad, en función de la penicilina y estreptomycin. Consideraciones similares pueden aplicarse a la oxitetraciclina. Las grandes moléculas de carbohidratos tienden a formar micelas y a ser transportadas, solubilizadas en proteínas, jabones, sales biliares, etc. Tal vez el pH afecte la adsorción de la oxitetraciclina y sirva de explicación al hecho de que el antibiótico ejerce su efecto inhibitorio máximo sobre la *E. coli* a un pH 7,7, mientras que sobre el *M. pyogenes* el pH óptimo fluctúa entre 6 y 8⁵⁰. La demostración de que el magnesio, hierro y manganeso antagonizan la acción de la oxitetraciclina, sugiere que el aspecto importante de la oxitetraciclina estriba en su naturaleza catiónica.

Acaso la mayoría de los investigadores todavía esté de acuerdo con Long⁵¹, que declara que las dosis normales de antibióticos son "probablemente bacteriostáticas y no bactericidas". En animales, esta acción bacteriostática constituye, por lo general, una ayuda suficiente para que las defensas naturales del huésped aseguren la resolución favorable de la infección. Esfuerzos de investigación *in vitro*, podrían facilitar una diferenciación más precisa entre efectos bacteriostáticos y bactericidas. En cultivos, que se suponen "esterilizados" por alguno de los antisépticos, puede producirse desarrollo microbiano si se tratan con una sustancia química capaz de neutralizar dicho antiséptico. Por ejemplo, el efecto de los antisépticos mercuriales puede ser anulado mediante un neutralizador, como el ion sulfito, el glutatión o el tioglicolato. Asimismo, con el objeto de demostrar que los microorganismos han sido verdaderamente destruidos por un

agente antibiótico, puede ser necesario emplear un neutralizador eficaz. La dilución por sí sola, puede no ser suficiente para separar un antiséptico o un antibiótico de la célula sensible.

Es conveniente tener en cuenta las anteriores consideraciones cuando se estudia la manera como actúa la oxitetraciclina. Sin embargo, aplicando el criterio de dilución corriente, las concentraciones normales del medicamento son bacteriostáticas en cuanto que el desarrollo microbiano puede producirse en diluciones mayores de lo que previamente constituía un sistema oxitetraciclina-bacteria de "no desarrollo". Con concentraciones mayores o con un tiempo más prolongado de contacto, puede que no se produzca un desarrollo microbiano ulterior. En estas condiciones, la concentración bactericida es más de 10 veces superior a la concentración inhibitoria mínima⁴. La oxitetraciclina se asemeja a las sulfamidas en que bajo condiciones adecuadas para la bacteriostasis, la acción antimicrobiana es evidente sólo después de un prolongado período de tiempo². Difiere de las sulfamidas, sin embargo, en su capacidad para producir efectos bactericidas bajo condiciones apropiadas.

RESISTENCIA BACTERIANA

Todos los agentes quimioterápicos deben ser altamente selectivos en sus efectos perjudiciales sobre los microorganismos. Los gérmenes sensibles de una flora normal o patológica, son inhibidos o destruidos, con la posibilidad de una consiguiente proliferación de cepas más resistentes de especies que previamente existían en la flora mixta o que fueron agregadas por contaminación posterior. Esto da por resultado un cambio cualitativo en la flora microbiana que puede persistir hasta mucho tiempo después de terminado el tratamiento. Tal alteración ecológica de la flora microbiana en el huésped puede ser, entonces, el resultado de la aparición de diferentes especies de microorganismos de resistencia natural a los antibióticos o de la aparición de cepas de resistencia natural o artificialmente inducida, de la misma especie de microorganismos.

Debido al empleo continuo, apropiado e intensivo de los antibióticos en la terapia de las enfermedades infecciosas, ciertos microorganismos en un principio sensibles a su acción en la mayoría de los casos, se fueron haciendo progresivamente más difíciles de combatir en virtud de su creciente resistencia *in vitro* e *in vivo*. Merecen citarse en especial, el *M. pyogenes* var. *aureus*, algunas cepas de enterococos, *E. coli*, *A. aerogenes* y el *Myc. tuberculosis*. Las observaciones de Selbie⁵² y los estudios sobre el bacteriófago de micrococcos resistentes, llevados a cabo por diferentes investigadores, tienden a apoyar la idea de que la resistencia clínica puede simplemente ser debida al desarrollo de cepas naturalmente resistentes, de constante propagación. Johnson⁵³ sugiere que la incidencia de las bacterias resistentes obtenidas de infecciones en pacientes ambulatorios no ha aumentado materialmente comparada con la existente cuando se introdujeron

los antibióticos. La resistencia clínica más alta, en caso de infecciones por micrococcos (estafilococos) y bacilos gramnegativos se ha encontrado en pacientes hospitalizados y en el personal de hospitales. Este hecho puede representar infección, o contaminación cruzada, como se evidencia en el excelente trabajo de Dowling y sus colaboradores⁵⁴.

Enfocando la resistencia bacteriana desde un punto de vista clínico, se puede apreciar que la iniciación y progreso de ésta varía entre las bacterias y según el antibiótico. La resistencia clínica a la neomicina, bacitracina y a las polimixinas es rara; es corriente a la estreptomina, y es significativa, aunque de desarrollo lento, a la penicilina, clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina y cloramfenicol. El desarrollo de resistencia cruzada a diversos antibióticos ha sido extensamente estudiada *in vitro* e *in vivo*. La resistencia cruzada a la oxitetraciclina y sus congéneres es evitable y no es predecible y debe ser confirmada o refutada en casos individuales mediante las pruebas de sensibilidad. Algunos investigadores^{55, 56} han observado un menor grado de resistencia cruzada entre la estreptomina y la neomicina. Recientemente, se ha comunicado que existe resistencia cruzada entre la eritromicina y la carbomicina^{57, 58}.

Dowling y sus colaboradores⁵⁴ han proporcionado una útil clasificación clínica de los microorganismos resistentes a los antibióticos, dividiendo en tres grupos los más importantes gérmenes patógenos. En el grupo 1 figuran las bacterias que no han creado problemas de resistencia en los pacientes, entre las que se incluyen microorganismos tales como *H. influenzae*, *D. Pneumoniae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y estreptococo hemolítico beta (excepto el grupo D). En el grupo 2, las bacterias que responden con lentitud y que desarrollan una resistencia clínica significativa a la terapia, tales como el *Myco. tuberculosis*, *M. pyogenes* var. *aureus*, los coliformes, estreptococos alfa y gamma, el *Proteus* sp. y los enterococos. En el grupo 3, microorganismos como la *Brucella*, *S. typhosa* y las rickettsias que responden rápidamente, pero que tienden a recaer, y los microorganismos aislados de casos recidivantes que son aún más sensibles *in vitro* e *in vivo* a la acción del antibiótico original. Los mayores problemas clínicos son los que se presentan con los microorganismos clasificados en el grupo 2.

COMBINACION DE ANTIBIÓTICOS

Los problemas que surgen en el dominio de las infecciones y debidos a la existencia de microorganismos que poseen resistencia natural o adquirida, han dado lugar al estudio y al empleo terapéutico de asociaciones de antibióticos. La terapia antibiótica combinada tiende a alcanzar muchos objetivos tangibles e intangibles, tales como la acción sinérgica, el retardo del desarrollo de formas resistentes y la disminución del grado de resistencia a antibióticos individuales tanto *in vivo* como *in vitro*. Kaipainen⁵⁹ y otros investigadores⁶⁰⁻⁶² han demostrado que el uso de asociaciones de

antibióticos puede retardar la aparición de cepas resistentes y también disminuir el grado de resistencia adquirida a los antibióticos considerados individualmente.

La terapia antibiótica combinada se ha usado con éxito en infecciones microcócicas (estafilocócicas), neumocócicas, por *H. influenzae* y en casos de disentería amibiana aguda. Marton y sus colaboradores⁶³; por ejemplo, han comunicado sobre la acción de la oxitetraciclina asociada con emetina, carbasona, quiniofón y difosfato de cloroquina, como también la acción de la clortetraciclina asociada con difosfato de cloroquina. El valor de la terapia combinada fue evidente y los resultados indican la más baja proporción de recaídas, jamás lograda en el tratamiento de la disentería amibiana aguda.

La oxitetraciclina se absorbe con rapidez y se distribuye por todos los tejidos cuando se administra por vía oral o parenteral. Es también eficaz cuando se emplea tópicamente. En los humores orgánicos, tejidos y secreciones alcanza niveles eficaces para dominar los estados infecciosos. Se ha demostrado que en las dosis empleadas la toxicidad es mínima y es muy raro observar reacciones de carácter grave. Las reacciones secundarias son insignificantes y se limitan sobre todo al tracto gastrointestinal. Debido a sus propiedades, el clorhidrato del antibiótico se ha usado extensamente, aun cuando se dispone de preparaciones de la base anfótera que gozan de creciente popularidad. Cualquiera que sea la forma farmacéutica que se emplee o la vía de administración, el antibiótico alcanza el mismo pH de la sangre y de los tejidos, de manera que la eficacia clínica de las diferentes formas (clorhidrato, base anfótera y sal sódica) es prácticamente la misma. Se prefiere la administración por vía oral porque por lo regular es mejor tolerada y se absorbe con rapidez. La administración intravenosa e intramuscular determina concentraciones sanguíneas más altas y más rápidas. La oxitetraciclina es también absorbida por el tejido subcutáneo y la cavidad peritoneal, no así por el recto.

ABSORCION Y DISTRIBUCION

La oxitetraciclina, en forma de clorhidrato o de oxitetraciclina anfótera, es absorbida con rapidez en el tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente por los tejidos y humores orgánicos, y se excreta por la bilis, los excrementos y la orina. Después de la administración por vía oral de una sola dosis de 1 gm. puede encontrarse el antibiótico en el suero sanguíneo al cabo de 1 ó 2 horas, alcanzando la concentración máxima de alrededor de 3 mcg./cm³. después de 4 ó 6 horas; luego, este nivel comienza a descender. Alguna actividad del antibiótico persiste hasta por 24 horas. Los niveles sanguíneos obtenidos con dosis de 0,5, 0,75 ó 1 gm. son aproximadamente proporcionales; sin embargo dosis mayores determinan aumentos menos proporcionales de las concentraciones plasmáticas debido a una mayor pérdida por las heces. En todo caso, la mayor parte de la oxitetraciclina administrada por vía oral no es absorbida y se pierde con los excrementos. En pacientes a quienes se administra 1 gm. cada 6 horas, el antibiótico alcanza concentraciones hasta de 600 mcg. por gramo de excremento¹⁻⁵.

Cuando la oxitetraciclina se administra en dosis múltiples, cada 6 horas, se produce un efecto acumulativo en las concentraciones hemáticas obtenidas. Con dosis de 0,25; 0,5 ó de 1 gm. cada 6 horas, se obtienen concentraciones mínimas sostenidas de alrededor de 1,5; 2,5 y 5 mcg./cm³. respectivamente²⁻⁵.

Existe la evidencia de que la mayor absorción de oxitetraciclina tiene lugar en el estómago o en la parte alta del intestino delgado siendo menor en el resto del intestino⁶. También se ha demostrado que el antibiótico es removido de la sangre por el hígado, que la concentra y la excreta por medio de la bilis, después de lo cual es reabsorbida por el intestino. Debido a este circuito enterobiliar, parte de la oxitetraciclina puede permanecer en la sangre por largo tiempo.

El gel de aluminio impide la absorción de la oxitetraciclina en el tracto gastrointestinal, no así los alimentos⁷. Tampoco la impide la resina de intercambio catiónico⁸. El estado de shock puede impedir la absorción de la oxitetraciclina^{9,10}. La motilidad gastrointestinal puede también modificar la absorción de acuerdo con las características de cada paciente, con la actividad que despliegue y según sea ambulatorio o guarde cama. La deshidratación aumenta las concentraciones hemáticas. Como la oxitetraciclina no se absorbe por el recto, no debe administrarse en proctoclasia o en enemas de retención^{2,11}.

La oxitetraciclina puede administrarse por vía intravenosa, obteniéndose rápidamente una alta concentración sanguínea que se mantiene por cerca de 12 horas. Con dosis de 0,5 a 1 gm., cada 12 horas, es posible mantener concentraciones hemáticas eficaces. La eficacia, el margen de seguridad, y el éxito terapéutico de la administración intravenosa de oxitetraciclina han sido comprobados por una extensa experiencia clínica.

Farley y Konieczny¹², y Kagan y sus colaboradores¹³ obtuvieron clínicamente significativas concentraciones sanguíneas de oxitetraciclina, en niños, administrándola por vía subcutánea. Estos autores recomiendan una concentración de 1 mg./cm³. y dosis de 10 a 25 mg./Kg. de peso, cada 8 a 12 horas.

La oxitetraciclina se difunde así con facilidad a través de la mayoría de los tejidos y se distribuye por todo el organismo⁴. Es estable en la sangre y en otros humores orgánicos, y se excreta en forma activa por la orina. Cuando en la sangre existen niveles terapéuticamente eficaces, la oxitetraciclina se difunde en el exudado pleural^{2,14} y en el líquido ascítico¹⁵. Se difunde rápidamente a través de la placenta^{2,14} y alcanza en la sangre fetal concentraciones de casi un cuarto de las de la sangre materna³. Penman y sus colaboradores¹⁶ recomiendan una dosis preparatoria inicial de por lo menos 750 mg., seguida de dosis de mantenimiento (250 mg. cada 4 horas) para asegurar niveles terapéuticos en el feto.

Las concentraciones sanguíneas eficaces proporcionan sólo niveles bajos de oxitetraciclina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes normales y sin infección^{2,3,14,17}. Sin embargo, Wood y Kipnis¹⁸ informan que tres dosis, con 6 horas de intervalo, determinan concentraciones del

medicamento en el líquido cefalorraquídeo, casi iguales a las de la sangre. La difusión en el líquido cefalorraquídeo parece que aumenta en caso de inflamación meníngea. Pulaski y sus colaboradores¹⁵ encontraron 3,84 mcg/cm³. de oxitetraciclina en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis estreptocócica a quien se le administró 1 gm. de antibiótico por vía intravenosa, cada 12 horas; y Hoyne y Simon¹⁹ informaron haber obtenido resultados satisfactorios en todos los 21 pacientes con meningitis que trataron exclusivamente con oxitetraciclina por vía intravenosa o intramuscular.

Para administración intramuscular, la oxitetraciclina se halla disponible en ampollas que contienen 100 mg. de clorhidrato del antibiótico con un 2 por ciento de clorhidrato de procaína y un 5 por ciento de clorhidrato de magnesio. Esta preparación es bien tolerada y se absorbe rápidamente proporcionando un nivel sanguíneo terapéutico a los 15 minutos de su administración. Una dosis de 100 mg. cada 8 horas produce significativos niveles sanguíneos de 2 a 3 mcg./cm³. Concentraciones parecidas se han obtenido en niños con dosis de 6 mg./Kg. de peso. Estos niveles sanguíneos son comparables a los obtenidos con la administración de 5 a 10 veces esta misma dosis administrada por vía oral. Dosis de más de 100 mg. por inyección, no aumentan proporcionalmente los niveles sanguíneos y producen algunas molestias²⁰⁻²³. O'Regan y Schwarzer²⁴, administrando dosis masivas de 50 mg./Kg. obtuvieron concentraciones sanguíneas de 20 a 40 mcg./cm³. Debido a la presencia de procaína en este preparado, cuando se sospeche que un paciente es sensible a ella debe hacerse la prueba cutánea correspondiente, antes de ser administrada.

Welch⁴ encontró que 4 horas después de la administración por vía oral de una sola dosis de 0,5 gm./Kg., a conejos, la concentración de oxitetraciclina en el hígado y en el riñón era más alta que en la sangre. La concentración en el cerebro, corazón y piel era varias veces superior a la sanguínea. La concentración en el bazo y los pulmones era más alta. Helander y Böttiger²⁵, mediante una técnica de microscopía fluorescente, hallaron oxitetraciclina concentrada en el sistema reticuloendotelial (médula ósea, bazo, ganglios linfáticos), en el hígado y los riñones de ratas blancas. Demostraron la ausencia del antibiótico en el tejido conjuntivo, cartílagos, huesos, paredes vasculares, músculos, cerebro, nervios periféricos y pulmones. Hallaron significativas concentraciones clínicas de oxitetraciclina en el tejido testicular de ratas, después de su administración intramuscular²⁶. Incidentalmente, se observó un aumento de la producción de espermatozoides.

Wellman y sus colaboradores¹⁷ encontraron de 0,375 a 1,5 mcg. de oxitetraciclina por mg. en el cerebro de 3 de 4 enfermos sin infección sometidos a una lobectomía. A estos enfermos se les habían administrado 750 mg., por vía oral, cada 6 horas, durante el día anterior a la operación. Brannick y sus colaboradores²⁷ encontraron oxitetraciclina en la glándula tiroidea del hombre en cantidades significativas después de administrar dosis orales múltiples de 9 mg./Kg. de peso. Con concentraciones san-

guíneas medias de 4,3 mcg./cm³. el promedio de la concentración tisular fue 3,2 mcg./mg. Se ha demostrado la presencia de oxitetraciclina en el semen (en concentración hasta de 7,6 mcg./cm³.) y en el tejido prostático (1,25 mcg./mg.) después de una sola dosis por vía oral, de 0,5 gm. y una concentración sanguínea media de 7 mcg./cm³. en el hombre²⁸. Howard y sus colaboradores²⁹ no pudieron demostrar la presencia de oxitetraciclina en el jugo pancreático y supusieron que el páncreas no la excreta. Varios grupos de investigadores han demostrado que la oxitetraciclina penetra muy poco o no penetra en el ojo después de su administración por vía oral o parenteral³⁰.

Por la orina se eliminan cantidades bastante apreciables de oxitetraciclina estimadas entre un 10 y un 35 por ciento de la dosis administrada^{2,4,5,14}, que pueden comprobarse en la orina a la media hora de su administración por vía oral. La concentración máxima se observa en unas 5 horas³. La oxitetraciclina se elimina en su forma activa y se obtienen fácilmente concentraciones de 300 mcg./cm³. Como la oxitetraciclina es eficaz contra muchos de los gérmenes prevaletentes en las infecciones del tracto urinario, la rápida excreción del antibiótico por la orina es de valor clínico. En pacientes con trastorno de la función renal, dosis relativamente pequeñas del antibiótico, administradas por vía parenteral, pueden determinar altos niveles sanguíneos³¹.

La oxitetraciclina se concentra en el sistema hepático y se excreta en la bilis^{2-4-8,14}. Zaslów y sus colaboradores³² comunicaron haber encontrado concentraciones de oxitetraciclina en la bilis 6 a 10 veces superiores a las halladas en la sangre. Cuando existe una alteración de la función hepática o una obstrucción del colédoco, se altera la capacidad del hígado para excretar la oxitetraciclina. Sin embargo, aún en casos de intensa ictericia, la excreción del antibiótico no es inhibida completamente. La administración de dehidrocolato de sodio hace disminuir en forma notable la concentración biliar del antibiótico³². La oxitetraciclina se incorpora a la bilis de la vesícula biliar en presencia de una colecistitis aguda, lo que no sucede si el conducto cístico está obstruido.

La oxitetraciclina administrada por vía oral se elimina, en una proporción considerable, por las materias fecales, las que pueden contener hasta más de 600 mcg./gm. Welch⁴ ha comunicado concentraciones en las heces hasta de 1000 mcg./gm., después de la administración de una sola dosis de 2 gm. del antibiótico. La alta concentración en que la oxitetraciclina se halla en las materias fecales, la hace apropiada para preparar el intestino de los enfermos que sean sometidos a intervenciones quirúrgicas de las vías digestivas.

MÉTODOS DE ENSAYO

Los principales métodos empleados para ensayar la oxitetraciclina dependen de su capacidad para inhibir el desarrollo de microorganismos sensibles a su acción. Varias técnicas diferentes, basadas en este principio,

han sido aplicadas por varios investigadores. En general, se han empleado 3 métodos de ensayo microbiológicos: el turbidimétrico, el de diluciones seriadas y el del cilindro de difusión en placas de agar.

Grove y Randall³³ dispusieron un método turbidimétrico empleando el *M. pyogenes* var. *aureus* como microorganismo de prueba. Kersey³⁴ usó cultivos de *K. pneumoniae* (PCI 602) y midió la inhibición del crecimiento mediante la densidad óptica a 650 μ en presencia de concentraciones crecientes del antibiótico. Períodos de incubación de 3,5 horas son suficientes para comparar el cultivo desconocido con el cultivo normal conocido, empleando el antibiótico en forma de base o de clorhidrato.

Grove y Randall³³ idearon un método de difusión utilizando un cilindro en placa de agar sembrada con *Bacillus cereus* var. *mycoides* (ATCC 9634) que actuaba como microorganismo de prueba. Numerosos investigadores han utilizado esta técnica o una modificación de ella, con gran éxito.

Se han empleado varias modificaciones de la técnica de las diluciones en serie de Rammelkamp³⁵, especialmente para la determinación de la oxitetraciclina en los humores orgánicos, tejidos y secreciones. Técnicas satisfactorias de este mismo tipo, han sido descritas por Hobby y sus colaboradores³⁶, Welch⁴ y Herrell y sus colaboradores¹⁴. En la actualidad, estamos empleando dicha técnica con el *Str. pyogenes* Núm. 8668 como microorganismo de prueba para la determinación de la oxitetraciclina en el suero sanguíneo y otros humores orgánicos. Para determinar las concentraciones del antibiótico en la orina, se modifica la técnica, filtrando la orina antes de la prueba a través de un filtro de vidrio poroso. En forma semejante, para determinar la concentración del antibiótico en las heces, éstas se licúan u homogenizan con suero fisiológico y luego se filtran antes de la prueba. Naturalmente, deben prepararse adecuados controles con oxitetraciclina preparada en la misma forma y pasada por filtros, en caso de pruebas para determinar las concentraciones del antibiótico en la orina y los excrementos.

Grove y Randall³³ han revisado varios métodos químicos para hacer las determinaciones de la clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina. De los cuatro métodos estudiados, dos tienen particular aplicación para determinar la oxitetraciclina contenida en cápsulas, trociscos, tabletas y polvos. Estos métodos son el colorimétrico con cloruro férrico, adaptado del de Monastero y sus colaboradores³⁷, y el espectrofotométrico con luz ultravioleta para la oxitetraciclina y tetraciclina. Perlman³⁸ ha empleado la reacción de color que da el reactivo de arsenomolibdato con la oxitetraciclina y ha medido el color a través de un filtro de 660 μ . Este método se basa en la actividad reductora del antibiótico. Hiscox³⁹ ha utilizado la absorción ultravioleta a 249 y 312 μ para medir la oxitetraciclina.

TOXICIDAD

Numerosas pruebas en animales de laboratorio han precedido al

empleo de la oxitetraciclina en seres humanos. Los datos obtenidos son impresionantes cuando se comparan las dosis usadas en animales con las administradas clínicamente al hombre, en el que la dosis corriente fluctúa entre 15 y 40 mg./Kg./día. Los animales no sufrieron efectos perjudiciales con la administración prolongada de dosis muy superiores a las administradas al hombre.

Finlay y sus colaboradores⁴⁰ comunicaron que la oxitetraciclina presenta un bajo grado de toxicidad en los animales. La DL₅₀ intravenosa para el clorhidrato de oxitetraciclina es equivalente a 103 mg./Kg. de peso, en ratones, del compuesto anfótero; la DL₅₀ es equivalente a 192 mg./Kg. de peso. P'An y sus colaboradores⁴¹ hallaron en ratones una DL₅₀ semejante y una proporción aproximada, entre el clorhidrato de oxitetraciclina administrado por vía intravenosa, subcutánea y oral, de 1; 4,6 y 37,6 respectivamente. Cuando la dosis era suficientemente alta para producir la muerte, los animales experimentaron gradualmente excitación, temblores, rigidez, convulsiones, postración, pérdida de conocimiento y parálisis flácida, seguida de insuficiencia respiratoria y muerte. Los perros toleraron dosis de 50 y 100 mg./Kg./día de clorhidrato de oxitetraciclina administrado por vía intramuscular durante más de 90 días.

Schoenbach y sus colaboradores³ hallaron que la DL₅₀ por vía intravenosa, para el clorhidrato de oxitetraciclina, en ratones, era superior a 175 mg./Kg. de peso. También hallaron que la DL₅₀, por vía subcutánea era de alrededor de 600 mg./Kg. del clorhidrato del antibiótico. Las inyecciones subcutáneas diarias hasta de 200 mg./Kg. del clorhidrato, durante dos semanas, no produjeron, en ratas, signos de lesión renal ni otras manifestaciones de anormalidad. La administración de 200 mg./Kg. de la sal sódica, durante dos semanas, produjo fenómenos de toxicidad renal. Los animales de prueba perdieron el 26 por ciento de su peso y el volumen diario de orina aumentó de 2 a 6 veces y su peso específico se redujo a 1.012. El examen microscópico de orina reveló la presencia de cilindros y células epiteliales, no acompañados de albuminuria. En la autopsia se encontró atrofia del timo y no se observaron cambios histológicos en las glándulas suprarrenales. Los túbulos renales se encontraron dilatados y con su epitelio aplanado; en algunas zonas los túbulos aparecían sin epitelio. Los ratones toleraron 200 mg./Kg. de clorhidrato administrado diariamente, durante 8 días, por intubación gástrica, sin que se produjeran efectos perjudiciales, salvo una diarrea mucoide que se presentó durante los dos primeros días y que desapareció durante los 3 días siguientes.

Nelson y Radomski⁴² administraron oxitetraciclina con el alimento, a 8 perros, en dosis de 250 mg./Kg. de peso por día, durante 99 días. Todos los perros conservaron su peso y sobrevivieron sin presentar alteraciones sanguíneas periféricas, de la médula ósea o de las vísceras.

El uso clínico de la oxitetraciclina no produce efectos tóxicos o produce muy pocos, debido al amplio margen que existe entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Las reacciones o los efectos secundarios en el tratamiento con oxitetraciclina guardan relación, en su mayoría, con el tracto gastro-

intestinal. El término "reacciones tóxicas" se refiere a la intoxicación de los tejidos en los cuales la lesión está de acuerdo con la dosis administrada. Miller y Walker⁴³ administraron 5 gm. de oxitetraciclina al día, a 70 pacientes, durante 120 días, sin observar ningún efecto tóxico sobre el sistema nervioso, el hígado, los riñones o la sangre. Helm y sus colaboradores⁴⁴ administraron 1 gm. o más de oxitetraciclina al día, a 38 pacientes, hasta por 38 meses, sin observar tampoco efectos tóxicos graves.

No se han comunicado efectos tóxicos sobre el sistema nervioso ni el corazón. Se ha dado cuenta que en algunos casos se presenta hepatitis después de la administración de oxitetraciclina, pero ésta no se presenta después de la administración de dosis corrientes⁴⁵. Cohn y sus colaboradores⁴⁶ demostraron con biopsias hepáticas y pruebas funcionales del hígado, que la oxitetraciclina en una dosis de 500 mg., por vía oral y cada 6 horas, durante 7 a 21 días, o por vía intramuscular en una dosis de 100 mg. cada 6 horas, durante 4 a 9 días, no producía alteraciones de importancia en los tejidos o en la función hepática. Llegaron a la conclusión de que la oxitetraciclina puede usarse con un amplio margen de seguridad, en presencia de enfermedades del hígado. Kutscher y sus colaboradores⁴⁷ en su revisión sobre las reacciones tóxicas a los antibióticos, no han hallado comunicaciones sobre lesión hepática.

Finland y Weinstein⁴⁵ revisaron en 1953, las complicaciones de la terapia antibiótica y comunicaron la ausencia de afección renal debida a la administración de oxitetraciclina. Von Oettingen⁴⁸, en 1955, también comunicó que no se producen lesiones renales con el empleo de la oxitetraciclina. Guild y Petersen⁴⁹ eligieron la oxitetraciclina para ensayarla como agente profiláctico en la nefrosis por su baja incidencia de reacciones tóxicas. No se observaron efectos tóxicos sobre los riñones u otros órganos en niños menores de 5 años a quienes se les administraron dosis diarias de 200 miligramos. Aunque la oxitetraciclina al ser administrada clínicamente no produce efectos tóxicos sobre el riñón, puede ser perjudicial en pacientes con función renal disminuída. Puede producir azoemia por aumento del catabolismo tisular, y pueden presentarse altas concentraciones sanguíneas del antibiótico por trastorno en la excreción del mismo⁵¹.

Las discrasias sanguíneas han sido extremadamente raras en pacientes tratados con oxitetraciclina^{47, 48}. Welch y sus colaboradores⁵⁰, en 1954, revisaron los informes referentes a discrasias sanguíneas que pudieran haber guardado relación con la administración de la oxitetraciclina. La incidencia corresponde a la tercera parte del número comunicado en relación con el uso de cloramfenicol, y es casi la misma que se observa con la administración de clortetraciclina. En sólo 10 de 41 pacientes se pudo establecer que la oxitetraciclina fue el único medicamento administrado. La presencia de discrasias sanguíneas en estos enfermos no puede ser atribuída directamente al antibiótico puesto que su desarrollo pudo haber sido de origen idiopático, secundario a una enfermedad primaria, o causado por la exposición a otros medicamentos o sustancias químicas.

Principios de la Terapia con Oxitetraciclina

Para realizar una terapéutica completamente eficaz, es necesario reconocer dos principios básicos referentes al empleo de cualquier antibiótico: 1) el agente antimicrobiano seleccionado para la terapia debe ser capaz de inhibir el microorganismo específico causante de la enfermedad, y 2) el agente antibiótico debe estar presente en el sitio de la infección en concentraciones debidamente eficaces, durante un período de tiempo suficiente para que produzca su efecto¹.

Todo tratamiento antibiótico eficaz debe comenzar con un exacto diagnóstico clínico. Según lo expresado por Altemeier y sus colaboradores², "no existe sustituto para los exámenes cuidadosos y repetidos del paciente". Una vez que se han determinado el sitio y la naturaleza de la enfermedad, es posible establecer la etiología. Si se trata de una enfermedad infecciosa, se puede predecir el probable microorganismo causante de la enfermedad. Deben emplearse los antibióticos sólo si el paciente sufre una infección que responda a la terapia antibiótica o bien si existen indicaciones suficientes y adecuadas para la terapia profiláctica. Los resultados terapéuticos óptimos en la mayoría de las infecciones, se pueden obtener mediante la selección del antibiótico que sea más activo, usado individualmente.

El uso de la oxitetraciclina merece ser tenido muy en cuenta para el tratamiento de muchos pacientes con enfermedades infecciosas; pues posee un amplio margen de actividad antimicrobiana contra bacterias, rickettsias, virus de molécula compleja e incluso contra algunos protozoos y metazoos. La oxitetraciclina puede ser administrada en muchas formas, produce muy poca, si alguna, toxicidad usada clínicamente y, por lo general, es bien tolerada. Las reacciones secundarias están limitadas en su mayor parte, al tracto gastrointestinal y por lo regular son de escasa importancia. Sin embargo, algunos microorganismos son de naturaleza resistente a la oxitetraciclina, y otros han desarrollado resistencia a ella, por lo que debe considerarse como regla ineludible, identificar el microorganismo o microorganismos causales primero, y luego determinar su sensibilidad frente a los diferentes antibióticos. La no observancia de esta norma debe basarse en razones poderosas.

El empleo de más de un agente contra las infecciones producidas por microorganismos resistentes a uno solo de los antibióticos de uso corriente, fue el resultado natural de la posibilidad de disponer de más agentes anti-

microbianos. Ungar³, en 1943 fue quien primero comunicó el efecto sinérgico entre dos agentes antimicrobianos. Demostró un efecto sinérgico entre el ácido *p*-aminobenzoico y la sulfapiridina por una parte, y la penicilina por otra parte. Investigaciones posteriores demostraron acción sinérgica entre los mismos y otros agentes. En 1948, Hall y Spink⁴ demostraron que una asociación de estreptomina y sulfadiazina era más eficaz contra la *Brucella* en infecciones experimentales realizadas en embriones de pollo, que cualquiera de los agentes empleados aisladamente. Knight⁵ comunicó en 1950 que la oxitetraciclina, así como la clortetraciclina y el cloramfenicol, eran eficaces clínicamente contra la brucelosis, y que los resultados obtenidos en animales de experimentación permitían sugerir que la estreptomina puede aumentar la eficacia de estos agentes. Estudios ulteriores demostraron la veracidad de esta observación.

La experiencia ha confirmado la eficacia de la asociación de estreptomina con ácido *p*-aminosalicílico, oxitetraciclina o isoniazida contra la tuberculosis. Uno de los más sorprendentes ejemplos del valor de la acción sinérgica entre agentes antimicrobianos *in vivo* lo constituye el informe de Robbins y Tompsett⁶ sobre la eficacia de la estreptomina y penicilina contra los enterococos. Hobby¹ ha revisado los primeros informes sobre el empleo de asociaciones de agentes terapéuticos contra infecciones estafilocócicas y estreptocócicas y contra la neumonía neumocócica y la causada por influenza.

La elección de un antibiótico para realizar la terapéutica antiinfecciosa debe hacerse, en general, sobre la base de un diagnóstico clínico verificado con exámenes bacteriológicos. La terapéutica debe iniciarse en cuanto se haya obtenido el material adecuado para los exámenes bacteriológicos. Un frotis teñido de Gram, es un medio simple, práctico y de valor, pero que a menudo se deja a un lado para hacer estudios bacteriológicos más complejos. Este sencillo método puede ser hecho por el médico, en su consultorio o en la casa del enfermo, para tratar de establecer el diagnóstico. Cuando éste no se hace, son necesarios los cultivos para hacer el diagnóstico, lo ideal son las pruebas de sensibilidad para determinar el antibiótico más adecuado. Sin embargo, como expresa Spink⁷, en ciertas circunstancias, cuando es imposible obtener informaciones precisas del laboratorio con respecto al agente etiológico de la infección, debe recurrirse al empleo de un antibiótico de amplio espectro antimicrobiano. Debido a los buenos resultados clínicos que se han obtenido en el tratamiento de la gran mayoría de las infecciones, la oxitetraciclina es el agente inicial preferido, en casos en que es imposible o extremadamente difícil determinar el agente etiológico. La observación continuada y el estudio de los pacientes, son indispensables. Por ejemplo, con la terapéutica adecuada, la mayoría de las infecciones mejoran dentro de uno o dos días. Cuando no se produce mejoría a los 2 ó 3 días de tratamiento, el diagnóstico original debe ser analizado y considerarse otras medidas terapéuticas.

La oxitetraciclina debe ser administrada por la vía más conveniente y en cantidad suficiente para obtener concentraciones sanguíneas eficaces durante el tiempo necesario a fin de que sea eficaz contra la enfermedad particular de que se trate. Constituye una ventaja administrar la oxitetraciclina por vía oral porque es bien tolerada, económica, cómoda y eficaz, se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente por los tejidos orgánicos. La oxitetraciclina es también eficaz en aplicación tópica, especialmente en las infecciones de los ojos, oídos, piel y conducto vaginal. Las reacciones de hipersensibilidad son raras, aun con las concentraciones elevadas, que suelen emplearse en el tratamiento tópico de la infección. La administración intravenosa de la oxitetraciclina determina altas y rápidas concentraciones iniciales en la sangre, y por lo general se reserva para pacientes hospitalizados. La administración intramuscular en las dosis recomendadas produce resultados comparables a los obtenidos con las dosis corrientes administradas por vía oral, siendo de especial valor cuando la terapia por esta vía está contraindicada o es difícil de administrar.

Las zonas de infección localizada deben incindirse como en el caso de las lesiones tuberculosas, o drenarse como en el empiema de la vesícula biliar. Obstrucciones como las de los bronquios en la infección pulmonar crónica, o del uréter en las enfermedades del tracto urinario, deben ser corregidas; los cuerpos extraños, incluyendo tejido óseo o blando necrosado, deben ser extraídos, y otras anomalías tales como las fistulas arteriovenosas, deben corregirse. La anemia, las deficiencias nutritivas, la diabetes y otros trastornos generales deben prevenirse o tratarse hasta donde sea posible. La adición de vitaminas a los preparados antibióticos constituye una tendencia hacia el tratamiento integral del enfermo, con el fin de corregir las alteraciones fisiológicas que acompañan a la infección⁸.

El médico debe estar familiarizado con los efectos terapéuticos adversos del antibiótico que esté usando. Las reacciones tóxicas a la oxitetraciclina son prácticamente desconocidas, cuando se usa en la forma recomendada. En vista de que la oxitetraciclina puede acumularse en la sangre de los pacientes con trastorno de la función renal, y producir altas concentraciones⁹, debe tenerse especial cuidado al tratarlos.

Algunos microorganismos desarrollan resistencia a la oxitetraciclina en forma lenta, por un período de varias semanas. Mediante una terapia bien planeada y eficaz, la enfermedad es eliminada antes de que se desarrolle resistencia. La corrección de las causas primarias o de las que contribuyen a la infección, reducirán la incidencia de infección por microorganismos resistentes. La vuelta a "técnicas de aislamiento" más eficaces, que han sido abandonadas, ayudarán también a disminuir la frecuencia de infecciones cruzadas con microorganismos resistentes.

Las reacciones alérgicas a la oxitetraciclina son raras¹⁰⁻¹² y se manifiestan, por lo general, en forma de erupción o fiebre. Los síntomas se alivian, por lo regular tan pronto como se suspende la administración del antibiótico. Las reacciones alérgicas consecutivas a la terapia antibiótica

tienden, por lo general, a ser más graves, aunque no más frecuentes, en enfermos con afecciones atópicas, tales como el asma y la fiebre del heno¹⁰. Las reacciones alérgicas presuponen la exposición a un agente durante 5 ó más días antes de la reacción. Si un individuo ha tenido reacciones alérgicas previamente, es más seguro presumir que las presentará otra vez. Las observaciones de Welsh¹³ sugieren que la hipersensibilidad a la oxitetraciclina o a uno de sus congéneres puede dar por resultado una hipersensibilidad a todos los antibióticos.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

La oxitetraciclina es eficaz contra una amplia variedad de microorganismos en cualquiera de sus formas de administración: oral, parenteral (intramuscular, intravenosa), aerosol, o tópica (ungüento, solución, polvo y trociscos). La oxitetraciclina se presenta en un número suficiente de formas farmacéuticas para que el médico pueda elegir la que esté más de acuerdo con el caso clínico y con su preferencia personal.

Administración oral. Como la oxitetraciclina es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal y la administración por vía oral es cómoda, esta forma es la preferida para el tratamiento general, siempre que esté indicado.

La posología para todas las formas orales es esencialmente la misma. En general, a pacientes con infecciones moderadas puede administrárseles una dosis media diaria mínima de 1 gramo. En infecciones graves o en aquellos pacientes que no responden rápidamente a las dosis más bajas, se requieren dosis diarias más altas (2 gm.). En el caso de pacientes muy graves, dosis hasta de 4 gm. diarios son bien absorbidas y toleradas. Esta dosis total diaria debe fraccionarse administrándose un cuarto de ella cada 6 horas.

La dosis diaria total para lactantes y niños pequeños, es menor que la de los adultos. Para el tratamiento de las infecciones en niños se recomiendan las siguientes dosis: en infecciones leves, 10 a 20 mg./Kg. (5 a 10 mg./lb.) de peso; en infecciones moderadas, 20 a 40 mg./Kg. y, en infecciones graves, 40 a 60 mg./Kg.

La administración de la oxitetraciclina con una pequeña cantidad de leche fría o con una comida ligera, contribuye a aumentar la tolerancia gastrointestinal. La terapia debe continuarse por lo menos durante las 48 horas siguientes a la remisión de la temperatura y de los síntomas. Se requieren tratamientos especiales para ciertas infecciones específicas, como blenorragia, sífilis, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, amebiasis, enterobiasis y endocarditis bacteriana subaguda. En capítulos siguientes se da a conocer la posología que se recomienda para estas enfermedades. Si la respuesta del paciente a la terapéutica instituida no fuera satisfactoria dentro de un período razonable de tiempo, deben considerarse dosis mayores de oxitetraciclina, o intentar otras formas de tratamiento.

Administración intravenosa. La administración parenteral de oxitetraciclina está indicada en los pacientes hospitalizados, con infecciones

graves o fulminantes, o en aquéllos que no pueden tomar o tienen gran dificultad para ingerir las dosis orales. Esta vía de administración puede también emplearse cuando se desee o esté indicado un efecto clínico muy rápido. Tan pronto como el estado del enfermo lo permita, debe instituirse la administración por vía oral.

Los preparados de oxitetraciclina para uso intravenoso deben administrarse en dosis de 0,5 a 1 gm., al día, con una fracción de la dosis cada 12 horas. En ocasiones está indicada la dosis diaria de 2 gm. En lactantes y niños, la dosis total diaria debe ser entre 10 y 20 mg./Kg. (4,5 a 9 mg./lb.) de peso, de acuerdo con la gravedad de la infección. Cada una de las dosis individuales de oxitetraciclina debe ser disuelta en dextrosa al 5 por ciento, en agua o en solución salina isotónica para uso parenteral, con el fin de obtener una concentración final no superior a 5 mg./cm³. La velocidad de la inyección no debe ser superior a 100 mg. de la solución por cada 5 minutos. No deben disolverse otras drogas o medicamentos en la solución que contenga el antibiótico. La oxitetraciclina es también suficientemente estable en solución como para que pueda administrarse por venoclisis. La dosis individual del antibiótico se disuelve simplemente en alguna de las soluciones mencionadas contenidas en el frasco destinado para hacer la inyección intravenosa.

Administración intramuscular. Esta forma de administración debe emplearse cuando no es factible la vía oral (en caso de disfagia, náuseas, falta de cooperación del paciente, pérdida del conocimiento) y siempre que esté indicada la administración por vía parenteral, como en caso de obstrucción gastrointestinal o después de operaciones sobre el tracto digestivo.

Si el médico lo prefiere, puede administrar una inyección intramuscular única que actúa como dosis de "carga" para iniciar la terapéutica, seguida de la administración corriente por vía oral de acuerdo con las dosis indicadas.

En los adultos, para la mayoría de las infecciones es adecuada una dosis única de 100 mg., cada 8 ó 12 horas. En los niños, la dosis es proporcionalmente menor y debe ser determinada en cada caso de acuerdo con la edad, peso y gravedad de la infección. Tan pronto como el estado del enfermo lo permita, debe proseguirse con la terapéutica por vía oral.

Las inyecciones intramusculares de oxitetraciclina deben aplicarse en la región glútea, alternando el sitio de la inyección. Las inyecciones deben ser profundas en pleno tejido muscular, tomando la precaución usual de aspirar para evitar la inyección intravenosa. Los preparados para administrar por vía intramuscular nunca deben inyectarse subcutáneamente ni en el tejido adiposo. La inyección inadvertida en estos tejidos, puede causar un ligero dolor o una induración que se alivian aplicando una bolsa de hielo. No es conveniente aplicar la inyección en el músculo deltoides.

No deben administrarse preparados intramusculares de oxitetraciclina a pacientes hipersensibles a la procaina, como tampoco por vía intravenosa ni intrarraquídea.

Administración tópica. Las diferentes formas farmacéuticas de la oxitetraciclina destinadas a uso tópico se indican especialmente para el tratamiento de infecciones superficiales causadas por microorganismos sensibles y que se presentan en tejidos accesibles a la aplicación local. En ciertas infecciones profundas, la terapia tópica puede ser de valor como elemento coadyuvante del tratamiento general con oxitetraciclina.

Existe disponible una gran variedad de preparados de oxitetraciclina para empleo tópico con el objeto de hacer más individual el tratamiento de las inyecciones superficiales. Algunas de las formas farmacéuticas para uso tópico contienen sulfato de polimixina B para aumentar su eficacia contra los gérmenes gramnegativos.

En infecciones tópicas, el ungüento o los polvos de oxitetraciclina o solución especialmente preparada, pueden aplicarse en forma directa sobre la lesión o en el interior de cavidades abiertas, varias veces al día, o como se haya indicado clínicamente, hasta dominar la infección.

En las infecciones oftálmicas, se recomienda la aplicación de una pequeña cantidad del ungüento o solución de oxitetraciclina en el saco conjuntival, 4 a 6 veces al día, hasta conseguir la completa mejoría. Para la profilaxis en cirugía ocular puede aplicarse una cantidad similar a ambos ojos (incluso aunque sea sólo uno el que se haya de operar), varias veces al día, durante el día anterior al de la operación y dentro del ojo operado, cada vez que se cambie el vendaje.

Para las infecciones óticas, existe una solución de oxitetraciclina especialmente preparada que puede usarse instilando 2 ó 3 gotas en el conducto auditivo externo, cada tres horas, o aplicando una mecha de gasa humedecida con la solución antibiótica.

Para las infecciones nasales se halla disponible una solución de oxitetraciclina especialmente preparada de la que pueden instilarse directamente unas pocas gotas dentro de las fosas nasales, cada 4 horas, o bien administrarla con un pulverizador. Por lo regular unos cuantos días de tratamiento son suficientes para combatir la mayoría de las infecciones.

Para el tratamiento de la vaginitis aguda o crónica o de la cervicitis, se recomiendan tabletas de oxitetraciclina de preparación especial para ser insertadas en la vagina al acostarse y al levantarse, durante 2 a 4 días. Estas tabletas pueden ser usadas también con carácter profiláctico antes o después de las intervenciones quirúrgicas vaginales.

La oxitetraciclina se puede administrar tópicamente en forma de aerosol en ciertas infecciones respiratorias agudas y crónicas con una o más inhalaciones diarias de 50 a 100 mg. del antibiótico, utilizando un nebulizador.

Para el tratamiento tópico de infecciones de la boca o de la faringe, puede colocarse un trocisco de oxitetraciclina entre la encía y la cara interior del labio, donde se deja disolver lentamente, sin mascararlo ni succiónarlo. Las infecciones superficiales responden por lo general, a una dosis diaria de 8 a 12 trociscos.

Se ha demostrado que la oxitetraciclina, tanto en aplicación local como administrada por vía oral, es de valor en el tratamiento de muchas enfermedades cutáneas. En infecciones superficiales se ha probado que la terapia local es adecuada. Sin embargo, en infecciones profundas, la terapéutica general ya sea sola o en unión del tratamiento tópico, puede estar con frecuencia indicada para un dominio más rápido del proceso infeccioso. Gould y Ritchie¹, de la Universidad de Edimburgo, han demostrado que la oxitetraciclina administrada por vía oral aparece en la piel en concentraciones suficientes para inhibir el desarrollo activo de la mayoría de los microorganismos infectantes, ya sean saprófitos, comensales o patógenos, y hallaron que el contenido de oxitetraciclina en la piel era, por término medio, igual a un 70 por ciento de la concentración sanguínea.

FOLICULITIS Y SICOSIS DE LA BARBA

La terapia tópica con oxitetraciclina produce, por lo general, una respuesta satisfactoria en la mayoría de los casos de foliculitis y sicosis de la barba. Carsley² describió como espectacular la respuesta obtenida con el empleo del ungüento de oxitetraciclina en muchos de sus casos de foliculitis y sicosis de la barba. Dos de sus pacientes que habían sufrido de foliculitis recidivante durante años, mejoraron tan satisfactoriamente con la terapia tópica de oxitetraciclina que la respuesta pudo considerarse mejor y mucho más rápida que la producida con cualquier otro medicamento usado previamente. De un total de 12 pacientes, 10 curaron (3 de éstos necesitaron tratamiento general con oxitetraciclina para completar la curación) y 2 mejoraron.

De 29 casos de foliculitis piógena tratados con oxitetraciclina comunicados por Appel³, sólo 1 (una infección de la axila izquierda en un hombre de 27 años) no mejoró con la terapia. De 9 casos observados por Robinson y sus colaboradores⁴, 3 curaron, 4 mejoraron y 2 no respondieron al tratamiento con ungüento. Seis casos de sicosis estafilocócica bastante extensa de la barba, fueron tratados tópicamente por Reiss⁵ con apreciable mejoría después de 4 ó 5 días y mejoría completa a los 10 días. Hall-Smith⁶ obtuvo excelentes y rápidas respuestas en 20 de 21 casos de foliculitis de la barba. La infección desapareció en siete días en 14 enfermos, y en 14 días en 6 casos. Un paciente presentó una recidiva a los 6 meses.

IMPETIGO

El impétigo es altamente sensible a la acción de la oxitetraciclina³⁻⁷. Todos los 44 casos de impétigo clásico tratados por Appel³ con unguento de oxitetraciclina y sulfato de polimixina B, curaron en el curso de pocos días. El autor considera este preparado eficaz y seguro, ya que en el tratamiento de 400 pacientes con infecciones quirúrgicas y de la piel, no se observó ningún caso de hipersensibilidad. Robinson⁸ comunicó buenos resultados en 165 casos tratados tópicamente. Las lesiones cicatrizaron entre 3 y 12 días. Para determinar la rapidez de la respuesta a la oxitetraciclina, Reiss⁵ trató a enfermos con impétigo cervical y facial, aplicándoles unguento de mercurio amoniacal o yodoclorohidroquinolina en el lado izquierdo de la cara y cuello y unguento de oxitetraciclina en el lado derecho. Las zonas tratadas con el antibiótico respondieron entre 5 y 7 días; las tratadas con los otros preparados demoraron 20 días en curar.

La mayoría de los 90 casos tratados por Wright y Tschan⁹ con unguento de oxitetraciclina y sulfato de polimixina B, se curaron entre 24 horas y 5 días. Aunque algunos casos necesitaron más tiempo para resolverse, no hubo ninguno en el cual el tratamiento hubiera fracasado. Carsley², en 21 casos notó mejoría dentro de 24 horas y completa curación en 2 a 7 días. Sus resultados con la oxitetraciclina fueron, manifiestamente, los mejores de los obtenidos con cualquier preparado antibiótico.

DERMATOSIS IMPETIGINIZADAS

Las dermatosis impetiginizadas incluyen la dermatitis venenata, neurodermatitis diseminada, eczema atópico, dermatitis industrial y de las dueñas de casa, eczema infantil, eczema varicoso y dermatofitosis. Estas entidades, a menudo, se complican con infecciones piógenas imbricadas que si no se dominan inmediatamente, se propagan con rapidez y se hacen rebeldes al tratamiento. Appel³ ha comunicado que de un grupo de 105 casos de piodermatitis secundaria imbricada a dermatosis impetiginizadas, 96 mejoraron con la aplicación tópica del unguento de oxitetraciclina y sulfato de polimixina B, 3 veces al día. En 8 casos no hubo respuesta terapéutica y uno empeoró al contraer el paciente un resfriado acompañado de fiebre. El unguento de oxitetraciclina con sulfato de polimixina B fue considerado como eminentemente satisfactorio en el tratamiento de este grupo de dermatosis. La sobreinfección fue dominada rápidamente. Muchos pacientes mejoraron dentro de pocos días, quedando libres de la irritación producida por la enfermedad primaria¹⁰.

Wright y Tschan⁹ trataron a 113 pacientes con diferentes erupciones impetiginizadas de los que 110 curaron con unguento de oxitetraciclina. La mayoría respondió favorablemente entre 48 horas y 7 días. Carsley² trató con unguento de oxitetraciclina 4 casos de eczema varicoso, 4 de eczema tóxico, 1 de tricofitosis de los pies y otro de tiña crural, todos complicados con infecciones secundarias agudas o crónicas. La mejoría se

comenzó a observar a los pocos días y las infecciones agudas respondieron entre 4 y 8 días. En más de 200 casos de erupciones eczematosas, epidermofitosis, dermatitis seborreica, úlceras tróficas, dermatitis por contacto e hidrosadenitis, Robinson y sus colaboradores⁴ hallaron que el unguento de oxitetraciclina (aplicado 2 veces al día después de la limpieza de costras y exudados superficiales) produjo una rápida mejoría de la infección secundaria, aun cuando no surtió efecto sobre la enfermedad primaria. Reiss⁵, en casos de dermatitis atópica, comunicó que en 48 horas se observó la mejoría inequívoca, desapareciendo la infección secundaria en una semana. Los 8 casos de dermatitis seborreica impetiginizada e infectada comunicados por Hall-Smith⁶ mejoraron de la infección dentro de 7 a 14 días.

PARONQUIA

En una serie de 17 pacientes tratados con unguento de oxitetraciclina, Robinson⁸ ha comunicado buenos resultados en 12, escasos en 4 y mejoría en 1 que no fue observado durante bastante tiempo. La curación se produjo entre los 6 y 14 días de iniciado el tratamiento. Tres de los 5 casos tratados por Hall-Smith⁶ obtuvieron igual resultado entre 1 y 2 semanas. Los otros 2 recayeron 6 meses después. Los 8 pacientes tratados por Wright y Tschan⁹ respondieron bien al tratamiento con unguento, y la mitad curó dentro de 7 días. En un caso de paroniquia crónica, Carsley² no observó mejoría con unguento de oxitetraciclina.

ERITEMA POLIMORFO

Por lo general, las infecciones profundas tales como el eritema polimorfo y el eritema polimorfo vesiculoso, responden mejor al tratamiento general. Robinson⁸ halló que la administración de oxitetraciclina por vía oral con una dosis inicial de 2 gm. seguida de 0,5 gm., 4 veces al día, permitió mejorar 24 de 27 casos de eritema polimorfo dentro de 6 a 21 días de tratamiento. Doce de 13 casos de eritema polimorfo vesiculoso respondieron entre 6 y 25 días. En una serie de casos de urticaria crónica del tipo polimorfo eritematoso, (problema dermatológico difícil) Johnston y Cazort¹¹ emplearon la oxitetraciclina en dosis de 0,5 gm. cada 6 horas, durante 1 semana y luego 0,25 gm., cada 6 horas, durante otra semana. De los 15 pacientes tratados, 3 se beneficiaron notablemente sin recidiva de la urticaria y 5 mejoraron en forma temporal. En 7 no se observó mejoría. Dos casos de eritema polimorfo fueron tratados por Appel³ con unguento de oxitetraciclina y sulfato de polimixina B sin respuesta favorable.

Linsell y Fletcher¹² comunicaron un caso de eritema polimorfo vesiculoso con pioderma debida a *Staph. aureus*, *E. coli* y *Str. faecalis*. La paciente, anciana y débil, sufría además de una infección nasal producida por *Staph. aureus*. Fue tratada durante 14 días con oxitetraciclina. El efecto de la terapia fue inmediato: las lesiones se secaron, el denso exudado

purulento cesó y la piel comenzó a cicatrizar rápidamente. Un caso grave de eritema polimorfo de tipo vesiculoso respondió a un curso de 13 días de tratamiento con oxitetraciclina, involucionando con rapidez poco corriente¹³.

ACNE

La oxitetraciclina es de valor como agente terapéutico coadyuvante en el tratamiento del acné vulgar y acné conglobado para dominar los elementos pustulosos y, por consiguiente, para prevenir la cicatriz definitiva^{14,15}. En algunos casos de acné, Robinson y sus colaboradores⁴ obtuvieron con oxitetraciclina excelentes resultados y la completa involución de las lesiones sin recaída alguna. Aun cuando la mayoría de los pacientes mejoraron durante el tratamiento, en todos los casos se presentaron recaídas al suspenderse la terapéutica. La reinstauración del tratamiento determinó de nuevo la mejoría. Es posible con frecuencia prevenir la formación de nuevas pústulas y obtener resultados satisfactorios en estos casos administrando la oxitetraciclina por vía oral, en dosis diarias de mantenimiento de 250 mg. a continuación de una dosis inicial de 2 gm. diarios administrados durante dos a tres semanas¹⁵. Becker¹⁴ recomienda la administración de 500 a 600 mg. al día, en dosis fraccionadas, durante 3 ó 4 días, seguidos de 300 mg. al día, durante varias semanas. Con el objeto de prevenir la destrucción de la flora microbiana normal del organismo, es recomendable un período de descanso de 2 semanas entre cada otras dos de tratamiento con antibióticos¹⁵.

Aunque los antibióticos pueden excluir la necesidad de otros tratamientos establecidos para el acné, algunos pacientes¹⁶ requieren rontgenoterapia, tratamiento local y régimen alimenticio vigilado¹⁵. En casos de tratamiento de las cicatrices faciales mediante el método abrasivo de alisamiento cutáneo, Strakosch¹⁷ emplea rutinariamente, antes de iniciar el tratamiento, el cloruro de benzalconio (Zephiran), epinefrina en suero fisiológico para mantener el campo operatorio limpio y, postoperatoriamente, cubre la zona raspada con una gasa impregnada con oxitetraciclina que mantiene en su sitio por 2 semanas mediante un vendaje compresivo.

MOLUSCO CONTAGIOSO

La eficacia de la oxitetraciclina y su fácil administración constituyen claras ventajas sobre otros métodos terapéuticos tales como la expulsión del contenido de cada lesión mediante el empleo de escarificadores. La oxitetraciclina previene la diseminación de la infección y parece actuar directamente sobre el agente etiológico, por lo que cura todas las lesiones¹⁸. Dos niños con lesiones que habían persistido por meses, mejoraron entre 4 y 14 días. En 1 caso, las lesiones desaparecieron dentro de la semana siguiente a la suspensión del tratamiento; en el otro, muchas de las lesiones desaparecieron durante el curso del tratamiento y sin que se presentaran

otras nuevas. Cuando se observó al paciente 3 meses después, las únicas evidencias de infección fueron unas zonas de hiperpigmentación¹⁸.

PSORIASIS

Difiere la literatura existente sobre el uso de la oxitetraciclina en la psoriasis: algunos investigadores describen buenos resultados; otros opinan que el antibiótico es ineficaz. Reiss⁵ empleó la oxitetraciclina tópicamente en 2 casos de psoriasis vulgar. En ambos, la mejoría fue evidente en una semana y, después de 3 a 4 semanas, la mayoría de las lesiones habían involucionado. Wright y Tschan⁹, por otra parte, encontraron que la aplicación tópica de oxitetraciclina no producía efectos, como había observado Appel¹⁰ en 5 casos.

Stokes y Ford²⁰ comunicaron el buen resultado clínico obtenido en dos casos de psoriasis crónica tratados con oxitetraciclina por vía oral en dosis de 1 a 2 gm. diarios, combinados con una dieta pobre en grasas, pancreatina, tiamina, lecitina, y la administración intramuscular de leche entera hervida. Aun cuando ninguno de los pacientes pudo considerarse como "curado", la oxitetraciclina pudo liberar a ambos pacientes de la amenaza de una exacerbación generalizada posterior a la aparición de síntomas de infección por "virus X" con manifestaciones de tipo artrítico en uno de los casos. La oxitetraciclina fue administrada por períodos de 5 a 6 meses, en dosis de 1 a 3 mg. diarios. Su acción no es curativa, mas parece que ayuda a dominar las exacerbaciones secundarias a la infección piógena.

SÍNDROME DE STEVENS—JOHNSON

Con anterioridad a la existencia de los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, el síndrome de Stevens-Johnson (eritema polimorfo exudativo) era de curso progresivo²¹. Ahora, con la terapia de amplio espectro antimicrobiana, el curso de la enfermedad ha cambiado notablemente. Caldwell y sus colaboradores²² comunicaron que una niña de 7 años a quien se le administró oxitetraciclina en dosis de 50 mg./Kg. de peso al día, mejoró en forma considerable al tercer día de tratamiento. La temperatura comenzó a descender a las 12 horas de iniciada la terapéutica y se hizo normal en 4 días. Fue dada de alta en buenas condiciones a los 18 días de su ingreso en el hospital. En otros 3 casos, dos de los cuales eran gemelos idénticos, el empleo de oxitetraciclina o clortetraciclina pareció disminuir el tiempo y gravedad de la enfermedad^{21,23}. En uno de estos pacientes, la terapéutica previa con penicilina y dihidroestreptomocina había logrado mejorar una neumonitis de complicación, sin afectar el curso del síndrome del colágeno²³.

VERRUGAS

Como las verrugas pueden desaparecer espontáneamente, es difícil

evaluar cualquier medicamento en esta afección. Bednar²⁴, sin embargo, ha logrado algunos resultados muy buenos en casos graves de verrugas, en niños, mediante la administración de oxitetraciclina, por vía oral. En algunos casos ha visto desaparecer las verrugas completamente a las 2 ó 3 semanas de iniciado el tratamiento. Este autor administra a los niños 50 mg. del antibiótico, 2 veces al día, durante 30 días. Esta dosis es eficaz y bien tolerada.

PENFIGO

González Pinillo y Raúl González²⁵ comunican favorables resultados obtenidos con oxitetraciclina en un caso de pénfigo crónico. La dosis total de 18 gm., administrada durante un período de 4 días y medio, produjo una notable mejoría del estado general del paciente y la cicatrización de las lesiones en el curso de 2 días. Perdrup⁷, y Comin y Nigrin²⁶ han comunicado también que la oxitetraciclina ejerce un efecto benéfico en casos de pénfigo. Costello²⁷ considera que la cortisona sola o asociada, o alternándola con un antibiótico como la oxitetraciclina, es el mejor tratamiento para el pénfigo vulgar. El antibiótico es de valor en el tratamiento y profilaxis de la infección secundaria. La dosificación de oxitetraciclina recomendada, es de 1 a 2 gm. al día²⁸.

PREPARADOS ESPECIALES

La asociación de oxitetraciclina y polimixina se ha usado extensamente encontrándose eficaz y bien tolerada para el tratamiento tópico de las infecciones de la piel^{2,3}. No se han observado casos de hipersensibilidad. En las infecciones profundas fue necesario el tratamiento simultáneo con oxitetraciclina por vía oral.

Se ha demostrado que la asociación de oxitetraciclina e hidrocortisona, en una base de ungüento, es de valor manifiesto en el tratamiento de las dermatosis alérgicas infectadas^{8,29}. Ninguna de estas sustancias impide la acción de la otra.

Capítulo VI

Infecciones Generales

INFECCIONES BACTERIANAS

Antrax. Existe cierta divergencia sobre cuál es el medicamento de elección para el tratamiento del ántrax. Algunos investigadores prefieren la penicilina, otros recomiendan las sulfamidas y todavía otros, los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano.

Tanto *in vitro* como *in vivo*, el *B. anthracis* es altamente sensible a la acción de la oxitetraciclina¹⁻³. Glod⁴ trató 15 casos de ántrax cutáneo con oxitetraciclina, administrando una dosis inicial de 1 gm. seguida de 0,75 gm., cada 4 horas, hasta que la enfermedad pudo ser dominada. Los resultados obtenidos fueron excelentes en 14 casos. Por lo general, el proceso infeccioso pudo ser detenido dentro de 24 a 48 horas. La dosis total empleada en este grupo de pacientes fluctuó entre 3 gm. administrados en 3 días y 29,5 gm. en 8 días. Todos los pacientes toleraron bien la oxitetraciclina. Uno de ellos, que no respondió a la oxitetraciclina dentro de 36 horas, fue posteriormente tratado con éxito con cloramfenicol. En un trabajo anterior, Glod y Boger⁵ dieron cuenta de 2 casos de ántrax en los cuales la mejoría fue evidente dentro de 24 a 48 horas de iniciado el tratamiento con oxitetraciclina. En uno de los pacientes que no había respondido al tratamiento con penicilina y sulfadiazina, pudo observarse que a los 3 días de tratamiento con oxitetraciclina la lesión secó y tanto el frotis como el cultivo fueron negativos para los bacilos del carbunco. Knight⁶ comunicó un caso de ántrax de la mejilla izquierda que experimentó mejoría 24 horas después de iniciado el tratamiento con oxitetraciclina. En ese momento de la terapia, el edema y la inflamación disminuyeron y los cultivos se hicieron negativos. A las 72 horas se suspendió el tratamiento y como el paciente siguió bien pudo ser dado de alta una semana más tarde.

Brucellosis. Se ha empleado un buen número de agentes quimioterápicos para el tratamiento de la brucelosis. Sólo con 3 regímenes terapéuticos se han obtenido excelentes resultados: 1) una asociación de sulfadiazina y estreptomina; 2) clortetraciclina, cloramfenicol u oxitetraciclina, y 3) estreptomina o dihidroestreptomina en asociación con oxitetraciclina o clortetraciclina.

Se ha probado que la oxitetraciclina es un arma eficaz contra la brucelosis. En la mayoría de los pacientes, la temperatura desciende a lo normal y la sintomatología objetiva y subjetiva mejora desde los primeros

días siguientes a la iniciación del tratamiento^{6,7-37}. Tanto las infecciones agudas como las crónicas causadas por los microorganismos patógenos comunes para el hombre *Br. abortus*, *Br. suis* y *Br. melitensis*, responden favorablemente a la oxitetraciclina.

Con una dosis de 2 gm. diarios de oxitetraciclina (0,5 gm., cada 6 horas), durante 21 días³⁸; o bien 3 gm. diarios (0,75 gm., cada 6 horas), durante 12 días³⁹, el curso de la enfermedad se modifica favorablemente pudiendo evitarse las complicaciones. Sin embargo, después de un período inicial de recuperación, entre un 20 y un 50 por ciento de los pacientes experimentaron recaídas^{38,40}. Cuando se administra concomitantemente estreptomycinina o dihidroestreptomycinina por vía intramuscular (la dosis generalmente aceptada es de 1 gm. cada 12 horas, durante 1 semana, seguida de 0,5 gm., cada 12 horas, durante otra semana), se obtienen resultados mucho mejores, aun cuando se produzcan recaídas. Por esto es importante observar a los pacientes por largos períodos después de terminada la terapia y, en caso de recaída clínica o bacteriológica, deben tratarse inmediatamente. Puede repetirse el tratamiento inicial o recurrir a otros agentes terapéuticos.

El fracaso de los antibióticos para lograr la erradicación de la *Brucella* de los tejidos de animales y la frecuencia de las recaídas en seres humanos, sugieren que la inclusión intracelular de los microorganismos determina su aislamiento, al menos en parte, impidiendo que los agentes terapéuticos actúen sobre ellos, lo que hace extremadamente difícil la eliminación completa de los gérmenes patógenos⁴¹.

Parece que la total erradicación de los microorganismos de los tejidos depende de los mecanismos de defensa del huésped, como puede deducirse de los estudios experimentales realizados por Shaffer y sus colaboradores⁴². En animales tratados con antibióticos inmediatamente después de infectados con *Brucella*, se suprimió la infección, pero no fueron erradicados los microorganismos. Por otra parte, en animales tratados con una asociación de dihidroestreptomycinina y oxitetraciclina, o clortetraciclina, varias semanas después de haberse producido la infección, los microorganismos fueron completamente erradicados de los tejidos. Durante el intervalo transcurrido entre el establecimiento de la infección y el comienzo de la terapia, los animales desarrollaron evidentemente un grado de inmunidad que secundado por la acción antimicrobiana de los agentes terapéuticos, eliminó la infección³⁹.

En casos de brucelosis focal, la acción de la oxitetraciclina ha dado menos resultados satisfactorios que en casos de infección general o de bacteremia. Bickel y Plattner¹⁰ y Sampaio y sus colaboradores²¹ pudieron tratar eficazmente con oxitetraciclina la brucelosis del sistema nervioso. Janbon y sus colaboradores²⁷, sin embargo, encontraron que las lesiones meningoencefálicas y mielíticas no respondían al antibiótico. Dos de los 4 casos con afecciones hepatoesplénicas, comunicados por estos autores²⁷, respondieron bien al tratamiento. Uno de estos pacientes había estado enfermo durante año y medio. En un caso de bursitis por *Brucella* comuni-

cado por Johnson y Weed³⁵, la administración de oxitetraciclina después de la intervención quirúrgica produjo la recuperación del paciente aun cuando se formó líquido (negativo para la *Brucella*) por debajo de la herida, nueve meses después de la operación. Otros dos grupos de investigadores^{27,31} obtuvieron buenos resultados con oxitetraciclina, en casos de brucelosis de la articulación de la cadera. El antibiótico ha sido ineficaz en espondiloartritis²⁷. Janbon y sus colaboradores²⁷ han comunicado el excelente resultado obtenido, en una semana, en un caso de ateroma aórtico presenil y hepatonefritis con púrpura y hematuria. En otro paciente con hepatonefritis y una endocarditis complicante, la oxitetraciclina no alcanzó a producir una respuesta terapéutica rápida. El paciente falleció a los 4 días de iniciado el tratamiento antibiótico²⁷. Herrell³⁹ ha sugerido que el mejor método hasta la fecha para el tratamiento de las infecciones focales, es la asociación de oxitetraciclina con dihidroestreptomycinina: la primera administrada en dosis de 3 gm. al día, por vía oral, durante 28 días y la segunda, por vía intramuscular, en dosis de 0,5 gm., 2 veces al día.

Difteria. En 6 casos de angina diftérica aguda, Lall y Karenlitz^{42a} encontraron que la oxitetraciclina era eficaz cuando se administraba junto con la antitoxina diftérica. Los cultivos de frotis de la faringe fueron negativos en un promedio de 2,33 días, comparado con el de 21 días en pacientes que sólo habían recibido antitoxina. La oxitetraciclina, por sí sola, eliminó rápidamente el *Corynebacterium diphtheriae* de la nariz y faringe de los portadores.

Peste bubónica. Los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo la oxitetraciclina, son activos contra la *Past. pestis*, *in vitro* y producen buenos resultados terapéuticos en animales inoculados experimentalmente y en casos de infección humana⁴³⁻⁴⁵. McCrumb y sus colaboradores⁴⁴ trataron 3 casos de peste neumónica con oxitetraciclina. La dosis inicial del antibiótico, en 2 casos de 3 a 6 horas de evolución, fue de 500 mg. por vía oral y 500 mg. por vía intravenosa, repetida dos veces con 3 horas de intervalo. Luego, se administró una dosis diaria de 4 gm. del antibiótico, por vía oral, durante 2 días, seguido de 2 a 3 gm. diarios, durante 4 a 5 días. Los efectos de la oxitetraciclina fueron espectaculares. La temperatura se hizo normal en 24 a 30 horas. La mejoría sintomática se produjo antes del descenso de la temperatura a límites normales. Las lesiones pulmonares regresaron al séptimo día. A uno de los pacientes, se le administró oxitetraciclina durante un día y luego estreptomycinina y penicilina. El esputo se hizo negativo en 24 horas, aunque la fiebre persistió por 48 horas. En otro informe, Mercier y McCrumb⁴⁶ describieron 2 casos de peste neumónica tratada con oxitetraciclina dentro de las 2 a 4 horas de la iniciación de la enfermedad. La dosis empleada fue la misma, ya mencionada, excepto que la 2.^a y 3.^a dosis intravenosa fueron de 0,25 gm. en vez de 0,5 gramos. La respuesta fue excelente en ambos casos.

Fiebre por mordedura de rata. Sen y sus colaboradores⁴⁷ trataron con

oxitetraciclina 2 casos de fiebre por mordedura de rata causada por el *Spirillum minus*. A uno de los pacientes se le administró oxitetraciclina por vía oral, cada 6 horas, durante 2 días. La temperatura descendió a lo normal el primer día de tratamiento. Al otro enfermo se le administró oxitetraciclina por vía intravenosa en dosis diarias de 250 mg., durante 2 días. Estuvo afebril al 2.º día de tratamiento. En ambos casos, la convalecencia fue normal, sin que se produjeran recaídas.

Fiebre reumática. Se ha demostrado que la oxitetraciclina hace disminuir la incidencia de las recaídas de la fiebre reumática⁴⁸. Es tan eficaz como la penicilina para mejorar los signos y síntomas de las infecciones estreptocócicas⁴⁹. Además, se ha probado su eficacia como agente profiláctico para prevenir la recidiva de la fiebre reumática en pacientes con antecedentes de la enfermedad⁵⁰. Cole⁵⁰ administró oxitetraciclina en dosis diarias de 0,1 a 0,25 gm., durante un período medio de 18 meses a 143 pacientes que habían sido tratados por fiebre reumática o que presentaban signos de cardiopatía reumática o congénita. Ninguno de los pacientes presentó recidiva de la fiebre reumática aguda, ni desarrolló cardiopatía reumática. No se observó ningún caso de endocarditis bacteriana. En 5 enfermos fue necesario suspender la terapia por presentar reacciones al antibiótico. En 4 de estos pacientes se demostró una hipersensibilidad cruzada a antibióticos similares. El autor llega a la conclusión de que la oxitetraciclina es comparable a la penicilina por su eficacia terapéutica, con la ventaja de producir menos reacciones secundarias. Hahn y sus colaboradores⁵¹ han comunicado que el tratamiento de las infecciones estreptocócicas con penicilina, oxitetraciclina o clortetraciclina, durante un tiempo suficientemente largo, no sólo hace disminuir la frecuencia de la fiebre reumática, sino también las anomalías del electrocardiograma.

Escarlatina. Hoy día, la clásica escarlatina es una enfermedad rara. Los antibióticos permiten al médico dominar la infección antes que alcance un estado fulminante y, además, prevenir las complicaciones. Caldwell y sus colaboradores^{52,53} trataron con oxitetraciclina a 7 pacientes con escarlatina. A los adultos, por lo general, se les administró una dosis inicial de 2 gm. por vía oral, seguida de 0,5 gm., cada 4 horas. A los niños se les administraron 50 mg./Kg. de peso, diariamente. Todos los pacientes se recuperaron con rapidez, con excepción de 1 que padecía de sarampión. La temperatura rectal descendió a menos de 38° C. (100° F.) entre las 24 y 60 horas de iniciada la terapéutica. Los cultivos de frotis de la faringe, practicados al 3.º ó 4.º día del tratamiento, fueron negativos. En 8 casos comunicados por Bernstein y Reber⁵⁴, la terapia con oxitetraciclina produjo una rápida defervescencia, la mejoría de la angina y la desaparición de los estreptococos de los frotis faríngeos. Schlicke y Anderson⁵⁵, trataron un caso de escarlatina con oxitetraciclina después de fracasar otra terapéutica antibiótica previa. El paciente respondió en forma espectacular. Blumroder⁵⁶ ha comunicado un caso de escarlatina complicada con osteomielitis. La penicilina, estreptomycin y clortetraciclina no habían logrado erradicar

la infección ósea. Se administró, entonces, oxitetraciclina en dosis de 250 mg., 3 veces al día, durante dos meses y medio. Se administraron también al paciente vitaminas C, D₂ y calcio. No se observaron signos de intolerancia al antibiótico. La infección pudo ser dominada, y la pierna del paciente recuperó su aspecto y capacidad funcional cinco meses y medio después de haber abandonado el hospital.

Tularemia. Tomb⁵⁷ ha comunicado un caso de tularemia ulceroganglionar transmitida por garrapatas, en el cual la oxitetraciclina fue eficaz después de haber fracasado el tratamiento con clortetraciclina (dosis total de 8 gm.), penicilina y sulfamidas. La oxitetraciclina se administró por vía oral en dosis de 500 mg., cada 4 horas, repetida 4 veces y, luego, 250 mg., cada 4 horas, hasta un total de 4,5 gramos. A las 24 horas de iniciado el tratamiento con oxitetraciclina, el paciente comenzó a sentirse mejor y la fiebre desapareció a las 48 horas. Los dolores ganglionares desaparecieron completamente en el curso de una semana y la úlcera cicatrizó en 10 días. En un caso de infección similar tratado por Yow y sus colaboradores¹⁵, la oxitetraciclina produjo la mejoría, pero la curación completa no se produjo hasta que se hizo el drenaje de los ganglios linfáticos supurantes. En un caso de tularemia que presentaba arañazos de gato, comunicado por Woodworth⁵⁸, la administración de oxitetraciclina produjo una rápida curación. La terapia consistió en aplicaciones de compresas calientes en las regiones axilares y de unguento de oxitetraciclina en las ulceraciones de los dedos, junto con administración oral de oxitetraciclina en dosis de 500 mg., cada 6 horas. La temperatura oral del paciente descendió en el curso de 12 horas y permaneció entre 36° C. y 37,5° C. (98,2° F. y 99,6° F.) durante los primeros 4 días de hospitalización. Al 5.º día el paciente fue dado de alto con la recomendación de seguir tomando oxitetraciclina por varios días más, permaneciendo bien durante los 10 meses del período de observación.

Los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano y la estreptomycin han permitido reducir el porcentaje de mortalidad y acortar el curso de la tularemia en forma espectacular⁵⁹. Foshay⁶⁰, sin embargo, recomienda precaución contra los tratamientos muy cortos, ya que los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano son más bacteriostáticos que bactericidas. Foshay cree que para prevenir las recaídas se requiere la continuación de la terapia durante unos 5 ó 6 días (aun cuando parezca durante ese tiempo, que el paciente está curado), período en que se espera que el mecanismo de defensa natural del huésped "haya vencido a las bacterias infectantes haciéndolas incapaces de proliferar libremente en el organismo".

ESPIROQUETOSIS

Sífilis. El empleo de otros antibióticos distintos a la penicilina para el tratamiento de la sífilis ha sido, hasta ahora, principalmente experimental. Las investigaciones preliminares indican que los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo la oxitetraciclina, son activamente

treponemicidas. Levaditi y Vaisman⁶¹ encontraron que la oxitetraciclina es eficaz para el tratamiento de la sífilis experimental en conejos.

Robinson⁶² comunica que la oxitetraciclina es de valor manifiesto como agente antisifilítico. Se ha comunicado que la oxitetraciclina por vía oral elimina el *Treponema pallidum* de las lesiones húmedas de la sífilis primaria humana, en el curso de 24 horas. Este mismo autor comunica que el 75 por ciento de una serie de casos de sífilis primaria con examen ultramicroscópico positivo tratado con una dosis total de 48 gm. de oxitetraciclina administrada fraccionadamente por vía oral durante un período de 15 días, se hizo clínica y serológicamente negativo al final del primer año de observación. El 25 por ciento restante presentó recaídas mucocutáneas o serológicas.

Es difícil determinar el valor de cualquier antibiótico en el tratamiento de la sífilis latente o de las manifestaciones tardías sin un prolongado período de observación de 10 a 15 años. La dosis de oxitetraciclina que se recomienda para la sífilis tardía, de acuerdo con Robinson, es de 90 gm. en dosis fraccionadas, durante un período de 30 días.

La indicación más importante para emplear un antibiótico de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo la oxitetraciclina, para el tratamiento de la sífilis es la intolerancia a la penicilina o antecedentes de hipersensibilidad a este antibiótico.

Treponematosi tropical. Frambesia, pian. Las investigaciones más extensas sobre el tratamiento de la frambesia proceden del Centro Experimental de la Frambesia en Gressier, Haití. En los primeros informes de este Centro, Loughlin y sus colaboradores^{63, 64} analizaron el tratamiento de 150 pacientes con oxitetraciclina administrada por vía oral. Estos autores observaron que las lesiones primarias y secundarias respondieron mejor y más rápidamente a la oxitetraciclina (7 ó 10 gm. en 3 ó 5 días) que a altas dosis de penicilina procaínica. En más del 80 por ciento de los casos, los treponemas desaparecieron de las lesiones dentro de 24 horas; a las 48 horas, los treponemas quedaron erradicados en todos los casos. Las lesiones primarias, no complicadas por infección secundaria o ulceraciones profundas, se secaron al segundo o tercer día de la terapia. Cuando existía una intensa infección bacteriana secundaria, la cicatrización se hizo entre 10 y 21 días. Las lesiones secundarias de frambesia cicatrizaron después de 24 horas. Las lesiones liquenoides, papulosas y circinadas, y los condilomas curaron al quinto día de tratamiento. En la frambesia terciaria, los efectos de la oxitetraciclina fueron igualmente sorprendentes. Muchos pacientes que se habían considerado como inválidos sin esperanzas, se rehabilitaron. Investigaciones^{43, 65} más recientes han demostrado que la oxitetraciclina administrada por vía intravenosa o intramuscular es tan eficaz como por vía oral. Para el tratamiento de grandes lesiones, profundamente ulceradas o intensamente contaminadas, Loughlin y Mullin⁴³ sugieren la aplicación tópica de oxitetraciclina como coadyuvante de la terapia general. En Africa, Ampofo y Findlay⁶⁶ trataron 6 casos de frambesia secundaria, en

niños, con dosis orales de oxitetraciclina de 1,5 a 2 gm. diarios, durante 7 días. Las espiroquetas desaparecieron dentro de las 24 a 36 horas de comenzada la terapéutica. Todas las lesiones cicatrizaron completamente entre 1 y 4 días. No se presentaron recidivas durante un período de observación de 3 meses. Guimarès y Travassos⁶⁷, en Brasil, comunicaron la curación clínica de 4 casos de frambesia entre 6 y 10 días. Baussay⁶⁸ trató con éxito 7 casos de frambesia con oxitetraciclina administrada por vía oral y aplicada tópicamente. Loughlin y Mullin⁴³ sugieren la siguiente posología: casos incipientes, 2 gm. por vía oral o 200 mg. intramuscularmente cada día durante 5 días; casos tardíos, la misma dosis anterior puede ser conveniente para muchos casos; sin embargo, las ulceraciones indoloras, gomas y las osteoperiostitis deformantes pueden requerir uno o dos cursos terapéuticos adicionales.

PINTA. Loughlin y Mullin⁴³ han comunicado que las lesiones incipientes de pinta responden bien a la oxitetraciclina. Estos autores recomiendan para el adulto la dosis diaria de 2 gm. por vía oral o 250 mg. por vía intravenosa, durante 5 días. En niños, la dosis diaria de oxitetraciclina debe ser de 1 a 1,5 gm. por vía oral o 150 a 200 mg. por vía intramuscular, durante 5 días. En estas dosis, la oxitetraciclina equivale terapéuticamente a 4.800.000 unidades de penicilina de acción prolongada. Olarte y sus colaboradores⁶⁹ encontraron que el *Treponema carateum* desapareció de las lesiones de pinta, en 3 pacientes, entre las 38 y 62 horas de comenzado el tratamiento con oxitetraciclina. La dosis total recomendada por estos autores fue de 5,5 a 7,5 gm. Las lesiones tardías de pinta, por lo general, no responden a la terapia antibiótica⁴³.

BEJEL. El bejel es una treponematosi tropical contagiosa que parece limitada al valle del Eufrates. La penicilina de acción prolongada (absorción lenta) ha producido favorables resultados clínicos en esta enfermedad. No han llegado a nuestro conocimiento comunicaciones referentes al empleo de antibióticos de amplio espectro antimicrobiano en esta afección. No obstante, es probable que los antibióticos sean eficaces ya que poseen una actividad treponemicida.

Espiroquetosis diversas. LEPTOSPIROSIS. Es discutible la eficacia de la terapéutica antibiótica en la leptospirosis. Algunos investigadores opinan que los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano han sido eficaces en la erradicación de la infección⁷⁰⁻⁷⁴. Otros no han observado efectos favorables⁷⁵⁻⁷⁷. Liebowitz y Schwartz⁷² trataron a un paciente moribundo con 0,5 gm. de oxitetraciclina, cada 4 horas, después de que la penicilina no dio resultado. A las 24 horas sus deposiciones fueron negativas al examen de sangre oculta y la mejoría clínica fue apreciable. A los 3 días recuperó la conciencia y la erupción maculopapulosa comenzó a desaparecer. Cinco días después de iniciada la terapia con oxitetraciclina, la bilirrubinemia y demás determinaciones químicas de suficiencia hepática se fueron haciendo normales. Los autores consideran este caso como un ejemplo espectacular de la eficacia de la oxitetraciclina en la leptospirosis. Veronesi y de

Aguar Tartari⁷³ trataron un caso de leptospirosis administrando oxitetraciclina en dosis de 3 gm. diarios, durante 9 días, seguidas de 2 gm. diarios, durante 14 días. Pudo apreciarse mejoría al cabo de 5 días. Ghosh⁷⁴ trató un paciente de leptospirosis, de 60 años en estado crítico, con oxitetraciclina, glucosa intravenosa, vitaminas C y K, y metionina. La oxitetraciclina fue administrada por vía intravenosa en dosis diarias de 250 mg., durante 3 días, seguidas de 1 gm. al día, por vía oral, durante 6 días. Después de la segunda inyección de oxitetraciclina se inició la mejoría del paciente quien recuperó la conciencia y la ictericia comenzó a desaparecer. Fue dado de alta, sano, al 32.º día de hospitalización. Marberg⁷⁰, ha comunicado un estudio de 196 casos de leptospirosis en Israel, en el que observó que mientras que los antibióticos no produjeron resultados netos, la oxitetraciclina pareció acortar el período febril de la enfermedad.

FIEBRE RECURRENTE. Gefel y Rubenow⁷⁸, trataron con oxitetraciclina 7 casos de fiebre recurrente causada por *Borrelia recurrentis* transmitida por garrapatas. A 2 pacientes se les administró el antibiótico por vía oral, a 4, por vía intravenosa, y a 1 por vía intramuscular. En todos los casos tratados parenteralmente, la defervescencia se produjo en el curso de 24 horas, la sangre se hizo estéril en pocas horas y los signos clínicos desaparecieron gradualmente. En el paciente tratado por vía oral con dosis de 55,5 mg./Kg. de peso, durante 5 días, se produjo una recaída.

RICKETTSIOSIS

Fiebre botonosa. Nina^{79,80} trató 57 casos de fiebre botonosa con oxitetraciclina, empleando una o dos dosis únicas de 50 mg./Kg. administradas con 4 días de intervalo. Todos los pacientes se hicieron afebriles dentro de 32 a 48 horas. Las dosis pequeñas fueron eficaces, tanto que el autor no tuvo necesidad de administrar dosis mayores o tratamientos más prolongados. Bertrand y sus colaboradores⁸¹ han comunicado los buenos y rápidos resultados obtenidos en el tratamiento con oxitetraciclina, de otros 3 casos de esta enfermedad.

Fiebre Q. Se ha encontrado que la clortetraciclina, oxitetraciclina y el cloramfenicol son eficaces para dominar la fiebre Q experimental. Aun cuando la clortetraciclina ha sido, con probabilidad, la más extensamente usada en el tratamiento de la enfermedad en el hombre, la información que sigue indica que la oxitetraciclina es también altamente eficaz.

Anderson⁸² trató 3 casos de fiebre Q con oxitetraciclina con dosis de 3 gm. en las primeras 24 horas, seguida de 1,5 gm. al día, durante 3 días. En todos los casos los síntomas mejoraron dentro de 24 horas. Giunchi⁸³ trató a 10 pacientes con una dosis total de 10 a 29 gm. de oxitetraciclina. Nueve de estos pacientes se hicieron afebriles entre 24 y 36 horas, experimentando una rápida mejoría del estado general con desaparición de la cefalea, las artromialgias, los dolores torácicos, y disminución de la astenia. En alguno de estos casos se había empleado previamente penicilina, sin conseguir modificar el curso de la enfermedad. Un paciente con

una orquiepididimitis de complicación respondió bien, aunque menos espectacularmente que los otros 9 casos. La temperatura descendió rápidamente, mas el dolor localizado en el sitio de la infección persistió durante un mes. Decourt y sus colaboradores⁸⁴ han comunicado un caso de fiebre Q en un hombre que trabajaba con animales en un laboratorio. Este paciente no había respondido a la penicilina ni a la clortetraciclina. Se le administró inicialmente una dosis de 3 gm. de oxitetraciclina, seguida de 2 gm. diarios. La mejoría de la cefalea fue casi inmediata, la temperatura descendió a lo normal dentro de una semana, y el paciente comenzó a ganar peso. La sintomatología pulmonar fue mejorando gradualmente. Kreuziger⁸⁵ ha comunicado que en 5 casos la respuesta a la oxitetraciclina fue inmediata. Frascarelli⁸⁶ ha informado haber podido dominar la infección en 13 casos, en el curso de 24 a 48 horas desde el comienzo del tratamiento con oxitetraciclina. Bickel y Plattner¹⁰ trataron a 2 pacientes, uno de los cuales había previamente experimentado una recaída después de un curso terapéutico con clortetraciclina. Ambos casos respondieron con rapidez. De este modo respondió también un caso comunicado por Reber⁸⁴, y 5 casos de Simrock y Siebert⁸⁷. En los 4 casos dados a conocer por Hildebrandt⁸⁸, la defervescencia se produjo a las 24 horas de iniciada la terapia con oxitetraciclina. Los signos de infiltración pulmonar desaparecieron de 6 a 8 días más tarde.

Erupción rickettsiósica. Rose^{89,90} trató 8 casos de erupción rickettsiósica con oxitetraciclina (dosis total de 2,5 a 16 gm.) logrando una uniforme y espectacular mejoría, con alivio de la cefalea y del malestar, y remisión de la temperatura en el curso de 48 horas. La mejoría sintomática fue acompañada de la rápida desaparición de las erupciones cutáneas. Aun cuando la erupción rickettsiósica no es una enfermedad fatal, el curso natural de la infección es, por lo general, suficientemente grave como para que se justifique la terapia antibiótica.

Fiebre moteada de las Montañas Rocosas. Se ha comunicado que los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano son de eficacia espectacular en esta enfermedad. Woodward y Smadel⁹¹ comunicaron que en 37 casos tratados con cloramfenicol la defervescencia se produjo en un promedio de 3,1 días. En 6 pacientes a quienes se administró oxitetraciclina y en 2 tratados con clortetraciclina la defervescencia se produjo en 2,5 y 3,1 días por término medio, respectivamente.

Schoenbach y sus colaboradores⁹² comunicaron 2 casos de fiebre moteada de las Montañas Rocosas, en niños. Uno de ellos, tratado con oxitetraciclina al tercer día de enfermedad, se hizo afebril en el curso de 72 horas. La erupción, intensificada durante los 3 primeros días de tratamiento, comenzó a desaparecer. El otro niño, gravemente enfermo, fue tratado 9 días después de contraída la infección. A las 36 horas, la fiebre descendió a lo normal y la convalecencia prosiguió en forma regular. Los adultos recibieron alrededor de 3 gm. de oxitetraciclina al comienzo de la enfermedad y, luego, 1 gm. cada 8 horas. A los niños se les adminis-

traron aproximadamente dos tercios de la dosis de los adultos. En 6 casos⁹³, la erupción desapareció a las 48 horas de iniciada la terapia; la temperatura se hizo normal entre 1,5 y 3,5 días; al tercer día todos los pacientes convalecían. En un caso grave no se produjo mejoría después de 2 días de tratamiento con oxitetraciclina, inyecciones de suero fisiológico, glucosa, y transfusiones de plasma sanguíneo. Por ello, se comenzó a administrarles cloramfenicol por vía intravenosa. A las 36 horas, la temperatura persistía elevada; no obstante, disminuyó la perturbación mental. Es probable que la falta de respuesta se haya debido a la absorción defectuosa del antibiótico en un tracto gastrointestinal atónico, lo que produjo una baja concentración sanguínea del antibiótico. Este enfermo posiblemente hubiera sucumbido a causa de la toxemia producida por la enfermedad de no haber sido tratado con antibióticos. Bauer y sus colaboradores⁹⁴ trataron a 2 niños, con oxitetraciclina, al cuarto y décimo día de la enfermedad; la respuesta terapéutica fue sorprendente. La toxicidad de la infección disminuyó en 24 horas y la defervescencia se produjo a las 60 y 48 horas.

Tifus exantemáticos. TIFUS EPIDÉMICO. Knight y Ruiz-Sánchez⁹⁵ trataron con oxitetraciclina, durante 3 días, 3 casos de tifus epidémico (transmitido por piojos). Los pacientes se hicieron afebriles dentro de 36 a 54 horas. De Magalhaes y sus colaboradores^{96,97} trataron satisfactoriamente con oxitetraciclina, 7 de 8 casos graves de tifus epidémico. Uno de los pacientes falleció 7 horas después de haber sido hospitalizado, alcanzando a recibir sólo 1,75 gm. del antibiótico. Este caso parece ser el único fatal registrado en la literatura referente al tratamiento del tifus epidémico con oxitetraciclina. Tres investigadores sudamericanos⁹⁸⁻¹⁰⁰ comunicaron 32 casos de tifus epidémico que respondieron a la terapia con oxitetraciclina entre 1 a 3,5 días. Killough y Magill¹⁰¹ han comunicado 5 casos de tifus epidémico, uno de los cuales ingresó moribundo en el hospital. Se administró oxitetraciclina en dosis de 75 mg./Kg. de peso, diariamente, a continuación de una dosis inicial de 25 mg./Kg. La respuesta de todos los pacientes, incluyendo el que se consideraba fatalmente enfermo, fue uniformemente buena. La temperatura se hizo normal entre 3 y 5 días, el estupor, presente en 4 de los pacientes de mediana gravedad en el momento de la hospitalización, mejoró en el curso de 24 horas. El paciente moribundo presentaba alteraciones psicóticas al ingresar en el hospital, que persistieron hasta el noveno día (2 días después de terminada la terapia con oxitetraciclina). En todos los casos, la convalecencia fue normal.

TIFUS MURINO. El tifus murino transmitido por pulgas, es también sensible a la acción de la oxitetraciclina. Bauer y sus colaboradores⁹⁴ han comunicado un caso de tifus murino en el cual la iniciación de la terapia con oxitetraciclina produjo una mejoría clínica a las 24 horas y la defervescencia en 2,3 días. Se administró al paciente una dosis total de 12 gm. de oxitetraciclina. En un caso comunicado por Janbon y sus colaboradores^{27,102}, la rapidez de la respuesta a la oxitetraciclina se consideró espectacular. La dosis total administrada fue de 9 gm. del antibiótico (3

gm. diarios, durante 3 días). Knight⁶ informó sobre 2 casos de tifus murino, uno de los cuales se hizo afebril y comenzó a convalecer a las 30 horas de tratamiento. En el otro paciente la mejoría clínica comenzó al tercer día del tratamiento, necesitando más de 4 días para hacerse afebril.

Tifus tsutsugamushi. ("scrub"). Ley y Smadel¹⁰³ consideran la "respuesta clínica espectacular" del tifus "scrub" o fiebre tsutsugamushi (transmitido por arácnidos) a los antibióticos, como el resultado de las propiedades rickettsiostáticas de estos medicamentos que "constituye una tregua entre el agente causante de la enfermedad y el paciente, durante un período de 5 a 7 días", dependiendo la verdadera curación del desarrollo de la respuesta inmunitaria del huésped. Por esta razón, se observa agudización o recaída de la infección en los pacientes a quienes se ha administrado un tratamiento de corta duración antes del séptimo día de la enfermedad. No se han observado recaídas en enfermos tratados después de 7 ó más días de comenzada la enfermedad¹⁰³. Katsura¹⁰⁴ sugiere que si los antibióticos van a ser usados al comienzo de la enfermedad, deben ser administrados en pequeñas dosis, de manera que el paciente tenga la oportunidad de desarrollar su inmunidad y que no sufra recaídas. Baily y sus colaboradores^{105,106} emplearon oxitetraciclina para el tratamiento de 46 pacientes con tifus tsutsugamushi. El promedio del período febril desde el comienzo de la terapia fue de 37 horas. Prezyna y sus colaboradores¹⁰⁷ comunicaron 10 casos de tifus tsutsugamushi tratados con oxitetraciclina, en los cuales la defervescencia se produjo en un promedio de 49 horas de comenzado el tratamiento. Dos pacientes que inicialmente fueron tratados al quinto día de la enfermedad, recayeron; no obstante, respondieron a un segundo curso terapéutico (4 a 5 gm. de oxitetraciclina en dosis de 0,25 a 0,50 gm., cada 6 horas). La prevención del tifus tsutsugamushi se consigue administrando profilácticamente antibióticos, a intervalos de una semana, durante 4 a 6 semanas, a individuos que se sabe están expuestos a contraer la enfermedad¹⁰⁶.

VIROSIS

Fiebre por arañazo de gato. Aun cuando la fiebre producida por arañazos de gato (linfadenitis viral benigna) puede mejorar sin tratamiento, los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano acortan el curso de la enfermedad y previenen la supuración de los ganglios linfáticos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Wegmann y sus colaboradores¹⁰⁸ han comunicado la mejoría notoriamente rápida, con involución de la tumefacción de los ganglios linfáticos en un paciente tratado con oxitetraciclina. En este caso habían sido ineficaces la penicilina y la clortetraciclina. A una joven tratada por Quinn¹¹¹ se le administraron dos cursos de tratamiento con oxitetraciclina (500 mg., 4 veces al día), durante la tercera y quinta semana de la enfermedad. Después del primer curso terapéutico, la linfadenitis, involucionó en un 50 por ciento y la lesión cutánea cicatrizó casi completamente. El segundo curso terapéutico determinó una mejoría gradual; a las 8

semanas después del comienzo de la enfermedad las lesiones habían evolucionado completamente. En un caso comunicado por Gsell y sus colaboradores¹¹² se pudo apreciar la mejoría después de 4 días de tratamiento con oxitetraciclina, a dosis diarias de 2 gm.; la defervescencia completa se produjo al undécimo día. En este caso, se extirpó el ganglio linfático afectado y el paciente se hizo de nuevo afebril durante una semana, después de lo cual la recuperación fue rápida. Un caso comunicado por Charbonneau¹¹³ fue evidentemente curado con oxitetraciclina (750 mg., cada 4 horas), durante 8 días. Lange¹¹⁴ comunicó un caso de fiebre por arañazo de gato en una niña de 4 años a la que se administraron 100 mg. de clortetraciclina, cada 4 horas. Su temperatura se hizo normal a los 2 días, mas no se observaron modificaciones de los nódulos o pápulas. Se suspendió, entonces, la clortetraciclina y se reemplazó por oxitetraciclina en dosis de 200 mg., cada 6 horas. Al cabo de 4 días, los nódulos disminuyeron de tamaño, mas la niña tuvo náuseas. Se reemplazó entonces la oxitetraciclina por el cloramfenicol, a dosis de 250 mg., cada 6 horas, durante 2 semanas; al cabo de las cuales las pápulas desaparecieron y los nódulos se redujeron a cerca del tamaño natural. Phillips¹¹⁵ ha comunicado un caso probable de fiebre por arañazo de gato que respondió a la oxitetraciclina. La paciente presentó síntomas clínicos de la enfermedad, aun cuando la prueba cutánea fue negativa. Con la terapia de oxitetraciclina, la fiebre cedió en 2 días y los nódulos y lesiones cutáneas desaparecieron después de 3 semanas.

Infecciones herpéticas. López Cortés¹¹⁶ trató 10 casos de herpes zóster con oxitetraciclina en dosis de 500 mg. cada 6 horas. El dolor disminuyó a las pocas horas de iniciado el tratamiento y desapareció dentro de 2 a 4 días. Las erupciones curaron en pocos días, salvo las lesiones gangrenosas que tardaron más en cicatrizar. Las infecciones gangrenosas desaparecieron más lentamente. En 7 de los casos observados durante 1 a 6 meses no se presentaron dolores postherpéticos. F. Prats y L. Toro, comentando la comunicación de López Cortés¹¹⁶, manifestaron que ellos también se han impresionado, en forma favorable, con los resultados obtenidos con oxitetraciclina en varios casos de herpes zoster, hallando que, en casos graves, se debe combinar la cortisona o el ACTH con la oxitetraciclina. Mardrus¹¹⁷ ha comunicado 13 casos de infección herpética en los cuales la oxitetraciclina, administrada durante 3 días, ejerció un efecto benéfico con mejoría de los síntomas, al cabo de 2 días de tratamiento, y de la cicatrización de las lesiones al cuarto o quinto día. Durante la convalecencia, los pacientes se quejaron de astenia, que desapareció en 8 a 10 días. Robinson y sus colaboradores¹¹⁸ observaron en 4 casos de herpes zóster, rápido alivio del dolor y la desaparición de las lesiones en 6 a 12 días. En 5 casos, la oxitetraciclina no surtió efecto. Del Villar Madrid¹¹⁹ ha comunicado 2 casos de herpes del oído tratados en forma satisfactoria con oxitetraciclina. A uno de los pacientes diagnosticado inmediatamente de iniciada la enfermedad se le administraron 0,5 gm. de oxitetraciclina, cada 4 horas,

curándose por completo en 72 horas. El otro paciente fue visto al octavo día de la enfermedad y presentaba el clásico síndrome de Ramsay Hunt con intensos dolores, tinnitus y parálisis facial. El tratamiento con penicilina y clortetraciclina fue ineficaz. Con 0,5 gm. de oxitetraciclina cada 4 horas, desapareció el dolor en el curso de 24 horas, la inflamación al quinto día y la parálisis facial al undécimo. Algún tinnitus persistió por algún tiempo más. Stiglich¹²⁰ trató 3 casos de herpes zóster con oxitetraciclina y 9 con oxitetraciclina y antihistamínicos. Todos respondieron bien al tratamiento. Caldwell y sus colaboradores⁵² comunicaron un caso de herpes zoster en un niño de 6 años, que fue tratado con oxitetraciclina en dosis diarias de 50 mg./Kg. de peso. En 2 días el dolor desapareció y las vesículas se secaron. Bayona¹²¹ y Blattner¹²² dieron cuenta también de muy buenos resultados en casos de infección herpética tratados con oxitetraciclina. Miller¹²³ ha encontrado que el herpes simple responde mejor a la oxitetraciclina que a cualquier otro antibiótico. Herrell y sus colaboradores¹²⁴ y Di Caprio y Rantz¹²⁵, por otra parte, no han sido bien impresionados con los efectos de la oxitetraciclina en las infecciones herpéticas.

Psitacosis. La oxitetraciclina es eficaz contra la psitacosis u ornitosis¹²⁶⁻¹²⁸. Fitz y sus colaboradores¹²⁸ administraron oxitetraciclina a 3 pacientes que habían estado enfermos durante cuatro a seis días. Uno de ellos no había respondido a la penicilina. La administración de oxitetraciclina produjo una rápida mejoría con defervescencia en el curso de 1 a 3 días. No se produjeron recaídas. Pollard y sus colaboradores¹²⁹ comunicaron la rápida mejoría de 2 pacientes, con la administración de 3 gm. (250 mg. 4 veces al día, por vía oral) de oxitetraciclina. En uno de los pacientes que había contraído la enfermedad una semana antes de iniciarse el tratamiento, el título de la prueba de fijación del complemento ascendió a 1:640 persistiendo hasta 4 meses después. El otro paciente fue tratado al segundo día de la enfermedad, persistiendo evidente la reacción de anticuerpos hasta cuatro meses después de curado. Aparentemente, los virus fueron eliminados antes de que se produjera la fase de estimulación antigénica. Nieth¹³⁰ comunicó un caso que respondió dentro de 5 días a la administración intramuscular de oxitetraciclina en dosis de 1 gm. al día. Rugiero y sus colaboradores¹³¹ trataron un caso de psitacosis, con oxitetraciclina, observando una respuesta favorable a las 48 horas; sin embargo, el tratamiento se continuó durante 15 días más. La dosis total de oxitetraciclina administrada a este paciente fue de 19,5 gm. Bassett¹³² inició con oxitetraciclina el tratamiento de 2 pacientes, enfermos dos semanas antes de diagnosticarse la enfermedad. Por esto, es difícil evaluar el papel de la oxitetraciclina en la mejoría del enfermo; sin embargo, la rápida defervescencia (en el curso de 12 horas) en uno de los pacientes, y la mejoría sintomática experimentada por el otro que ya estaba afebril cuando se inició el tratamiento, sugieren que la oxitetraciclina tuvo una parte manifiesta en la curación de la enfermedad. Perlman y Milzer¹³³ han comunicado 2 casos de psitacosis que fueron tratados con oxitetraciclina en dosis

de 250 mg. cada 6 horas. En 1 caso, la temperatura se hizo normal al tercer día de tratamiento y las manifestaciones torácicas curaron al sexto día. El otro paciente tuvo períodos febriles en dos ocasiones después de iniciado el tratamiento; mas al quinto día la temperatura se hizo y persistió normal. Las manifestaciones torácicas curaron gradualmente, siendo dado de alta del hospital a los 23 días de su admisión.

Un paciente tratado por Heggo y Kornstad¹³⁴ recayó después de responder inicialmente a una dosis de 1,75 gm. de oxitetraciclina. Este enfermo no respondió al tratamiento con sulfadiazina, pero sí a la terapia con tetraciclina administrada más tarde. Cooper¹³⁵ comunicó un caso en el cual la penicilina, los antipiréticos y analgésicos produjeron una remisión gradual de los síntomas, pero después se presentó una recaída. Esta, y otra que se presentó más tarde, fueron tratadas con oxitetraciclina. El paciente curó, pero después de una larga convalecencia que no le permitió reintegrarse a sus actividades normales por varios meses. Silverstein¹³⁶ dio a conocer 2 casos que respondieron rápidamente y bien a la oxitetraciclina; pero que recayeron durante las 2 semanas siguientes a haber sido dados de alta en el hospital. Estas recaídas respondieron en forma gradual a la penicilina. Para evitar las recaídas y el desarrollo de complicaciones, es aconsejable continuar el tratamiento durante varios días, después de que el paciente se haya hecho afebril^{134, 137}. Se ha sugerido como sistema terapéutico para los casos agudos, la administración de 0,5 gm. de oxitetraciclina por vía intravenosa, cada 8 horas, hasta que la mejoría sea manifiesta, continuando con dosis diarias de 2 gm., por vía oral, hasta que la temperatura se mantenga normal durante 5 días. En casos de menos gravedad, puede no ser necesaria la terapia intravenosa. La terapéutica adecuada con antibióticos de amplio espectro antimicrobiano hace que el pronóstico de la psitacosis sea bueno. Antes de que se dispusiera de estos agentes terapéuticos, el porcentaje de mortalidad en la psitacosis era del 20 al 55 por ciento^{131, 138}. Hoy día es probablemente menor del 3 por ciento¹³⁸.

Linfogranuloma venéreo. Se han empleado con éxito la oxitetraciclina y algunos otros antibióticos de amplio espectro antimicrobiano para el tratamiento de las fases agudas y crónicas del linfogranuloma venéreo¹³⁹⁻¹⁴³.

Como se ha destacado con frecuencia, los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano son eficaces contra los virus del grupo llamado de "molécula compleja" (gran tamaño), que incluye los de la psitacosis, linfogranuloma venéreo y tracoma.

Las infecciones quirúrgicas difieren de las infecciones médicas en tres importantes aspectos: 1) la infección es frecuentemente el resultado de la acción sinérgica de varios microorganismos; 2) el desarrollo de inmunidad específica contra cada uno de los múltiples microorganismos, es difícil y por lo tanto el dominio de la infección debe hacerse por otros medios; y 3) la infección produce necrosis de los tejidos y trombosis de los vasos sanguíneos con necrosis consecutiva y formación de abscesos. Además, pueden producirse abscesos metastáticos en los pulmones o en otro sitio como consecuencia de trombosis sépticas¹.

PROFILAXIS DE LA INFECCION

En operaciones limpias, debe tenerse toda clase de cuidados para seguir la rutina establecida a fin de prevenir la contaminación de la herida con microorganismos procedentes de la piel del paciente o con gérmenes virulentos provenientes de otras partes. La incidencia de las infecciones postoperatorias puede también disminuirse evitando cuidadosamente el traumatismo innecesario de los tejidos, dejando lo menos posible de cuerpos extraños ya sea en forma de suturas, drenajes y compresas; cerrando los "espacios vacíos"; asegurando una buena hemostasis y afrontando los tejidos sin presión.

En las heridas recientes y limpias, con excepción de las fracturas compuestas y de las heridas con grave y extensa lesión de los tejidos blandos, a veces está justificada la terapia antibiótica profiláctica. Debe darse la mayor importancia a la técnica aséptica. Con frecuencia, en casos de lesiones, los microorganismos que se introducen en el momento de producirse la herida son mucho menos importantes que aquéllos que penetran al organismo por medio de la nariz, faringe o dedos de las personas que cuidan al enfermo. Es necesario insistir en el uso de gorras, máscaras y guantes esterilizados, en las salas de urgencia. Ha de tenerse especial cuidado en convertir una herida contaminada en una herida limpia, mediante su limpieza y la extracción completa de los tejidos necrosados. Algunos autores recomiendan la aplicación tópica de antibióticos en solución, por irrigación o aplicando vendajes húmedos en heridas recientes, particularmente en quemaduras¹.

Al cabo de 8 horas la infección se establece en una herida y, entonces,

la terapéutica antibiótica está justificada. La oxitetraciclina, debido a su amplio espectro antimicrobiano, es de especial importancia cuando existe infección de flora probablemente de origen mixto pero desconocida. En caso de guerra o de algún desastre, cuando no sea posible el cuidado inmediato de las heridas, la terapéutica antibiótica profiláctica está también totalmente justificada y la oxitetraciclina es valiosa por su actividad antimicrobiana de amplio espectro. Debe administrarse por vía oral en dosis de 500 mg., cada 6 horas. Puede emplearse por vía intramuscular en dosis de 100 mg., cada 8 horas, en los pacientes que no pueden tomar la medicación por vía oral. En casos de shock o de posible shock, se recomienda la administración intravenosa en dosis de 500 mg. cada 12 horas.

La terapia antibiótica profiláctica es de valor para prevenir la diseminación de la infección en aquellas operaciones dentro o a través de zonas infectadas, como en el empiema de la vesícula biliar. También se justifica esta terapia antibiótica profiláctica en pacientes expuestos a complicaciones pulmonares, como en el caso de las operaciones abdominales altas en enfermos de edad avanzada, que normalmente tienen respiración diafragmática. Está indicada también en operaciones sobre zonas normalmente contaminadas, como la orofaringe, los pulmones y el intestino. La oxitetraciclina se ha empleado en dosis de 500 mg. cada 6 horas, durante 4 días²⁻⁵ antes de operaciones sobre el tracto intestinal. El valor de esta terapéutica no se limita, probablemente, a su efecto sobre sólo la flora intestinal, sino que representa una defensa contra la invasión de los tejidos por bacterias en virtud de la concentración que alcanza la oxitetraciclina en los tejidos que circundan la herida. En general, la oxitetraciclina suprime los microorganismos coliformes, clostridios y *Bacteroides*. Ejerce un efecto que no puede predecirse, sobre los estafilococos y enterococos que pueden aumentar o disminuir. Las levaduras y el *Proteus* (y hasta cierto punto las *Pseudomonas*) tienden a aumentar^{2, 4, 6-12}. La obstrucción o ulceración puede impedir el efecto del antibiótico¹³. A causa de su relativa ineficacia contra el *Proteus*, se ha empleado una asociación de oxitetraciclina con neomicina para la preparación del intestino¹⁴⁻¹⁹. Como rutina se administran 250 mg. de oxitetraciclina y 1 gm. de neomicina, cada hora durante 4 horas y, luego cada 4 horas, preparando así el intestino para la operación que debe practicarse al tercer día. La neomicina es también eficaz contra los gérmenes grampositivos. Milberg y sus colaboradores¹⁶ comunicaron haber encontrado cultivos estériles del intestino en el 60 por ciento de los pacientes que recibieron la asociación terapéutica mencionada. Turell y sus colaboradores¹⁸ son partidarios de este mismo procedimiento preoperatorio. Prigot y sus colaboradores¹⁹ comunicaron que la asociación de oxitetraciclina y carbomicina* fue eficaz para preparar el intestino preoperatoriamente. El vaciamiento intestinal por medio de una dieta de

escaso residuo, laxantes suaves y enemas, continúa siendo una parte importante en la preparación quirúrgica intestinal. Si los antibióticos no producen una suficiente catarsis, deben emplearse catárticos salinos como tratamiento complementario. Finalmente, los antibióticos no son el sustituto de una técnica quirúrgica precisa, pero sirven, en particular, para evitar la contaminación y la tensión en la línea de sutura^{5, 20-22}.

Cohn y Rives²³ han demostrado experimentalmente que los antibióticos administrados por vía parenteral protegen la línea de sutura, y que el lavado del lumen intestinal con un antibiótico de amplio espectro antimicrobiano, preserva un intestino isquémico de la necrosis y la previene en un segmento estrangulado de intestino delgado de una longitud hasta de 30 centímetros largo. Los mismos autores hallaron que esta técnica protege al intestino en el caso grave de anastomosis de secciones desvascularizadas del colon.

INFECCIONES YA ESTABLECIDAS

Pulaski²⁴ fue quien primero dio a conocer un extenso estudio sobre la eficacia de la oxitetraciclina en las infecciones de los tejidos blandos y encontró que era eficaz contra una diversidad de infecciones entre las que se incluyen celulitis, furunculosis, carbuncos, mordeduras humanas, actinomicosis cervical y peritonitis. Las observaciones de este autor han sido confirmadas por muchos otros, que han hallado que la oxitetraciclina es eficaz en el tratamiento de celulitis con o sin formación de abscesos²⁵⁻³¹.

Los estafilococos "ubicuos" constituyen una causa corriente de infecciones cutáneas y solos o asociados con otros agentes patógenos, son la causa más común de la infección de las heridas. Los estafilococos elaboran las enzimas coagulasa y fibrinolisisina y una exotoxina necrosante. Las infecciones producidas por estos gérmenes tienden a permanecer localizadas con producción de tejidos necróticos y formación de abscesos. Las comunicaciones iniciales demostraron la eficacia de la oxitetraciclina en las infecciones estafilocócicas^{11, 32}. Como en el caso de la penicilina, un creciente número de cepas de estafilococos se ha ido haciendo resistente a la oxitetraciclina; en algo más de la mitad de acuerdo con algunos informes. Sin embargo, Pulaski y sus colaboradores²⁸ encontraron en 1952, entre 228 cepas de estafilococos, solamente un 11 por ciento resistente a la oxitetraciclina. Eisenberg y sus colaboradores³³, en 1953, hallaron entre 255 cepas de *M. pyogenes* var. *aureus*, un 73 por ciento sensible a la oxitetraciclina. Este antibiótico permanece eficaz contra la mayoría de estafilococos encontrados en pacientes ambulatorios³⁴. En 1955, Rees y sus colaboradores³⁵ han comunicado no haber hallado microorganismos resistentes a la oxitetraciclina en un estudio de 200 cepas de *Staph. pyogenes* aislados de pacientes ambulatorios. En la actualidad, se está haciendo evidente el hecho de que el desarrollo de resistencia a los antibióticos tiende a hacerse menor³⁶.

Los estreptococos, con frecuencia, invaden el organismo a través de

* El nombre comercial de Chas. Pfizer & Co. para la carbomicina, es Magnamicina.

heridas sin importancia. Por lo general, la fuente de contaminación es el aparato respiratorio humano. La infección tiende a ser difusa y se extiende rápidamente produciendo linfangitis y linfadenitis. Las infecciones producidas por este microorganismo han perdido mucho de su gravedad debido a la terapia antibiótica. Los estreptococos hemolíticos del grupo A figuran entre los más sensibles de los cocos grampositivos a la oxitetraciclina³⁷⁻⁴⁰ y las infecciones producidas por estos microorganismos se curan rápidamente^{25,41}. Los demás estreptococos hemolíticos y el *Str. viridans* son también sensibles a la oxitetraciclina. Los estreptococos no desarrollan resistencia; sin embargo, algunos estreptococos anaerobios, los no hemolíticos, el *Str. viridans* y los enterococos pueden ser menos sensibles a la oxitetraciclina. Por fortuna, estos microorganismos son, por lo general, de baja virulencia y su resistencia no constituye de ordinario un serio problema. En opinión de Pulaski y Shaeffer⁴² la oxitetraciclina es considerada como uno de los medicamentos de elección contra las infecciones por estreptococos no hemolíticos.

Por lo regular en las infecciones del tracto urinario y en las relacionadas con el tracto digestivo, tales como colecistitis, apendicitis y peritonitis, se encuentran bacilos gramnegativos. También se hallan en heridas abiertas, como quemaduras, y en infecciones crónicas, como las úlceras tróficas. Los gérmenes coliformes (*E. Coli*, *A. aerogenes*), la *K. pneumoniae* (que puede identificarse con el *A. aerogenes*) y la *Salmonella typhosa* son, por lo general, sensibles a la oxitetraciclina. La *Ps. aeruginosa* puede ser sensible a la oxitetraciclina, mas el *Proteus* suele ser resistente a ella. La incidencia de bacilos gramnegativos resistentes es mayor en las infecciones de pacientes hospitalizados que en las de los ambulatorios. Los bacilos gramnegativos son, por lo general, relativamente no virulentos; no obstante, pueden causar serias enfermedades en pacientes debilitados o en infecciones complicadas. Los bacilos gramnegativos tienen mayor tendencia a desarrollar resistencia. La oxitetraciclina ha probado ser eficaz en infecciones por gérmenes sensibles^{11, 27, 28, 43, 44}. En casos de resistencia a la oxitetraciclina, una sulfamida, la estreptomina, el cloramfenicol, o aún agentes tóxicos como la neomicina, bacitracina y polimixina pueden emplearse de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad. La neomicina es de eficacia especial contra el *Proteus*. Debe también considerarse la posibilidad de emplear la oxitetraciclina en asociación con estos antibióticos. Una combinación terapéutica de este tipo puede contribuir a disminuir la toxicidad. Por ejemplo, los efectos tóxicos de la polimixina pueden reducirse usándola en dosis más pequeñas con oxitetraciclina contra las infecciones por *Pseudomonas*.

Existe un evidente aumento del número de infecciones debidas a Bacteroides⁴⁵. La oxitetraciclina ha dado buenos resultados en el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos^{11, 45, 46}.

Las infecciones por clostridios pueden ser el resultado de la contaminación con materias fecales o con tierra. Como los clostridios son

anaerobios estrictos, pueden implantarse profundamente en una herida y causar su infección. Los microorganismos productores de gangrena gaseosa (*Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum*, *Cl. bifermentens*, *Cl. histolyticum*) se multiplican en heridas contusas graves en las cuales el tejido necrosado y los cuerpos extraños que están presentes favorecen la rápida diseminación de la infección. Los gérmenes elaboran exotoxinas letales, necrosantes y hemolíticas, hialuronidasa y otras enzimas. El *Cl. tetani* es mortífero más por su toxina que por su multiplicación.

Se ha demostrado que la oxitetraciclina es eficaz contra los clostridios *in vitro*^{37, 40, 47} e *in vivo*^{37, 48, 49}. Newton y sus colaboradores^{50, 51} hallaron la oxitetraciclina muy eficaz contra los clostridios cultivados de material obtenido de heridas de guerra, en Corea. El 98 por ciento de los gérmenes encontrados era sensible a la máxima concentración sanguínea obtenida después de la administración por vía oral de 0,5 gm. del antibiótico. Pulaski y sus colaboradores²⁸ lograron excelentes resultados en 3 pacientes con celulitis producida por clostridios. Cuatro pacientes con gangrena gaseosa de una pierna respondieron bien a la oxitetraciclina y al tratamiento operatorio. Altemeier y Culbertson⁵² han recomendado el uso de la tetraciclina para el tratamiento de la miostitis por clostridios. Los antibióticos desempeñan un limitado papel en el tratamiento del tétanos, debido a la naturaleza propia de la enfermedad.

Se ha probado que la oxitetraciclina es eficaz en el tratamiento de la celulitis actinomicótica^{28, 53-55}.

La oxitetraciclina es también eficaz en tipos especiales de celulitis tales como las producidas por mordeduras humanas^{28, 31}, mordeduras de perro^{28, 31} y angina de Ludwig^{31, 56}. En estas infecciones, por lo general, existe una flora microbiana mixta con estreptococos aerobios y anaerobios o estafilococos y, a veces, bacilos fusiformes, espiroquetas e incluso bacilos gramnegativos. Se han tratado también con completo éxito las infecciones de los espacios aponeuróticos y de las vainas tendinosas de la mano. La parotiditis es producida regularmente por estafilococos y con menos frecuencia por estreptococos que, en este caso, evoluciona en forma más fulminante. El tratamiento comprende radioterapia y administración de antibióticos. La oxitetraciclina ha demostrado su eficacia en estos casos^{24, 28}. En la mastitis que acaece después del parto y que casi siempre es producida por el *Staph. aureus*, probablemente derivado de las vías respiratorias de la madre o de la boca del niño, la oxitetraciclina constituye un tratamiento eficaz⁵⁷. Sawyer y Walker⁵⁸ comunicaron que la mastitis más grave puede abortar si se emplea oxitetraciclina precozmente, y encontraron que la mayoría de las cepas de estafilococos causantes de las infecciones, son resistentes a la penicilina.

Riddle⁵⁵ afirmó que la oxitetraciclina es de incalculable valor para el odontólogo. El *Staph. aureus*, a menudo, está presente en las infecciones orales; sin embargo, este mismo autor encontró que el *Str. viridans* era, con frecuencia, el agente causal de infecciones dentales y mostraba ex-

trema virulencia. En la mayoría de los casos, el germen era altamente sensible a la oxitetraciclina. Este antibiótico fue eficaz en una diversidad de afecciones tales como la pericoronitis, dientes incluídos, fistulas antro-orales, extracciones, osteítis alveolar, fracturas, abscesos alveolares, gingivitis, celulitis, abscesos peridentales y osteomielitis. La oxitetraciclina durante 24 horas previno eficazmente la bacteriemia que pudo ocurrir hasta en el 86 por ciento de los pacientes después de extracciones dentales. Jaffe y Redish⁵⁹ han comunicado una experiencia similar. Shpuntoffs⁶⁰ halló que la oxitetraciclina administrada tópicamente como taponamientos o administrada por vía general, era eficaz en la angina de Vincent y en los abscesos periapicales. Zander y Clark⁶¹ han revisado el empleo de antibióticos hasta el año 1954, incluyendo la oxitetraciclina, en las enfermedades orales.

La oxitetraciclina, debido a su amplio espectro antimicrobiano, es apropiada para el tratamiento de aquellas infecciones que se caracterizan por tener una flora microbiana mixta grampositiva y gramnegativa: heridas abiertas, quemaduras, úlceras tróficas y gangrena diabética. Diferentes informes atestiguan su eficacia en estas infecciones^{27, 62-64}. Aun cuando se pueden obtener cultivos positivos de heridas superficiales, puede prevenirse la infección invasora. Walker⁶⁵ encontró que la oxitetraciclina fue de valor en el tratamiento de 70 enfermos con gangrena diabética, considerando que este antibiótico hizo innecesaria la operación en algunos pacientes o limitó la extensión de la operación en otros. Loughlin y Mullin⁶⁶ hallaron que la oxitetraciclina fue eficaz contra la úlcera tropical, eliminando las espiroquetas y los bacilos fusiformes en 24 horas.

La peritonitis es otra de las infecciones que puede ser causada por un solo microorganismo o por una flora microbiana mixta, en la cual la acción de la oxitetraciclina ha sido valiosa. Aun cuando los colibacilos son los agentes más comunes en la peritonitis, es probable que sea la acción sinérgica de los estreptococos, estafilococos, anaerobios y otros microorganismos la que determina la virulencia de la infección. Estos gérmenes son capaces de producir toxinas poderosas que contribuyen a causar la muerte.

El peritoneo posee una gran resistencia contra las infecciones. El diagnóstico precoz y la eliminación de la causa constante de contaminación de la cavidad peritoneal constituyen la clave del tratamiento de la peritonitis, pero la oxitetraciclina ha probado ser un coadyuvante poderoso del mismo. Los informes sobre la eficacia de la oxitetraciclina en la peritonitis experimental⁶⁷⁻⁷¹ y clínica^{24, 30, 71-75} son halagadores.

Las investigaciones experimentales de Pulaski y sus colaboradores⁶⁷ sostienen el punto de vista de que la flora grampositiva de la peritonitis juega un papel dominante en la morbilidad de la enfermedad. Si se logran dominar los microorganismos grampositivos, las defensas orgánicas pueden combatir los bacilos gramnegativos. Se ha sugerido que la cortisona es benéfica en el tratamiento de los pacientes con peritonitis. Farhat y sus

colaboradores⁷⁶ no han podido demostrar experimentalmente este hecho.

En un informe, Pulaski y sus colaboradores²⁸ declaran haber obtenido resultados excelentes con la terapia a base de oxitetraciclina, en 17 de 27 enfermos con peritonitis difusa, como lo demostró el descenso de la temperatura a límites normales entre 48 a 96 horas y la recuperación del peristaltismo intestinal en 48 horas. En 6 pacientes, la mejoría se produjo entre 4 y 5 días. Cuatro pacientes poseían microorganismos resistentes a la oxitetraciclina y no respondieron al tratamiento. En 23 pacientes con peritonitis localizada, la respuesta fue buena. Estos mismos autores describieron resultados similares en un informe posterior más detallado⁷² en el cual incluyen nuevos pacientes, hasta un total de 68 casos, llegando a la conclusión de que los resultados, en general, fueron satisfactorios. Se explica la muerte de dos casos como causada por una enfermedad concomitante más que por fracaso de la terapéutica antibiótica. Prigot y Maynard⁷⁷ comunicaron los más satisfactorios resultados con la terapia a base de oxitetraciclina en 85 de 88 enfermos con peritonitis. Tres pacientes que fallecieron se consideraron casos perdidos. Massie y Vance⁷⁸ observaron que la oxitetraciclina fue eficaz en el tratamiento de enfermos con apendicitis perforada.

Zaslow y Sachs⁷⁵ han recomendado el tratamiento conservador para los casos de abscesos localizados del peritoneo, incluyendo los abscesos subfrénicos, en los cuales usaron oxitetraciclina, lo que redujo notablemente la necesidad del drenaje de los abscesos intraabdominales.

Pulaski¹³ ha destacado que el tracto gastrointestinal hospeda una gran variedad de microorganismos que bajo condiciones normales no producen daño alguno. De hecho, estos gérmenes ejercen funciones útiles que contribuyen al funcionamiento normal del organismo. No obstante, estos mismos microorganismos son capaces de causar graves infecciones bajo condiciones anormales, tales como el estado de shock, la uremia, trastorno circulatorio del intestino, obstrucción intestinal, inflamación del intestino, heridas intestinales e inflamación de la vesícula biliar, páncreas o duodeno, estados que favorecen la migración e implantación de los microorganismos.

Aun cuando la infección no se presenta inmediatamente después de la perforación de una úlcera duodenal o de iniciarse una pancreatitis, la terapia antibiótica es útil para dominar la infección que sobreviene pronto. La oxitetraciclina es uno de los antibióticos de elección contra la peritonitis bacteriana que sigue a la perforación de una úlcera. Constituye también uno de los antibióticos de elección en la pancreatitis⁷⁹. Aunque la oxitetraciclina no es excretada por el jugo pancreático⁸⁰, puede ser eficaz para evitar que se disemine la infección asociada a la pancreatitis.

Se ha encontrado una alta concentración de oxitetraciclina en la bilis de los conductos biliares y de la vesícula biliar normales^{11, 81-83}. Y aún en casos de colecistitis aguda con obstrucción del colédoco, aparece en la bilis⁸¹. Se ha observado también alguna excreción del antibiótico en presencia de una intensa ictericia⁸³. Tan importante como la presencia de

oxitetraciclina en la bilis es su concentración en los tejidos cercanos a la vesícula biliar. En numerosas ocasiones se ha comunicado la eficacia de la oxitetraciclina en la colecistitis^{13, 30, 81, 83, 84}.

La mayoría de las infecciones quirúrgicas debidas a microorganismos sensibles, puede ser dominada con oxitetraciclina por vía oral en dosis de 250 mg., cada 6 horas; por vía intramuscular, en dosis de 100 mg., cada 8 horas; o por vía intravenosa, en dosis de 500 mg., cada 12 horas. La dosis más pequeña administrada por vía oral, aunque generalmente es eficaz, causa menos reacciones secundarias que la dosis alta. En infecciones graves, puede doblarse la dosis por vía oral, y en las muy graves puede cuadruplicarse, hasta un total de 4 gm. al día. Es posible acortar el intervalo entre las dosis intramusculares a una inyección cada 6 horas y aún a una inyección cada 4 horas. La dosis intravenosa puede aumentarse a 1 gm. cada 8 horas.

En el tratamiento de las infecciones de los tejidos blandos, es importante comenzar la terapia cuanto antes, pues así el proceso infeccioso puede resolverse sin necesidad de drenar algún absceso, lo que requiere un diagnóstico clínico precoz y preciso. En vista de que las infecciones quirúrgicas a menudo no presentan características definidas y, con frecuencia, son causadas por una flora microbiana mixta, son de especial importancia las pruebas precisas de laboratorio. Por último, no se debe perder de vista la importancia del drenaje o la incisión de los abscesos, la corrección de las obstrucciones y de las anomalías generales para prevenir o dominar las infecciones crónicas.

Capítulo VIII

Infecciones del Sistema Nervioso

MENINGITIS

Hasta el advenimiento de la terapéutica antibacteriana específica, la meningitis aguda, por lo regular, era de evolución fatal^{1, 2}. Con la introducción de las sulfamidas y, más tarde, la penicilina, el índice de curación se elevó hasta el 50 y el 75 por ciento. Sin embargo, la meningitis ha dejado de ser una entidad nosológica de pronóstico frecuentemente fatal, sólo gracias al empleo de los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo la oxitetraciclina. Hoy en día, mediante un tratamiento adecuado y precoz, entre el 90 y 100 por ciento de los enfermos puede contar con un pronóstico favorable y una completa curación sin secuelas.

La meningitis es sobre todo causada por la *N. meningitidis*, un diplococo gramnegativo sensible a los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, como la oxitetraciclina, y también a las sulfamidas y penicilina. En el recién nacido, la meningitis es por lo común producida por la *E. coli*; en niños menores de 3 años, por la *H. influenzae*; y en los niños mayores de 3, por el meningococo.

La terapéutica antibiótica debe iniciarse una vez que se haya obtenido el líquido cefalorraquídeo para ser examinado y cultivado, y la sangre para hacer cultivos. La terapia antibiótica puede comenzarse sobre la base de un diagnóstico clínico, mientras se espera por los resultados finales de los exámenes de laboratorio. La oxitetraciclina ofrece la ventaja de ser eficaz contra los diferentes microorganismos que, por lo general, producen la meningitis. Puede administrarse por vía parenteral para conseguir inmediatas concentraciones sanguíneas eficaces. Si por alguna razón ulterior, no puede cambiarse la administración del antibiótico a la vía oral, lo que suele ser posible, puede continuarse con la vía parenteral. La administración intrarraquídea no es necesaria y, además, puede producir complicaciones.

La administración de extractos de corteza suprarrenal, acetato de desoxicorticosterona y adrenalina como tratamiento de sostén ha contribuido a la curación de pacientes que fatalmente habrían sucumbido víctimas del síndrome de Waterhouse-Friderichsen, que es una forma de meningococcemia fulminante. El papel de los corticosteroides en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen no ha sido aún establecido.

En presencia de una inflamación meníngea, la oxitetraciclina atraviesa

la barrera hematocefálica y alcanza una concentración suficiente para inhibir la mayoría de los microorganismos causantes de meningitis. Los niveles sanguíneos son, por supuesto, más altos que los que se alcanzan en el líquido cefalorraquídeo. Koch^{3, 12} de la Universidad Southern California, ha demostrado que, aun cuando sólo mínimas cantidades de oxitetraciclina pueden encontrarse en el líquido cefalorraquídeo de personas normales sin afección del sistema nervioso central, puede encontrarse el antibiótico en cantidades apreciables en el líquido cefalorraquídeo de enfermos con infección meningea. Se ha demostrado también la presencia de oxitetraciclina en el cerebro en cantidades apreciables después de su administración por vía oral⁴.

Numerosos investigadores han comunicado resultados favorables en el tratamiento de la meningitis con oxitetraciclina. Los microorganismos invasores corrientes, tales como la *H. influenzae*, los neumococos y los meningococos, así como gérmenes patógenos menos frecuentes para las meninges, como la *Listeria*, *E. coli*, *Salmonella* y *Leptospira* son todos sensibles a la acción de la oxitetraciclina⁵⁻⁹. Como la identificación de los gérmenes infectantes puede durar de 24 a 48 horas, Schaefer⁵ recomienda la administración inmediata de oxitetraciclina por inyección intramuscular para los lactantes y niños que no pueden aceptar el antibiótico por vía oral, debido a su eficacia contra los corrientes gérmenes invasores de las meninges. Otros¹⁰ prefieren una asociación de agentes terapéuticos como la formada por la oxitetraciclina y sulfamidas para aumentar la protección.

Hoynes y Simon¹¹ comunicaron buenos resultados en todos los 21 casos de meningitis causados por *H. influenzae*, meningococos o neumococos tratados con oxitetraciclina por vía intramuscular, después de haber iniciado el tratamiento, en la mayoría de ellos, con una dosis de oxitetraciclina por vía intravenosa. El promedio de días de tratamiento para este grupo de pacientes fue de 4,65. En una serie anterior de casos tratados con oxitetraciclina por vía oral, Hoynes y Riff² también obtuvieron buenos resultados. Los pacientes curaron en el curso de los 6 primeros días de la terapia con oxitetraciclina en dosis de 250 a 500 mg., cada 4 a 6 horas. Estos casos incluían infecciones por influenza, meningococos y neumococos. Entre los 23 pacientes tratados hubo solamente 2 casos fatales; uno fue un niño que ingresó en el hospital "en condiciones desesperadas y falleció 6 horas después"; el otro era un paciente con una neumonía bilateral concomitante. Koch¹² trató 8 pacientes con meningitis de tipo similar a las anteriores y, en todos los casos menos en 1, obtuvo respuestas satisfactorias con oxitetraciclina en dosis diarias de 50 a 100 mg./Kg. de peso. El tratamiento subsiguiente con sulfadiazina y penicilina, tuvo éxito en el enfermo que no había respondido. De 2 casos de meningitis neumocócica tratados por Bauer y sus colaboradores¹³, 1 respondió en forma espectacular en el curso de 36 horas. En el otro caso se produjo la cura bacteriológica, pero el paciente sucumbió a causa de un proceso canceroso subyacente.

En meningitis debida a neumococos, *Pseudomonas*, meningococos, *Listeria*, *Leptospira* y microorganismos de tipo pleuroneumónico, la oxitetraciclina a veces ha dominado la infección después que con la penicilina, estreptomocina, sulfamidas o clortetraciclina no se había logrado una respuesta satisfactoria. La capacidad de la oxitetraciclina para producir favorables resultados en casos que antes no habían respondido a la clortetraciclina, puede estar relacionada con la mejor difusión de la oxitetraciclina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis.

Moll y Warmington¹⁰ trataron con oxitetraciclina y sulfadiazina durante 10 días, a 31 enfermos con meningitis purulenta debida a meningococos, *H. influenzae* o microorganismos no clasificados, de los cuales 29 respondieron rápidamente tanto desde el punto de vista clínico como bacteriológico. Hubo 2 casos fatales; 1 a causa de un síndrome fulminante de Waterhouse-Friderichsen, y el otro a causa de una hernia de las amígdalas cerebelosas después de una punción lumbar. Aunque no existe una vía definitiva para determinar cuál es el papel que la sulfadiazina ha jugado en el resultado final que se ha obtenido en este grupo de pacientes, no se presentó contraindicación para usarla con la oxitetraciclina y los autores piensan que podría proporcionar un efecto adicional contra la *H. influenzae* y el micrococo. La oxitetraciclina fue administrada por vía intravenosa o intramuscular, en dosis de 100 mg./Kg. de peso, por día, hasta el momento en que la medicación pudo administrarse por vía oral y ser retenida. Koch y Carson¹⁴ asociaron estreptomocina con oxitetraciclina y sulfamida para tratar la meningitis por *H. influenzae*. En su grupo de 46 pacientes, 44 curaron. El promedio de la hospitalización fue de 2 a 3 semanas, y no se presentaron recaídas.

Moll y Stamm¹⁵ trataron 60 pacientes de meningitis (23 causadas por *H. influenzae*; 22 por *N. meningitidis* y 15 por gérmenes no identificados a causa de tratamientos previos) con sulfadiazina y oxitetraciclina. La sulfadiazina se administró en dosis de 200 mg./Kg./día y la oxitetraciclina en dosis de 100 mg./Kg./día. La esterilización del líquido cefalorraquídeo se consiguió entre 24 y 36 horas. Los resultados fueron tan satisfactorios como los mencionados en otras comunicaciones. Cuatro pacientes fallecieron: 3 de meningitis por *H. influenzae* y 1 de meningitis por *N. meningitidis*.

La meningitis por *E. coli* (enfermedad poco común y con antecedentes de elevado porcentaje de mortalidad) complicada con pielonefritis y bacteriemia fue tratada satisfactoriamente con oxitetraciclina y estreptomocina⁷. En un paciente con una trombosis del seno cavernoso derecho, acompañada de meningitis por *Staph. aureus*, Bartolozzi y Guazelli¹⁶ emplearon penicilina, estreptomocina y heparina junto con oxitetraciclina y obtuvieron buen resultado.

Un niño con un síndrome de Waterhouse-Friderichsen, tratado con penicilina intramuscular e intrarraquídea, y oxitetraciclina por vía oral y cortisona por vía intramuscular, fue dado de alta en el hospital al octavo día del comienzo de la enfermedad¹⁷.

Davis y Arnstein¹⁸ comunicaron la rápida respuesta, a la oxitetraciclina, de la meningitis producida por microorganismos de tipo pleuroneumónico en un recién nacido con un meningocele raquídeo. La meningitis se manifestó 25 días después del tratamiento profiláctico con penicilina y estreptomycinina.

La *L. monocytogenes* es una causa rara de leptomeningitis aguda en seres humanos. La oxitetraciclina parece ser clínicamente eficaz en esta enfermedad, según lo indican las pruebas *in vitro* con este microorganismo¹⁹. Un caso respondió espectacularmente a la oxitetraciclina, después de que la penicilina, estreptomycinina y sulfadiazina no dieron resultado²⁰. En 5 casos de meningitis por *Listeria* comunicados por Pohlmann y Boese⁸, la oxitetraciclina en dosis de 1 a 2 gm. al día produjo buenos resultados después que numerosos otros medicamentos, incluyendo penicilina, sulfamidas, estreptomycinina, clortetraciclina e isoniazida, habían fracasado. Los investigadores creen que la oxitetraciclina puede muy bien ser el antibiótico de elección en la meningitis por *Listeria*.

ENCEFALITIS

En 3 casos de encefalitis comunicados por Bancalari-Rodríguez²¹, la oxitetraciclina produjo rápidas curaciones. Dos de los casos respondieron en 7 días, y el otro, 1 caso de encefalitis psicótica crónica, fue dominado después de 18 días, manteniéndose el tratamiento durante 3 semanas más para evitar la recaída. Un paciente fue previamente tratado sin éxito con penicilina y clortetraciclina. Aun cuando el autor afirma que los casos comunicados "no pretenden demostrar la acción específica del medicamento" le impresionaron muy bien los excelentes resultados terapéuticos obtenidos en estos casos y espera que sus informes sirvan de estímulo para futuras investigaciones.

Madge²² comunica haber dominado con oxitetraciclina una meningoencefalitis, en el curso de 12 días.

En un caso de encefalitis por arañazo de gato, el tratamiento consistió en oxitetraciclina con penicilina, estreptomycinina y sedantes. La temperatura se hizo normal en dos días y medio, pudiendo el enfermo restablecerse del coma; la rigidez de la nuca desapareció en 48 horas. El examen neurológico practicado 6 semanas después fue normal. Como se emplearon varios antibióticos, los autores estiman que no se pueden sacar conclusiones sobre la terapéutica específica de esta enfermedad²³.

NEUROSIFILIS

Aun cuando la penicilina continúa siendo el antibiótico más aceptado universalmente para el tratamiento de la neurosífilis, Robinson²⁴ y Ruiz Rey²⁵ consideran valiosa la tetraciclina para tratar los pacientes alérgicos a la penicilina. La dosificación que sugieren es la misma que se emplea para

el tratamiento de la sífilis tardía benigna: un total de 90 gm., en dosis fraccionadas durante un período de 30 días. En un caso de neurosífilis comunicado por Ruiz Rey²⁵, la administración de 12.000.000 de unidades de penicilina no dio resultado. Después de mes y medio el paciente recibió penicilina y un total de 26 gm. de oxitetraciclina (2 gm. diarios). El estado demencial desapareció y se produjo una satisfactoria mejoría de los demás síntomas. No obstante, la serología permaneció positiva y un año después se le administró de nuevo penicilina seguida de oxitetraciclina en dosis de 2 gm. al día, durante 4 días, y luego 1 gm. al día durante 11 días. La serología se hizo negativa después de este segundo curso terapéutico con oxitetraciclina.

Infecciones del Aparato Respiratorio

Las neumonías, por lo general, son causadas por microorganismos sensibles a la oxitetraciclina. Los primeros informes sobre el empleo de la oxitetraciclina describen su eficacia en el tratamiento de estas afecciones^{1-13, 61}. Cientos de informes posteriores confirman este hecho.

La neumonía primaria puede ser causada por neumococos, estreptococos, estafilococos, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, o *Myc. tuberculosis*. Aun cuando la clásica neumonía lobar se observa en nuestros días con menos frecuencia, los neumococos todavía son la causa más común de la neumonía. La incidencia de la neumonía producida por bacilos gramnegativos parece haber aumentado como corolario de la terapia antibiótica. Además, la reinfección pulmonar por bacilos gramnegativos puede presentarse como una complicación de la terapéutica antibiótica. La oxitetraciclina es eficaz contra la gran mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos, que causan neumonitis, excepto por cepas de *Staphylococcus* ocasionalmente resistentes y algunas cepas resistentes de bacilos gramnegativos.

El término "neumonía primaria atípica" se ha aplicado a aquellos casos de neumonitis en los cuales no se han demostrado microorganismos patógenos. A veces se denomina "neumonía viral", porque existe alguna evidencia de una etiología por virus. La oxitetraciclina parece tener un verdadero valor en su tratamiento¹⁴.

Los signos clásicos de la neumonía lobar —iniciación repentina con escalofrío y fiebre, y esputo herrumbroso— son indicativos de neumonía neumocócica. Antecedentes de faringitis previa indican una neumonía estreptocócica. La expectoración sanguinolenta tenaz y postración profunda, disnea y cianosis desproporcionada con respecto a los hallazgos radiográficos, son signos de la neumonía de Friedländer (*K. pneumoniae*). La presencia de múltiples cavernas en los exámenes radiográficos indica una neumonía causada por *Staphylococcus* o *K. pneumoniae*.

Los pacientes debilitados o con una enfermedad pulmonar crónica están especialmente expuestos a contraer infecciones por bacilos gramnegativos, incluyendo *Proteus*, *Pseudomonas* y *A. aerogenes*. Existe evidencia suficiente de que el *Aerobacter* es idéntico a la *K. pneumoniae*. El *H. influenzae* rara vez causa una neumonía primaria, aunque con frecuencia es causa de la laringotraqueobronquitis aguda en los niños. La identificación del agente etiológico es necesaria para establecer el diag.

nóstico adecuado, además de servir de guía terapéutica y epidemiológica. La identificación completa del microorganismo depende de las pruebas de laboratorio. Deben obtenerse muestras de la expectoración y de sangre para realizar estudios bacteriológicos, antes de iniciarse la terapia antibiótica. Como ha destacado Welch¹⁵, las infecciones agudas del aparato respiratorio que se presentan durante el invierno, poseen la característica de ser causadas por estreptococos hemolíticos beta y neumococos, microorganismos sensibles a la oxitetraciclina. El tratamiento debe comenzar precozmente, mientras se esperan los resultados de los exámenes bacteriológicos. En vista del amplio espectro de actividad antimicrobiana de la oxitetraciclina, este antibiótico es de especial valor cuando es difícil identificar el microorganismo patógeno¹⁶, como ocurre en los niños¹³.

NEUMONIAS BACTERIANAS

En estos últimos años ha aumentado el empleo de los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, como la oxitetraciclina, para el tratamiento de las neumonías bacterianas. Aunque la penicilina sigue siendo el antibiótico de mayor valor para el tratamiento de la neumonía neumocócica, el número de pacientes que se ha hecho hipersensible a ella, ha hecho necesaria, en muchos casos, la elección de otro agente antimicrobiano. Como, prácticamente, todas las cepas de *D. pneumoniae* son sensibles a la acción antimicrobiana de la oxitetraciclina, este antibiótico constituye un excelente medicamento de primera elección. Además, la mayoría de los demás microorganismos que producen neumonía son sensibles a la oxitetraciclina y, por esta razón, este antibiótico puede ser el agente terapéutico de primera elección en aquellos casos en que es difícil o imposible obtener un diagnóstico bacteriológico.

Entre los primeros pacientes tratados con oxitetraciclina figuran los comunicados por Timpanelli y sus colaboradores¹⁷, del Bellevue Hospital de la ciudad de Nueva York. En este estudio original se empleó la oxitetraciclina en 66 casos de neumonía neumocócica, con resultados que fueron juzgados clínicamente como excelentes, de acuerdo con el criterio corriente aceptado. Treinta y cuatro pacientes con neumonía no clasificadamente aceptada. Treinta y cuatro pacientes con neumonía no clasificadamente aceptada (neumonía bacteriana mixta) también respondieron rápidamente, con mejoría objetiva y sintomática evidente, en el curso de 24 horas, en muchos casos, después de iniciada la terapia. La defervescencia más rápida observada en los pacientes con neumonía neumocócica tratados con oxitetraciclina, comparada con la obtenida en un grupo similar de pacientes tratados con penicilina por vía parenteral, se consideró válida estadísticamente. No se apreciaron diferencias en la respuesta a la oxitetraciclina administrada por vía oral, en dosis que fluctuaron entre 3 y 5 gm. diarios. La intolerancia al medicamento no se estimó demasiado intensa, a pesar de las dosis relativamente grandes administradas en este primer estudio.

Hubbard y Tillett¹, en otro estudio original, establecieron la eficacia clínica de la oxitetraciclina administrada por vía oral contra la neumonía lobar no complicada, con dosis tan bajas como de 0,5 a 1 gm., cada 12 horas. Por lo común, se recomienda una dosis por vía oral de 500 a 750 mg. de oxitetraciclina cada 6 horas, para los pacientes adultos con signos de mediana gravedad.

La primera experiencia pediátrica con oxitetraciclina en el tratamiento de la bronconeumonía de diversa etiología bacteriana, fue comunicada por Potterfield y Starkweather². Se administró oxitetraciclina por vía oral, en dosis diarias de 33 mg./Kg. (15 mg./lb.) de peso a 31 lactantes y niños. En cada caso, la defervescencia fue completa en el curso de las 24 a 48 horas después de iniciado el tratamiento. Complicaciones como otitis media o tonsilitis respondieron bien y no se observaron efectos tóxicos.

La introducción de la forma farmacéutica intramuscular de la oxitetraciclina proporcionó una mejor oportunidad para tratar la neumonía en lactantes y niños pequeños que requieren altas concentraciones sanguíneas del antibiótico, especialmente en aquellos pacientes en los cuales la administración por vía oral es imposible o difícil. O'Regan y Schwarzer¹⁸ administraron oxitetraciclina por vía intramuscular en la proporción de 12,5 mg./Kg. de peso al día, a 8 niños con bronconeumonía neumocócica o bacteriana mixta. La defervescencia y la mejoría clínica se produjeron entre 24 a 48 horas en todos los casos, causando impresión a los investigadores el alto grado de tolerancia a la oxitetraciclina observado en lactantes y niños.

Waddington y sus colaboradores¹⁹ administraron oxitetraciclina por vía intramuscular en dosis de 100 a 200 mg., cada 8 horas, a 33 pacientes adultos con neumonía neumocócica o causada por otras bacterias. En 27 casos se produjo una pronta mejoría sintomática con descenso de la temperatura, disminución del volumen de la expectoración y desaparición de los signos físicos y radiográficos. La evolución de 6 pacientes de edad avanzada o debilitados fue menos satisfactoria y algunos no respondieron al tratamiento.

Erwin y sus colaboradores²⁰ llegaron a la conclusión de que la asociación de oxitetraciclina y polimixina B debe administrarse en ciertos casos de infecciones pulmonares causadas por *Ps. aeruginosa* porque es el más eficaz de los antibióticos contra este microorganismo.

En la actualidad, el empiema es una complicación poco frecuente de la neumonía; sin embargo, los derrames pleurales son corrientes, los pequeños se reabsorben espontáneamente y los más grandes requieren la aspiración repetida. Los empiemas, por lo general, responden a la terapia antibiótica general y a la aspiración con o sin instilación de antibióticos dentro de la cavidad pleural.

Se halló que la oxitetraciclina es eficaz en la bronconeumonía^{2, 13, 21}, neumonía de Friedländer¹⁶ y en las infecciones bacterianas mixtas^{2, 17}.

NEUMONIA PRIMARIA ATÍPICA

La evaluación precisa de los antibióticos en el tratamiento de la neumonía primaria atípica es un problema difícil. Meiklejohn y sus colaboradores²² compararon la evolución de 109 pacientes adultos a quienes se les administraron antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo oxitetraciclina, con la de 40 pacientes testigos tratados con penicilina. Pudo apreciarse una verdadera y notable diferencia a favor de los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, solamente entre los pacientes más gravemente enfermos (temperatura de 39,3° C. o más alta). Sin embargo, los investigadores señalan que éstos son los casos en los cuales el tratamiento eficaz es realmente necesario.

En los primeros estudios, Kneeland y Melcher^{3, 10} comunicaron el efecto uniformemente rápido y favorable de la oxitetraciclina en el tratamiento de 10 pacientes con neumonía primaria atípica. A las pocas horas se observó una disminución en la intensidad de los síntomas, tales como cefalea, malestar y tos. La temperatura fue invariablemente más baja a las 24 horas y, por lo regular, normal a las 48 horas. La convalecencia prosiguió normal y las radiografías revelaron la curación de la neumonitis. La dosis diaria de 2 gm. por vía oral pareció ser tan eficaz como la de 4 gm.

Graves y Ball²³ observaron que, en los lactantes, la neumonía primaria atípica es una enfermedad grave que no presenta el cuadro clínico corriente. Administraron oxitetraciclina por vía oral a 19 lactantes y niños mayores que se recuperaron en forma excelente y dio resultados clínicamente satisfactorios en todos los casos menos en uno. La dosis inicial fue de 250 mg., seguida de 100 mg. cada 6 horas, para los niños de un peso hasta de 12 Kg. y asimismo de 500 mg., seguida de 250 mg. cada 6 horas, para aquellos niños hasta de 25 Kg. de peso. Posteriormente, se trataron 17 pacientes con oxitetraciclina, obteniéndose resultados comparables en 16 casos.

TOS FERINA

El interés por el papel que juegan los antibióticos en el tratamiento de la tos ferina se ha enfocado principalmente sobre la capacidad que tienen estos medicamentos para disminuir la intensidad y duración de la fase paroxismal de la tos y la frecuencia de las complicaciones por infecciones bacterianas.

Booher y sus colaboradores²⁴ consideraron que la oxitetraciclina produjo buenos resultados en 38 de 41 casos de tos ferina que trataron por vía oral con dosis de 50 mg./Kg./día. La temperatura descendió rápidamente y hubo una disminución general de las manifestaciones tóxicas de la enfermedad. Lo más notorio, de acuerdo con los investigadores, fue que la oxitetraciclina disminuyó la duración de la fase paroxismal de la tos, hecho de gran importancia por ser la causa de los mayores daños pro-

ducidos por la tos ferina. Entre los pacientes tratados con oxitetraciclina la fase de tos convulsiva se redujo en unos 8,4 días comparada con la duración de esta misma fase en el grupo testigo. Además, se pudo observar una mejoría en la evolución de estos pacientes, como lo puso de manifiesto el hecho de que la estancia en el hospital se redujo en 3 días, y la duración total de la enfermedad se disminuyó en 10 días, en comparación con un grupo testigo. Hazen y sus colaboradores²⁵ obtuvieron resultados clínicos similares. En 150 pacientes con tos ferina tratados con oxitetraciclina u otros antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, la frecuencia, intensidad y duración de los accesos de tos paroxismal disminuyeron en forma significativa, mientras que la penicilina fue relativamente ineficaz en este respecto. Bogdan²⁶ obtuvo resultados que permitieron suponer que la oxitetraciclina, administrada precozmente durante la fase preparoxismal, puede modificar y aún detener el curso de la tos ferina, evitar la iniciación de los paroxismos y acortar la duración de la enfermedad y su período de contagio. Por otra parte, de acuerdo con la experiencia de Weinstein y sus colaboradores²⁷, los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano tuvieron una influencia relativamente escasa sobre la frecuencia e intensidad de la tos en su fase paroxismal. No obstante, se observó que la oxitetraciclina tiene un efecto importante en la profilaxis de las infecciones bacterianas secundarias. Oehlecker²⁸ encontró que la oxitetraciclina era más eficaz que otros antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, tanto para disminuir el número e intensidad de los paroxismos como para reducir la incidencia de las complicaciones graves.

Newman y sus colaboradores²⁹ administraron oxitetraciclina por vía intramuscular en dosis diarias de 5 mg./Kg. de peso, a 40 lactantes y niños con tos ferina. Al tercer día de tratamiento se pudo observar una franca disminución en el número de accesos y en la intensidad y frecuencia de las tos paroxismal. Todos los pacientes respondieron a las dosis mínimas establecidas y fueron mejorando progresivamente hasta recuperarse lo suficiente para ser dados de alta. El promedio de días de hospitalización fue acortado y no se presentaron complicaciones secundarias como la neumonía, ni reacciones secundarias que pudieran atribuirse al régimen terapéutico empleado.

En la literatura médica existen otros informes favorables sobre la eficacia de la oxitetraciclina en la tos ferina^{11, 14, 30, 31}.

INFECCIONES BRONCOPULMONARES CRÓNICAS

Provenzale y Zama³² utilizaron oxitetraciclina para la preparación preoperatoria de 40 pacientes con abscesos pulmonares, bronquiectasias y otros tipos de supuraciones pulmonares crónicas. El antibiótico se administró por vía oral en dosis de 1 gm., cada 8 horas; o por vía intramuscular en dosis de 100 mg., cada 8 horas. Los estudios bacteriológicos de la expectoración antes del tratamiento revelaron la existencia de una

flora patógena mixta. Después de 5 ó más días de tratamiento, el esputo fue bacteriológicamente negativo en 14 de los pacientes; el resto presentó una flora microbiana saprófita residual. En unos pocos casos se encontraron estreptococos y estafilococos. Hammer³³ comunicó resultados favorables con la administración de oxitetraciclina en forma de aerosol a pacientes con bronquiectasia u otras infecciones crónicas del árbol respiratorio. No se presentaron manifestaciones alérgicas ni otros efectos secundarios. Catalano¹⁴ empleó oxitetraciclina por vía intrabronquial en casos de bronquiectasias inoperables. Después de la aspiración bronquial, se instilaron 500 mg. de oxitetraciclina disueltos en 20 cm³ de suero fisiológico, en días alternos. Se produjo una disminución progresiva de la cantidad de expectoración y broncoscópicamente se observó mejoría.

Helm y sus colaboradores³⁵ administraron oxitetraciclina por largo tiempo a pacientes con infecciones respiratorias crónicas. Las dosis fueron de 1 a 5 gm. al día por vía oral, durante períodos hasta de 2 años y medio. Los resultados obtenidos en estos casos tan avanzados fueron variables, pero a menudo lo suficientemente buenos como para justificar la continuación del tratamiento. De 17 pacientes con bronquitis crónica, 15 respondieron inicialmente y 9 continuaron la terapia por períodos de 7 a 20 meses, obteniendo resultados favorables. No se presentaron efectos tóxicos graves.

Otros investigadores³⁶⁻³⁹ han puesto en duda el beneficio de la quimioprofilaxis en las enfermedades pulmonares crónicas y señalaron que puede desarrollarse una flora microbiana resistente al antibiótico. Lepper y sus colaboradores³⁹ han encontrado que la terapia antibiótica, incluyendo la oxitetraciclina, en pacientes con poliomielititis a los cuales se había practicado una traqueotomía, fue más perjudicial que benéfica. Estos investigadores recomiendan el empleo de un antibiótico específico sólo cuando las condiciones del paciente lo aconsejen. Se ha sugerido que pequeñas dosis del antibiótico pueden evitar la implantación de gérmenes patógenos, tales como los estreptococos del grupo A, neumococos o el *H. influenzae*, aun cuando no puedan suprimir materialmente la flora microbiana ni el desarrollo de gérmenes resistentes³⁶.

Las bronquiectasias de grado avanzado deben ser operadas. Los antibióticos son eficaces para dominar las exacerbaciones y sirven como paliativo, pero la intervención quirúrgica es necesaria para erradicar la enfermedad.

Los abscesos pulmonares suelen tener una flora microbiana mixta, incluyendo los microorganismos de Vincent. Estos abscesos han perdido mucho de la gravedad que tenían antes, y generalmente responden a la terapia antibiótica precoz combinada con el cierre de la cavidad. La extirpación de las cavidades que persisten, es de importancia porque representan un foco de infección en tejidos lesionados e irre recuperables. La oxitetraciclina, por su amplio espectro antimicrobiano, ha producido buenos resultados en muchos casos de abscesos pulmonares^{9, 40}.

Las infecciones pulmonares crónicas se asocian con frecuencia con fibrosis pancreática o mucoviscidosis. La oxitetraciclina ha probado ser de valor en el tratamiento de niños con esta enfermedad crónica, incapacitante y a menudo fatal³⁸. Shwachman y sus colaboradores⁴¹ observaron que la oxitetraciclina en dosis de 7 a 30 mg./Kg. al día, fue eficaz en 44 de 49 pacientes con fibrosis pancreática, registrándose, por lo general, recaídas clínicas al suspenderse la terapia con este antibiótico. En estos casos, la resistencia de los microorganismos no representa una dificultad, como tampoco la sobreinfección que suele producirse.

ASMA INFECCIOSA

Las infecciones respiratorias suelen complicar el asma bronquial y, a menudo, precipitan los ataques y contribuyen a hacer menos favorable el pronóstico. Estos pacientes, por lo regular, se alivian de sus ataques asmáticos, y mejoran en su estado general cuando el componente infeccioso es dominado con los antibióticos, aun cuando el estado alérgico subyacente, por supuesto, no se modifique.

Rosen⁴² empleó oxitetraciclina en 20 pacientes con asma bronquial cuyos ataques eran, en general, precedidos o acompañados por una infección de la parte superior del tracto respiratorio. Se instruyó a los pacientes para que tomaran una dosis oral relativamente pequeña del antibiótico: 500 mg. al iniciarse la crisis asmática, seguidos de 250 mg., 3 veces al día, durante los 4 días siguientes. En 13 de los 20 enfermos se produjo la mejoría de los ataques asmáticos en el curso de 48 horas; en unos pocos, en 24 horas. La mayoría de estos pacientes había notado que sus ataques anteriores duraban entre 4 y 7 días.

Segal y sus colaboradores⁴³ obtuvieron resultados favorables con una asociación de oxitetraciclina y aerosoles bronquiodilatadores en 10 pacientes asmáticos con infección bronquiolar asociada. Con la oxitetraciclina en forma de aerosol no se producen reacciones alérgicas, las que constituyen el peligro del aerosol de penicilina.

Otros investigadores han comunicado los efectos benéficos de la oxitetraciclina en los pacientes asmáticos⁴⁴⁻⁴⁷.

TUBERCULOSIS PULMONAR

Se ha demostrado que la oxitetraciclina posee una acción tuberculostática y que puede desempeñar un papel limitado, aunque útil, en la terapéutica de la tuberculosis pulmonar. Se ha empleado como coadyuvante con la estreptomina o la isoniazida y principalmente como un sustituto del ácido p-aminosalicílico (PAS) cuando la intolerancia a este medicamento hacía imposible su empleo.

En una serie de casos comunicados por Rothstein y Johnson⁴⁸, se administró oxitetraciclina y estreptomina durante 4 meses a 81 pacientes con tuberculosis pulmonar, en dosis de 1 gm. al día a 64 pacientes, y de

5 gm. al día a 17 enfermos. En la dosis de 1 gm. al día, la acción de la oxitetraciclina para prevenir o retardar el desarrollo de cepas resistentes a la estreptomina del *Myc. tuberculosis*, no pareció diferir significativamente de la del PAS. El antibiótico fue bien tolerado en estas dosis. Las modificaciones radiográficas y de la expectoración fueron semejantes a las comunicadas con el empleo de la estreptomina y PAS. Miller y sus colaboradores^{49, 50} obtuvieron resultados similares en pacientes a los que administraron diariamente dosis orales de oxitetraciclina (5 gm. diarios en 66 casos y 2 gm. diarios en 20 casos) conjuntamente con estreptomina por vía intramuscular en dosis de 2 gm., cada 3 días, durante 120 días. King⁵¹ es también de opinión que cuando la oxitetraciclina se administra con estreptomina como sustituto del PAS, es tan eficaz como el PAS y produce efectos secundarios menos molestos.

Robel⁵² observó que la administración intrapleural de oxitetraciclina es eficaz para dominar el empiema tuberculoso.

La experiencia sobre el uso combinado de oxitetraciclina con isoniazida es limitada. Stewart y sus colaboradores⁵³ hallaron que la oxitetraciclina era menos satisfactoria que la estreptomina o el PAS para retardar o prevenir el desarrollo de resistencia a la isoniazida.

INFECCIONES AGUDAS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

La penicilina continúa siendo un antibiótico de elección contra las infecciones del tracto respiratorio superior causadas por el estreptococo hemolítico beta. Sin embargo, los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, incluyendo la oxitetraciclina son agentes de primera elección para el tratamiento de las infecciones respiratorias, en las que la penicilina es clínicamente ineficaz. Entre estas infecciones figuran la laringotraqueobronquitis aguda causada por *H. influenzae* y aquéllas en las que la penicilina está contraindicada debido a que produce hipersensibilidad.

Las comunicaciones iniciales, como las de Dowling y sus colaboradores⁴, y Herrell y los suyos⁵⁴ describen la eficacia de la oxitetraciclina en el tratamiento de la faringitis, bronquitis laringotraqueal y tonsilitis folicular causadas por una diversidad de gérmenes patógenos. En estos estudios iniciales se administraron dosis orales relativamente altas; las dosis diarias totales fluctuaron entre 3 y 5 gm. La experiencia ulterior ha demostrado lo adecuado, en la mayoría de los casos de mediana gravedad, de la administración oral de dosis de 1 a 2 gm. de oxitetraciclina al día para los adultos y de 25 a 40 mg./Kg. de peso al día, para los niños.

O'Regan y Schwarzer¹⁸ emplearon una preparación intramuscular de oxitetraciclina para el tratamiento de niños con infecciones del tracto respiratorio superior. Diecisiete pacientes con faringitis y tonsilitis agudas respondieron a este tratamiento; la dosis promedio no excedió de 10 mg./Kg. de peso, cada 24 horas. Entre los gérmenes aislados por cultivos,

se encontraron neumococos, *Staph. aureus* hemolíticos y *H. influenzae*. Denenholz y sus colaboradores⁴⁴ administraron oxitetraciclina por vía intramuscular a 249 niños con infecciones agudas del tracto respiratorio superior, después de haber fracasado la administración intramuscular de penicilina procaínica en solución acuosa (200.000 a 600.000 unidades por inyección). La mayoría de los pacientes recibieron una sola inyección diaria de oxitetraciclina de 6 a 11 mg./Kg. (3 a 5 mg./lb.) de peso. Se produjo una excelente respuesta terapéutica con defervescencia en el curso de 24 horas en 60 de 84 niños con tonsilofaringitis, en 25 de 38 con traqueobronquitis, en 8 de 13 con laringitis aguda y en 4 de 8 con diagnóstico de laringotraqueobronquitis.

INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS

Aun cuando la oxitetraciclina es eficaz contra enfermedades causadas por ciertos virus de molécula compleja, es probable que no ejerza su efecto contra virus pequeños.

El catarro común es producido por virus y no se beneficia con la terapia antibiótica y es probable que todavía la gente reciba más antibióticos para el resfriado común que para combatir cualquier otra enfermedad. Los antibióticos han jugado un papel importante para disminuir la necesidad de tratamientos operatorios en caso de sinusitis, otitis media y mastoiditis como complicaciones del resfriado común. El tratamiento de estas afecciones se discute en el capítulo XIV. Barney⁵⁵ estudió el efecto de la oxitetraciclina en 190 pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio superior. El antibiótico no fue de valor para dominar los síntomas. No obstante, el estudio realizado sugiere que disminuye la frecuencia de las complicaciones. El empleo profiláctico de los antibióticos para prevenir complicaciones está justificado en personas especialmente susceptibles a los mismos, y en los casos que tengan tendencia a desarrollar complicaciones bacterianas.

Los antibióticos son de dudoso valor para el tratamiento de la gripe epidémica, no obstante lo son para tratar las complicaciones de esta enfermedad (neumonía, otitis media)^{56,57}. El beneficio producido por la terapia antibiótica se debe, probablemente, al efecto que ejerce sobre los gérmenes invasores secundarios.

Capítulo X

Infecciones del Corazón y de la Sangre

BACTERIEMIA

El tratamiento con agentes antimicrobianos ha elevado el índice de supervivencia en pacientes con bacteriemia producida por estafilococos o estreptococos de un 10 a más de un 50 por ciento. La bacteriemia por lo general es causada por *M. pyogenes* y *Strep. pyogenes* y menos frecuentemente por neumococos y estreptococos anaerobios e indiferentes. Los informes existentes revelan un aumento del número de pacientes con bacteriemias causadas por microorganismos gramnegativos: *Salmonellas*, bacilos coliformes, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Past. tularensis*, *Brucella* y *N. meningitidis*.

El éxito del tratamiento de la bacteriemia depende de: 1) tratamiento precoz y adecuado, 2) identificación del microorganismo y pruebas de sensibilidad, y 3) eliminación de los focos de infección. Cuando estas medidas no se ponen en práctica el tratamiento fracasa. El tratamiento empírico de la fiebre sin reconocer la existencia de bacteriemia, el no obtener hemocultivos antes de comenzar la terapia antibiótica y los cursos inadecuados de tratamiento, son errores que se deben evitar. El fracaso puede ser causado por complicaciones tales como abscesos diseminados, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolias y aneurismas micóticos¹.

La bacteriemia puede ser prevenida a menudo si sus causas logran eliminarse. Las infecciones deben tratarse adecuadamente tanto por vía local como general antes de que los microorganismos invadan el torrente circulatorio. El uso profiláctico inadecuado o prolongado de los antibióticos puede causar una sobreinfección con estafilococos y bacilos gramnegativos causando bacteriemia. La terapia profiláctica antimicrobiana debe emplearse para prevenir la bacteriemia derivada de intervenciones quirúrgicas o de zonas infectadas o contaminadas. Recientemente, se ha llamado la atención sobre el peligro de bacteriemias debidas a transfusiones de sangre contaminada con microorganismos gramnegativos, que pueden multiplicarse a la temperatura del refrigerador^{1,2}. El tratamiento con esteroides suprarrenales puede ser un factor causal en algunos casos de bacteriemia. Se ha producido en perros bacteriemia por *Pseudomonas*, administrándoles esteroides suprarrenales.

Herrell³ ha señalado que el éxito del tratamiento de bacteriemias no complicadas con oxitetraciclina depende del diagnóstico precoz y del

esteroides suprarrenales no ha sido eficaz para el tratamiento de shock. El shock y la muerte no son el resultado de la insuficiencia suprarrenal.⁶

Otros investigadores¹¹ han comunicado que la oxitetraciclina es eficaz contra la bacteriemia causada por *E. coli*. Spittel y sus colaboradores^{12, 13} han encontrado que una asociación de oxitetraciclina y dihidroestreptomina proporciona excelentes resultados en las bacteriemias producidas por *E. coli* y *Proteus*. Erwin y sus colaboradores¹⁴ han comunicado que la oxitetraciclina asociada con polimixina B era muy eficaz contra la bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa*. King y sus colaboradores¹⁵ informaron que la oxitetraciclina es eficaz en la bacteriemia causada por *Salmonella*. El capítulo VI se refiere al tratamiento de la brucelosis, tularemia y de las enfermedades producidas por rickettsias.

ENDOCARDITIS

En la endocarditis bacteriana subaguda las proliferaciones endocárdicas están pobremente vascularizadas y la cicatrización se produce por fibrosis y regeneración endotelial, que pueden ser muy lentas. Más del 90 por ciento de los casos de endocarditis bacteriana subaguda es causado por el *Str. viridans* o por estreptococos no hemolíticos. Las bacterias están contenidas en la fibrina y en la sustancia necrótica de la válvula donde están a cubierto de los antibióticos y de los mecanismos de defensa del organismo y al amparo de procesos fibrosantes lentos, por lo que es necesario destruir rápida y completamente los microorganismos para erradicar la infección y disminuir la lesión valvular. Los agentes bacteriostáticos pueden fracasar en este empeño, permitiendo que los microorganismos proliferen de nuevo en cuanto se haya suspendido el antibiótico^{1, 16, 17}. La oxitetraciclina es principalmente un agente bacteriostático y, de ordinario no se recomienda para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, se ha comunicado su efecto benéfico en el tratamiento de la endocarditis enterocócica¹⁸, en las infecciones debidas a microorganismos gramnegativos cuando se emplea en asociación con la dihidroestreptomina¹⁹ y en las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas empleada en asociación con la penicilina u otros agentes terapéuticos^{5, 7}.

Como en los casos de bacteriemia, debe presentarse la mayor atención a prevenir la endocarditis bacteriana subaguda. Herrell¹ afirma que ningún paciente que haya previamente padecido de una endocarditis bacteriana subaguda debe someterse a procedimiento quirúrgico alguno sin someterlo antes y después de la operación a un tratamiento profiláctico antibiótico. Con este propósito, el autor ha empleado oxitetraciclina debido a su amplia actividad antimicrobiana. Herrell es también de opinión que todo paciente que presente un soplo cardíaco debe ser sometido a una terapia profiláctica antibiótica antes de ser sometido a intervenciones quirúrgicas de la boca, del colon, del recto o a través de la uretra. Se han encontrado bacteriemias transitorias entre el 15 y el 80 por

ciento de las personas a quienes se han hecho extracciones dentales²⁰, y Riddle²¹ ha encontrado que la oxitetraciclina es eficaz para prevenir esta bacteriemia que él halló, por lo general, causada por *Str. viridans*.

No se ha logrado aún establecer un sistema terapéutico definitivo para que el tratamiento de la endocarditis o de la endocarditis bacteriana subaguda tenga éxito. La selección del antibiótico adecuado depende del diagnóstico de laboratorio y bacteriológico. Aun cuando la mayoría de los casos de endocarditis bacteriana subaguda es causada por estreptococos de los grupos *Str. salivarius*, *Str. mitis* y *Str. faecalis*, varias especies de bacterias diferentes a las de los estreptococos comúnmente encontrados pueden causarla y no ser sensibles a la penicilina o a la estreptomina. Por esto, Herrell¹⁹ sugiere el tratamiento de oxitetraciclina por vía oral asociado con dihidroestreptomina por vía intramuscular en las infecciones causadas por *H. influenzae* o *H. parainfluenzae* y, similarmente, la terapéutica asociada para el tratamiento de las endocarditis debidas a *Br. abortus*, *Br. suis* o *Br. melitensis*. Las endocarditis producidas por *N. gonorrhoeae*, *Micrococcus* o *Erysipelothrix* responden por lo regular a la penicilina. Sin embargo, es de señalar que para que el tratamiento sea satisfactorio son necesarias adecuadas facilidades de laboratorio para el diagnóstico así como estudios de sensibilidad.

Varios casos individuales, tratados con éxito, han demostrado el acierto de haber realizado las pruebas de sensibilidad y conseguir una rápida respuesta a la terapia. Leco y Tola²² han informado sobre 1 caso de endocarditis bacteriana subaguda en el que el microorganismo aislado fue el *Str. viridans* que según las pruebas de sensibilidad es resistente a la penicilina, estreptomina y clortetraciclina. Mas, la oxitetraciclina y el cloramfenicol determinó la completa curación, como pudo demostrarse por un período de observación de 14 meses durante el cual no hubo signos de recidiva. Otro caso fue informado por Lange²³ quien trató con penicilina, estreptomina y sulfamidas, durante 3 semanas, a un paciente de endocarditis bacteriana subaguda asociada con una persistencia del conducto arteriovenoso, sin que se produjera una respuesta favorable. Con oxitetraciclina, en dosis de 2 gm. diarios, se produjo una rápida mejoría sintomática. Después, la dosis se redujo a 1 gm./día y se mantuvo durante algún tiempo, aún después de la favorable intervención quirúrgica del proceso patológico primario. No se presentaron complicaciones posteriores y el paciente experimentó una excelente recuperación.

Un caso de endocarditis bacteriana subaguda producido por una especie del género *Bacteroides*, que como se sabe es una causa rara de esta enfermedad, fue tratado con penicilina seguida de pequeñas dosis de clortetraciclina, sin obtener resultados. Sin embargo, se observó que el microorganismo aislado de la sangre era inhibido por la oxitetraciclina y la infección fue eliminada mediante la administración de este antibiótico. La dosis inicial fue de 3 gm. al día por vía oral, durante casi 6 semanas, y luego, 2 gm./ día durante un mes. La duración del tratamiento completo

fue de 66 días y el total de la dosis de oxitetraciclina fue de 170 gm. No se presentaron reacciones tóxicas de ninguna clase, y examinado el paciente 25 semanas después de haberse suspendido el tratamiento, estaba bien y la sangre se hizo estéril²⁴.

Rubenstein y Austin¹⁸ describieron un caso de endocarditis enterocócica subaguda que no respondió a la terapéutica con penicilina y estreptomina, ni tampoco a la asociación de clortetraciclina y los otros antibióticos mencionados. La paciente continuó empeorando. Se suspendió entonces la penicilina y la estreptomina y se le administró oxitetraciclina por vía oral en dosis de 0,5 gm. cada 6 horas, junto con clortetraciclina. A las 36 horas de la dosis inicial de oxitetraciclina se pudo apreciar una notable mejoría. La fiebre desapareció por primera vez en 6 semanas, sintiéndose la paciente subjetivamente mejor. Al 64 día de hospitalización el tratamiento con oxitetraciclina y clortetraciclina fue suspendido. Sin embargo, cuando a los pocos días de suspendida la terapéutica la paciente presentó una recaída, se reinstuyó la terapéutica sólo con oxitetraciclina a las dosis originales, las cuales se aumentaron a 4 gm./día. Al cabo de 107 días de hospitalización se la dio de alta, pero para evitar el peligro de una nueva recaída, se la administró 1 gm. de oxitetraciclina, cada 6 horas, durante 1 mes. Cuando la enferma fue rehospitalizada se comprobó clínica y bacteriológicamente, la ausencia de recaída.

Gross²⁵ comunicó el tratamiento realizado con éxito mediante la administración de oxitetraciclina a 2 niños con endocarditis que no respondieron a la penicilina, estreptomina y clortetraciclina. En vista de la gravedad de la infección, la oxitetraciclina fue considerada como el medicamento salvador en ambos casos. Los microorganismos causantes no fueron identificados.

PERICARDITIS

La oxitetraciclina puede ser seleccionada para el tratamiento de infecciones císticas piógenas del pericardio, sensibles al antibiótico, especialmente si los microorganismos son resistentes a la penicilina¹. La instilación de oxitetraciclina dentro del saco pericárdico no es recomendable por ser demasiado irritante. Esto no es necesario si se logran mantener concentraciones sanguíneas eficaces del antibiótico.

SHOCK

Fine y sus colaboradores^{26, 27} han observado que la terapia antibiótica eficaz prolonga la capacidad de un perro para soportar un shock por hemorragia grave y disminuye el porcentaje de mortalidad del 80 a menos del 40 por ciento. La oxitetraciclina figuró entre los más eficaces agentes. Desafortunadamente, el tratamiento es eficaz sólo si el antibiótico se administra varias horas antes de la inducción del shock.

FIEBRE REUMÁTICA

Cole²⁸, entre otros autores, ha encontrado que la oxitetraciclina es eficaz en la profilaxis de la fiebre reumática recidivante. Administró oxitetraciclina a 143 individuos en una dosis diaria de 0,1 a 0,25 gm. durante un promedio de 18 meses, observando menor número de reacciones que las que se presentan con la penicilina. El capítulo VI trata sobre el tratamiento de la fiebre reumática.

PALUDISMO

La oxitetraciclina es, problemente, de poco valor clínico en el tratamiento del paludismo. Ruiz-Sánchez y sus colaboradores²⁹ trataron 15 enfermos de paludismo con oxitetraciclina por vía oral. De éstos, 12 eran causados por el *P. vivax* y los otros 3 por *P. falciparum*. Las dosis oscilaron entre 35 y 222 mg./Kg./día, y se administraron durante un período de 6 a 10 días. Aun cuando todos los casos respondieron favorablemente al tratamiento con oxitetraciclina, los parásitos desaparecieron lentamente y, en el caso del *P. falciparum*, sólo desaparecieron las formas asexuales; los gametocitos persistieron. Loughlin y Mullin³⁰ comunicaron que cuando administraron oxitetraciclina en dosis de 2 gm. al día, durante 5 días, para el tratamiento del pian (frambesia), y durante 7 a 10 días para el de la amibiasis y ciertas helmintiasis, no observaron ningún efecto del antibiótico sobre el paludismo concomitante causado por el *P. falciparum* y, como hecho notable, se presentaron recaídas del paludismo producido por el *P. falciparum* a los pocos días de la administración de oxitetraciclina.

AMIBIASIS

Al correr de los años se han propuesto numerosos agentes terapéuticos para el tratamiento de la amibiasis; sin embargo, muy pocos han probado ser clínicamente útiles, por razón de su toxicidad. El advenimiento de la terapia antibiótica dio lugar a un nuevo y más satisfactorio enfoque de los problemas terapéuticos relacionados con la amibiasis. Las minuciosas evaluaciones clínicas realizadas y que siguen realizándose, han permitido clasificar la oxitetraciclina como uno de los agentes más útiles en clínica para el tratamiento de todas las formas de amibiasis, especialmente la intestinal.

Most y Van Assendelft¹ fueron los primeros en destacar el valor de la oxitetraciclina en el tratamiento de la amibiasis. En su estudio preliminar de 22 pacientes con amibiasis del colon, observaron que las dosis diarias de 1 a 2 gm., durante 10 días, hicieron desaparecer la *E. histolytica* de las deposiciones en todos los pacientes tratados, con excepción de uno. Poco después de la publicación de este trabajo, estos autores comunicaron una investigación más completa llevada a cabo en más de 200 casos. El tratamiento de estos pacientes con oxitetraciclina, durante 10 días, con dosis de 2 gm. diarios para los que pesaban más de 34 Kg. y 1 gm. diario para los de peso inferior a 34 Kg., produjo la desaparición de la *E. histolytica* de las heces en todos los pacientes, a las 2 semanas de terminado el tratamiento. Un nuevo examen parasitológico de sus deposiciones, practicado 2 meses y medio después del tratamiento, demostró de nuevo la ausencia de *E. histolytica*. Estos resultados fueron significativamente mejores que los obtenidos con bacitracina y clortetraciclina, que se ensayaron al mismo tiempo. A los 6 meses del tratamiento, en sólo 2 individuos se encontró *E. histolytica*. Además, en una institución para enfermos mentales, donde prevalecía una incidencia muy alta de amibiasis, la oxitetraciclina redujo la frecuencia de la *E. histolytica* en los exámenes de excrementos, a menos del 1 por ciento durante un período postterapéutico de 6 meses². En 1952, la revisión de la literatura existente hasta esa fecha acerca del tratamiento de la amibiasis con oxitetraciclina, no dejó la menor duda sobre la eficacia de este antibiótico en gran escala. Aproximadamente, el 90 por ciento de más de 700 pacientes con varios tipos de amibiasis fueron curados con oxitetraciclina. Aunque el período de observación de estos pacientes varió

considerablemente, algunos de ellos presentaban cultivos negativos de los excrementos hasta casi 2 años después de haberse administrado un solo curso terapéutico con oxitetraciclina³. Este informe combinado de numerosos investigadores confirma el entusiasmo manifestado por los clínicos que realizaron la evaluación clínica inicial de la oxitetraciclina en el tratamiento de la amibiasis.

En los años que siguieron, numerosos investigadores han llevado a cabo cuidadosas evaluaciones clínicas en miles de pacientes, además de comparaciones con otros amibicidas y antibióticos. De este modo, se ha llegado a conclusiones definitivas sobre la acción, concentración, absorción y eliminación de la oxitetraciclina y a establecerse la relación entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* y su eficacia en las diversas formas de amibiasis⁸⁻¹³. En una revisión reciente, Loughlin y Mullin⁴ observan que, en general, los investigadores consideran la oxitetraciclina como el único agente terapéutico más eficaz para el tratamiento de la amibiasis intestinal aguda y crónica y que, como los demás antibióticos, la oxitetraciclina no ha producido resultados satisfactorios constantes en el tratamiento de la amibiasis hepática, por lo que sólo puede considerarse como de valor incierto para dominar esta forma de la enfermedad.

En Corea, en 1951, en un campo de prisioneros de guerra de las Naciones Unidas, se realizó un estudio comparativo entre los diferentes agentes terapéuticos en muchos cientos de pacientes con disentería amibiana aguda. La oxitetraciclina se usó en un total de 104 enfermos en las tres dosificaciones siguientes: a todos los pacientes de un grupo se les administraron 2 gm. de oxitetraciclina como dosis inicial, seguida de 0,5 gm. cada 6 horas, durante 10 días; a otro grupo se le administró 0,5 gm. del antibiótico, 3 veces al día, durante 10 días, y al tercer grupo de pacientes se le administró 0,5 gm. cada 6 horas, durante 5 días. Todos los enfermos respondieron clínicamente, menos 3 que recayeron pronto en el período de observación y otros 3 más tarde. Uno de estos 6 casos presentó clínicamente una hepatitis amibiana. Los 98 pacientes restantes mejoraron sin presentar evidencia de reinfección al final de un período de 6 semanas. La oxitetraciclina en este estudio, fue considerada como el más eficaz de los antibióticos empleados¹¹.

Frye⁵, analizando la acción de la oxitetraciclina en ciertas enfermedades tropicales y su manera de actuar en la amibiasis cree, como muchos otros investigadores, que aun cuando el antibiótico ejerce un efecto directo sobre la flora microbiana mixta del tracto intestinal, existe también la creciente evidencia que señala un efecto amibicida directo. Interesantes contribuciones recientes a este y otros aspectos problemáticos sobre la acción y eficacia de la oxitetraciclina, son las completas investigaciones clínicas y de laboratorio de Yasin Abd El-Ghaffar y Mohamed Abd El-Ghaffar⁶. Estos autores, a la luz de sus minuciosos estudios, llegaron a la conclusión de que la oxitetraciclina ejerce una acción amibicida directa sobre la *E. histolytica*, que las concentraciones bajas no ejercen efecto amibicida, y

sí, acaso, estimulante, y que para obtener una respuesta clínica eficaz es necesario emplear la dosificación óptima. Se encontró que la dosis de 0,5 gm. cada 6 horas, durante 12 días, o de 0,5 gm. cada 4 horas, durante 8 días, produce, en las deposiciones, concentraciones del antibiótico por encima de la mínima eficaz en el 100 por ciento de los casos. La dosis de 0,25 gm. cada 6 horas, durante 4 días, fue ineficaz. Con la administración de 0,5 gm. cada 6 horas, durante 8 a 10 días a 72 pacientes con síntomas de amibiasis intestinal, crónica, sin cuadro disentérico, se observó que la respuesta en el período de observación inicial postterapéutico fue mejor que la observada en un grupo similar de pacientes tratados con 5,7-diyodo-8-quinolinol y sulfatidina. El período de observación se prolongó por 7 meses, y durante su última parte la respuesta bacteriológica a la oxitetraciclina no fue tan satisfactoria como la observada con la terapéutica combinada. No obstante, la respuesta bacteriológica no se reflejó en los resultados clínicos. En general, los pacientes tratados con oxitetraciclina respondieron notablemente bien desde el punto de vista sintomático y, sobre una base clínica, la oxitetraciclina fue sin duda superior a la terapia combinada.

A Sappenfield y sus colaboradores⁷ correspondió la rara oportunidad de realizar un completo estudio sobre la eficacia terapéutica de la oxitetraciclina en un extenso grupo de individuos durante un largo período de tiempo, a causa de una epidemia de amibiasis originada por el agua, en South Bend, Indiana, E.E.UU. de N.A. Se hicieron cuidadosos exámenes en 714 pacientes y se estableció un diagnóstico positivo, realizándose un estudio comparativo entre la eficacia de la oxitetraciclina y la fumagilina. Se eligió la oxitetraciclina para este estudio con el fin de poder confirmar su eficacia en un extenso grupo de casos asintomáticos que fue posible observar por largo tiempo. Para evaluar el efecto de la oxitetraciclina, se administró 1 gm. de antibiótico, 2 veces al día, durante 10 días, a 358 individuos, mientras 356 recibieron fumagilina. Al terminar el tratamiento, en el 94,4 por ciento de los pacientes tratados con oxitetraciclina, 4 exámenes de excrementos fueron negativos durante un período de observación de 4 meses. La fumagilina produjo resultados similares en 334 casos, en los cuales el 93,4 por ciento tuvo cultivos negativos durante el mismo período de observación. Se demostró también, en este extenso grupo de pacientes ambulatorios, que las reacciones secundarias a la oxitetraciclina fueron, por lo regular, ligeras y respondieron al tratamiento sintomático o desaparecieron al terminar la terapia. Este reciente estudio confirma que la oxitetraciclina es un amibicida eficaz, seguro y relativamente atóxico para el tratamiento de la amibiasis intestinal.

Las comunicaciones sobre la eficacia de la oxitetraciclina en el tratamiento de la amibiasis extraintestinal han sido contradictorias. Sánchez Vegas¹⁴ cree que no es acertado basar el tratamiento de la amibiasis sobre el concepto de que la amibiasis intestinal es diferente de la extraintestinal y aboga por la asociación terapéutica de un amibicida absorbible

y otro inabsorbible. Por esto, ha empleado una asociación de oxitetraciclina con glicilarsanilato de bismuto en 97 pacientes y considera que los resultados obtenidos son superiores a los logrados con cualquier otro tratamiento previo. Frye⁵ recomienda considerar cuidadosamente el empleo de combinaciones de medicamentos tales como oxitetraciclina con cloroquina o emetina en pacientes que presentan cualquier signo de alteración hepática. Este autor y McHardy¹³ trataron a un paciente en el que las manifestaciones intestinales de la enfermedad fueron dominadas satisfactoriamente con oxitetraciclina. Sin embargo, apareció fiebre y leucocitosis, y el hígado comenzó progresivamente a aumentar de tamaño y a hacerse doloroso. Estos síntomas involucionaron con una terapia de cloroquina. Killough y Magill⁹ comunicaron otro caso en el que se desarrolló un absceso hepático durante la terapia con oxitetraciclina. Dos casos de absceso hepático amibiano que no respondieron al tratamiento con oxitetraciclina fueron comunicados por Abd El-Ghaffar y Abd El-Ghaffar⁶. Quizás sea mejor aplicar la terapia antibiótica en el absceso hepático bacteriano en aquellos casos en que se ha producido una intensa invasión bacteriana secundaria. En general, es incierta la respuesta de la hepatitis amibiana no complicada, a la terapia antibiótica.

DISENTERIA BACILAR (Shigelosis)

La disentería bacilar debida a infección causada por miembros del género *Shigella* es una enfermedad de mayor importancia en muchas partes del mundo. Predomina en tiempos de guerra y hambre y, a meundo, se presenta también en instituciones, cárceles y presidios. Las sulfamidas, aunque con frecuencia son muy activas contra los microorganismos causales en las pruebas *in vitro*, han demostrado no ser propias para su aplicación clínica. Se sabe que una gran mayoría de cepas de *Shigella* no responde clínicamente a la sulfamidoterapia. En cambio, se halló altamente activa la oxitetraciclina tanto en investigaciones *in vitro* como *in vivo* y que por regla general produce una rápida respuesta clínica y bacteriológica. Parece raro el desarrollo de cepas resistentes de *Shigella* durante la terapia con antibióticos de amplio espectro antimicrobiano¹⁵.

La superioridad de los antibióticos sobre las sulfamidas en la terapia de las diarreas agudas fue demostrada claramente en las investigaciones realizadas en la Joint Dysentery Unit (Unidad de Disentería), establecida en Corea en 1951, para el tratamiento de un gran número de prisioneros de guerra. Hardy y sus colaboradores¹⁶ comunicaron que unos 1600 casos de shigelosis comprobada, o probable, fueron observados en todos y que se seleccionaron 399 de ellos para hacer un estudio terapéutico comparativo con diversos agentes. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* permitieron establecer que de las 225 cepas de *Shigellas* aisladas, un 60 por ciento era resistente a la sulfadiazina. La oxitetraciclina en cambio, proporcionó los más favorables resultados; sólo un 0,4 por ciento de las cepas investigadas fueron resistentes a este antibiótico. La respuesta clínica a la oxitetraci-

clina fue paralela a la de las investigaciones *in vitro*. Al cabo de 24 horas de tratamiento, los cultivos se hicieron negativos en el 68 por ciento de los 99 pacientes tratados con oxitetraciclina. Este favorable porcentaje fue aumentando diariamente hasta el séptimo día del comienzo de la terapia, en que el 98 por ciento de los casos mostraron cultivos negativos. La respuesta clínica y bacteriológica producida por la oxitetraciclina no pudo ser sobrepasada por ningún otro antibiótico empleado; además, no causó reacciones secundarias molestas en estos pacientes y fue eficaz en pequeñas dosis (2 gm. inicialmente, seguidos de 1 gm., 2 veces al día). Por estas razones, los investigadores consideran que la oxitetraciclina es el antibiótico de primera elección contra la disentería bacilar comprobada o probable. Como consideración adicional favorable para la oxitetraciclina figura su eficacia en la disentería amibiana, ya que tanto la disentería bacilar como la amibiana se presentan juntas con frecuencia, en muchas regiones del mundo.

En otra comunicación sobre investigaciones realizadas en un grupo de prisioneros de guerra, en Corea, Garfinkel y sus colaboradores¹⁷ mencionan que varios regímenes terapéuticos con oxitetraciclina, fueron investigados en el tratamiento de la disentería bacilar aguda. Los autores llegan a la conclusión de que 4 gm. de oxitetraciclina administrados en 3 dosis en el curso de 24 horas, proporcionaron resultados tan satisfactorios como los producidos por dosis superiores administradas durante un período de tiempo más largo, y mejores que los que se logran con la misma dosis durante más tiempo, o con la mitad de la dosis administrada como dosis única.

Cope¹⁸ describió un brote de shigelosis a bordo de un barco de la Marina de los Estados Unidos y la espectacular actividad de la oxitetraciclina para dominar lo que pudo ser una epidemia de grandes proporciones. Del total de 1485 hombres de la dotación, 495 cayeron enfermos e inmediatamente toda la tripulación, con o sin síntomas, recibió oxitetraciclina como tratamiento. Se cree que mediante la asociación de dosis terapéuticas y profilácticas la proporción de portadores en el barco fue reducida a cifras muy bajas. Como terapia, se administró oxitetraciclina a los pacientes con disentería bacilar causada por *Shigella*, en dosis de 6 gm. en un período de 3 días, lo que pareció ser de extrema eficacia. El personal no infectado recibió como medida profiláctica, 3 gm. de oxitetraciclina durante un tiempo indeterminado.

La eficacia de la terapia antibiótica asociada fue evaluada en una serie de pacientes con disentería bacilar tratados por Murphy¹⁹ en el Hospital Seacroft de Leeds, Irlanda. En 262 pacientes se empleó la oxitetraciclina con estreptomycin. En niños mayores y en adultos, la oxitetraciclina se administró en forma de tabletas recubiertas de azúcar y a los niños pequeños, en gotas. La estreptomycin se administró en solución acuosa. Las dosis de cada antibiótico, fueron las siguientes: 100 mg. cada 6 horas para niños de 1 año o menores; 150 mg. cada 6 horas para los

niños de 1 a 5 años; y 250 mg. cada 6 horas para los pacientes de más de 5 años. El tratamiento duró 7 días, entendiéndose que períodos de 5 y aún 4 días pueden ser suficientes para producir la curación. Los cultivos revelaron que 156 pacientes estaban infectados con *S. Sonne* y 106 con *S. Flexner*. Se logró éxito terapéutico con la terapia combinada de oxitetraciclina y estreptomycin en el 98,7 por ciento de los casos infectados con *S. Sonne* y en el 92,9 por ciento de los infectados con *S. Flexner*.

DIARREA INFECCIOSA Y GASTROENTERITIS

En general, ningún microorganismo causal solo, puede ser específicamente identificado como el agente etiológico de estas enfermedades infecciosas. Neter y sus colaboradores²⁰ realizaron extensas investigaciones sobre la etiología y epidemiología de la diarrea infantil y evaluaron también, clínicamente, la terapia antibiótica en esta enfermedad. Sus estudios establecieron que ciertos sueros tipos de *E. coli* pueden ser responsables de las graves complicaciones de las diarreas en lactantes y demás niños. Ciertas cepas de *Salmonella* y *Shigella* pueden ser la causa de muchas otras infecciones del tracto gastrointestinal. Las investigaciones *in vitro* muestran que la oxitetraciclina es uno de los agentes más eficaces contra la *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli* y, en consecuencia, pueden producir resultados terapéuticos satisfactorios en la mayoría de los pacientes. En las infecciones por *Salmonella*, los resultados de la terapia con antibióticos de amplio espectro antimicrobiano han sido irregulares y en muchas ocasiones, desalentadores. Sin embargo, se han producido resultados de satisfactorios a buenos en algunos casos. Además, Farley²¹ recomienda que, como el agente causal de la diarrea epidémica del recién nacido es de naturaleza indeterminada, se emplee, siempre que sea posible, la oxitetraciclina con las medidas conservadoras establecidas.

En 7 niños de 4 a 6 años de edad con enteritis debida a *Shigella* ésta respondió a la administración de oxitetraciclina según comunicaron Caldwell y sus colaboradores²². La diarrea era grave en todos los casos, pero desapareció dentro de 48 horas en 4 pacientes y en 72 horas en 3 pacientes. La oxitetraciclina se administró en una dosis de 50 mg./Kg./día, y la terapéutica, por lo regular, se continuó hasta que se observó mejoría clínica o hasta que los cultivos fueron negativos para los microorganismos infectantes. En estos pacientes se repitieron los coprocultivos al segundo y cuarto día de la terapia y durante 3 días después de suspendido el tratamiento. En 6 casos, los microorganismos desaparecieron definitivamente de las deposiciones después de iniciado el tratamiento. En el séptimo paciente, los coprocultivos fueron negativos 7 días después.

Varios casos de enteritis por *Salmonella* y *Shigella* fueron tratados con oxitetraciclina por Kunstadter y sus colaboradores²³, con dosis que fluctuaron entre 50 y 150 mg./Kg./día, durante 5 a 14 días, dependiendo de la respuesta al tratamiento. Se produjo una excelente respuesta clínica

y bacteriológica a la oxitetraciclina en algunos de los niños con infecciones por *Shigella*, y algunos de los pacientes con enteritis por *Salmonella* respondieron después de haber fracasado la terapéutica con cloramfenicol y sulfamida.

Shanks²⁵ evaluó la oxitetraciclina como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda no específica o gastroenteritis. El antibiótico se administró en suspensión oral a 42 niños en dosis de 50 mg./Kg./día. Además, se usaron los métodos terapéuticos patrones de hambre y rehidratación. El autor llegó a la conclusión de que la oxitetraciclina es útil como coadyuvante antibacteriano, sin ser específico, constituyendo un medicamento sencillo y eficaz para este objeto. Es problemático si el efecto benéfico se produce por su acción sobre el microorganismo causal o sobre los gérmenes invasores secundarios.

Kagan y sus colaboradores²⁶ estudiaron hasta qué punto es factible emplear la vía subcutánea para la administración de la oxitetraciclina a los lactantes. Algunos de ellos fueron tratados por gastroenteritis no específica. Con la administración de oxitetraciclina en dosis de 1 mg./cm³ por vía subcutánea, no se observaron efectos secundarios locales ni generales.

En una reciente revisión sobre la utilidad de los antibióticos en gastroenterología, Seabury²⁷ destacó que, actualmente, es probable que un mayor número de cepas de *Salmonella* sea sensible a la oxitetraciclina o al cloramfenicol que a cualquier otro antibiótico disponible y que igual preferencia existiría para el tratamiento de la shigelosis aguda. La oxitetraciclina parece ser uno de los agentes más promisorios en muchas de estas infecciones del tracto gastrointestinal para las cuales no existe un tratamiento fácil.

Dos casos de gastroenteritis causados por *Salmonella litchfield* fueron recientemente comunicados por Foltz y sus colaboradores²⁸. Las infecciones debidas a este microorganismo son raras y es interesante hacer notar que la oxitetraciclina fue rápidamente eficaz en estos 2 pacientes. A uno de ellos se le administraron 500 mg. 4 veces al día, y en 24 horas se produjo una mejoría clínica. Después de 2 días la dosis se redujo a 250 mg. 4 veces al día, durante 7 días. La otra enferma también recibió 500 mg., 4 veces al día, normalizándose su estado en 12 horas. La terapia se suspendió después de 4 días. Los exámenes de las heces en ambos pacientes, practicados 1 y 3 meses más tarde, fueron negativos para la *Salmonella* y *Shigella*.

Las observaciones sobre desarrollo y resistencia las hicieron Spaulding y sus colaboradores²⁹, quienes basados en su experiencia de varios años llegaron a la conclusión de que el bacilo coliforme fecal posee una tendencia creciente a desarrollar resistencia contra los antibióticos, incluyendo la oxitetraciclina. A mayor población microbiana expuesta al medicamento corresponde una mayor oportunidad para el desarrollo de formas resistentes.

ENTEROBIASIS (INFESTACION POR OXIUROS)

El *Enterobius vermicularis* (oxiuro) es uno de los parásitos intestinales más predominante en todo el mundo y se estima que afecte a más de 200 millones de individuos, la mayoría niños. En Canadá y Estados Unidos de N.A. solamente, se estima que existen 18 millones de personas infestadas con este parásito. Se ha comunicado que el ciclo vital completo de este parásito, de huevo a huevo, dura 2 semanas según algunos investigadores y de 4 a 5 semanas según otros. El huevo con su embrión es depositado por la hembra en la piel perianal y en las zonas adyacentes y llevado, por lo regular, con los dedos contaminados, a la boca. Los huevos ingeridos dan lugar a larvas en la parte alta del tracto digestivo que luego migran a la región cecal para madurar y, cuando las hembras son fecundadas, migran por último a la región anal para depositar sus huevos. El síntoma más corriente de la enterobiasis es el prurito causado por irritación perineal y vaginal que perturba el sueño. A menudo, sin embargo, especialmente en niños, como consecuencia de la infestación, se presentan síntomas menos conocidos, tales como enuresis, sueños agitados, anorexia, pérdida de peso, alteraciones de la conducta, misantropía, complejos de inferioridad y falta de atención en la escuela. Hasta hace unos pocos años el tratamiento constituía un problema. Los compuestos de violeta de genciana y piperazina gozaron de cierta popularidad, pero ofrecían algunas desventajas. El hexilresorcinol, aun cuando esencialmente no es tóxico, posee un bajo índice de eficacia terapéutica para el tratamiento de esta infestación. Sin embargo, Wells³⁰ en 1951, trabajando con oxiuros de ratas, *Aspicularis tetraptera*, observó en el laboratorio, que la oxitetraciclina disminuye las molestias causadas por los parásitos y retarda el crecimiento de los restantes. Estos estudios inspiraron un número de investigaciones con oxitetraciclina, cuidadosamente vigiladas, con las cuales muchos autores han demostrado que este antibiótico es el agente más eficaz para dominar clínicamente la enterobiasis.

Wells y sus colaboradores³¹ realizaron un ensayo clínico con clorhidrato de oxitetraciclina en 61 pacientes infestados con *E. vermicularis*. Los resultados favorables obtenidos sugieren que la oxitetraciclina es eficaz y considerablemente mejor tolerada que, por ejemplo, el violeta de genciana. En otro estudio³², los investigadores trataron con éxito a 30 pacientes con enterobiasis empleando el mismo antibiótico. En esta investigación fue posible extender el período de observación a 35 días después de completado el tratamiento. En vista de que el ciclo de maduración de huevo a huevo del *Enterobius* no es superior a 28 días, esta observación postterapéutica durante un período de 35 días, parece suficientemente amplia. Se administró oxitetraciclina a los pacientes en dosis únicas diarias de acuerdo con la edad: menos de 5 años, 1 gm.; entre 5 y 10 años, 1,5 gm.; de más de 10 años, incluyendo adultos, 2 gm. Al parecer, un tratamiento total de 5 días es suficiente. Sin embargo, se hacen

necesarias más investigaciones para determinar la dosis óptima. Posteriormente, se trataron 22 pacientes más durante un período de 6 días. En todos ellos, los exámenes fueron negativos para los huevos del parásito durante todo el período de observación de 35 días después del tratamiento³².

Bumbalo y Gustina³³ estudiaron 39 pacientes que padecían de enterobiasis, empleando oxitetraciclina y comunicaron un 85 por ciento de curaciones con 24 mg./Kg. de peso divididos en 3 dosis diarias, durante 7 días. En un estudio posterior, estos investigadores trataron 50 niños con 11 mg./Kg. de peso divididos en 3 dosis diarias, durante 14 días, con una semana de reposo después de los primeros 7 días de tratamiento. Con estas dosis reducidas, la proporción de curaciones fue sólo del 38 por ciento.

En una serie de 92 pacientes de 7 meses a 63 años de edad, Loughlin y Mullin³⁵ administraron oxitetraciclina por vía oral, 2 veces al día, en dosis fraccionadas iguales durante un período de 7 días. Las dosis totales diarias se graduaron así: pacientes de menos de 5 años, 1 gm.; de 5 a 10 años, 1,5 gm.; de más de 10 años, incluyendo adultos, 2 gm. A los lactantes y niños pequeños, incapaces de tragar tabletas o cápsulas, se les administró el medicamento en una suspensión oral de sabor agradable. En general, esta dosificación fue adecuada y eficaz. El período de observación se extendió hasta 42 días después del tratamiento y, en varias ocasiones, a muchos meses más después de la terapia. Un análisis de los resultados demuestra que la oxitetraciclina fue suficientemente eficaz para suprimir en forma notable la autoinfección o autoinoculación y, con ello, prevenir las recaídas.

Se han comunicado los resultados obtenidos en otros estudios utilizando diversas dosificaciones. Owings³⁶ administró oxitetraciclina a 42 pacientes con enterobiasis en, aproximadamente, la mitad de la dosis usada por Loughlin y sus colaboradores y durante un período de 4 días solamente. Al establecer la proporción de curaciones obtenidas en su investigación en alrededor de un 85 por ciento, el autor consideró la oxitetraciclina como el más eficaz de los antihelmínticos para la enterobiasis, no sólo contra el parásito mismo sino también contra sus huevos. Además, destacó que la mayoría de los pacientes tratados tenían, además de la infestación por oxiuros, infecciones asociadas para las cuales la terapia con antibióticos de amplio espectro antimicrobiano estaba indicada, por lo que la oxitetraciclina fue doblemente útil. Benhow³⁷ comunicó haber tratado con oxitetraciclina a 78 niños, de acuerdo con el siguiente régimen: 1) 29 pacientes recibieron una dosis única diaria de 24 mg./Kg. de peso durante 10 días (93 por ciento, curado); 2) 29 pacientes recibieron 24 mg./Kg. en dosis fraccionadas iguales, 4 veces al día, durante 10 días (100 por ciento, curado); y 3) 20 pacientes, 100 mg., 4 veces al día, durante 10 días (90 por ciento, curado). El autor cree que la oxitetraciclina administrada diariamente, en dosis fraccionadas, es superior a la administración de una dosis única diaria.

De 54 pacientes tratados con oxitetraciclina por Kendig y Arnold³⁸, durante una semana, en dosis de 11 mg./Kg. al día, 39 (72 por ciento) se consideraron curados. Otro grupo de 16 niños recibió 24 mg./Kg. al día, durante un período de 3 días. Solamente 4 (25 por ciento) de este grupo curaron. Sin embargo, de los 3 exámenes practicados por otros investigadores y que fueron negativos en frotis hechos del material tomado con cinta de celulosa engomada, el último se hizo a las 3 semanas después del tratamiento, tiempo que puede considerarse inadecuado si se tiene en cuenta que el ciclo evolutivo del oxiuro es de mayor duración.

Revisando la eficacia de la oxitetraciclina en diferentes infecciones, Loughlin y Mullin⁴ declaran que, después de varios años de experiencia, no han modificado sus conclusiones originales de que en la enterobiasis la oxitetraciclina es el antihelmíntico más eficaz por sí solo. Su manera de actuar en esta infestación aún es oscura, no obstante, la oxitetraciclina ejerce un definitivo efecto deletéreo sobre los huevos del *Enterobius* y los embriones contenidos en su interior, y es de suponer que disminuye la fertilidad de los parásitos adultos³⁵.

Cuando se usó oxitetraciclina en asociación con la piperazina contra los *E. vermicularis* en un grupo de 51 pacientes cuya edad fluctuaba entre 15 meses y 53 años, se comunicó una acción sinérgica. Las dosis de ambos medicamentos se redujeron a cerca de la mitad de la corrientemente empleada con cada uno de ellos usados por separado. Se sugiere la realización de un estudio más completo para obtener una evaluación más concluyente³⁹.

INFECCIONES DEL HIGADO Y DE LAS VIAS BILIARES

La oxitetraciclina puede ejercer un efecto beneficioso en la colecistitis, colangitis y hepatitis, según se ha indicado en informes clínicos preliminares, aun cuando el número de pacientes tratados haya sido escaso⁴⁰⁻⁴³. Comparativamente, las altas concentraciones del antibiótico en el hígado y en la bilis pueden contribuir a su eficacia potencial en estas infecciones. Zaslow y Rosenthal⁴⁴ llevaron a cabo amplios estudios sobre la excreción y concentración del antibiótico en las vías biliares anormales del hombre. La inyección intramuscular de 100 mg. de oxitetraciclina cada 6 horas, produjo niveles altos y sostenidos de administración, junto con la in- Los investigadores sugieren esta vía de administración, junto con la intravenosa, durante las primeras 24 horas, y después continuar la terapéutica con las inyecciones intramusculares solamente para el tratamiento de infecciones graves del tracto biliar⁴⁵. En otro estudio⁴⁶, estos investigadores comunicaron el efecto de la oxitetraciclina sobre la función y estructura hepática. Empleando dosis totales de 14 a 36 gm., durante un período de 7 a 21 días, por vía oral, y algunas veces 100 mg. intramuscularmente cada 6 horas, no observaron manifestaciones tóxicas causadas

por la oxitetraciclina, ni tampoco alteración de la función o de la estructura hepática.

Stotter⁴⁷ ha descrito excelentes resultados clínicos obtenidos con oxitetraciclina en 47 pacientes con colangitis aguda y crónica y colecistitis. El antibiótico se administró solamente a los casos muy graves, y la mayoría de ellos no había respondido a tratamientos previos con estreptomycin, penicilina o sulfamidas. Se inició la terapia en estos pacientes con oxitetraciclina por vía intravenosa, que se continuó con dosis orales de 2 gm. al día, durante 5 días por lo menos. Posteriormente se redujo esta dosis. Por lo regular, se produjo una mejoría a los pocos días de iniciado el tratamiento; mas, según la experiencia del autor, cuando la terapia se suspende demasiado pronto, suelen presentarse graves recaídas.

PERITONITIS Y CONTAMINACION PERITONEAL

El amplio margen de la actividad antimicrobiana y fácil difusión de la oxitetraciclina en el exudado peritoneal hacen de este antibiótico un agente útil especialmente recomendable para el tratamiento de las infecciones de la cavidad peritoneal donde pueden existir muchos y diferentes microorganismos. Investigaciones experimentales preliminares en animales y ensayos del mismo tipo en pacientes con peritonitis, produjeron resultados alentadores⁴⁸⁻⁵². Más tarde, trabajos más amplios confirmaron la utilidad de la oxitetraciclina para dominar o prevenir la peritonitis.

Reiss y sus colaboradores⁵³, a pesar de darse cuenta de la dificultad de poder juzgar y comparar la eficacia de diferentes antibióticos en el tratamiento de la peritonitis, hallaron que la oxitetraciclina es un antibiótico superior, que con frecuencia proporciona buenos resultados cuando otros antibióticos como, por ejemplo, la penicilina y la estreptomycin han fracasado. Sus resultados en 68 pacientes les permitieron opinar que la oxitetraciclina es útil tanto en calidad de agente terapéutico primario como en la de antibiótico substitutivo. Estos autores aplicaron uniformemente el régimen de dosificación siguiente: 1 gm. por vía intravenosa, cada 12 horas, durante 2 a 4 días, seguido de la administración por vía oral de 0,5 gm. cada 6 horas, durante 8 a 10 días tan pronto como pudo ser tolerada. Para una mejor evaluación se dividieron los pacientes en varios grupos: peritonitis difusa, en vías de localización y localizada. El mayor número de respuestas excelentes se produjo en la peritonitis difusa observándose resultados menos notorios en los otros 2 grupos. Se obtuvieron resultados comparables en otro grupo de pacientes⁵⁴. En este último estudio, hubo sólo 4 fracasos entre 56 pacientes con peritonitis aguda secundaria tratada con oxitetraciclina. En los 4 casos citados, los cultivos del exudado peritoneal mostraron la existencia de microorganismos resistentes a la oxitetraciclina.

En una revisión reciente, Prigot y Maynard⁵⁵ comentan el valor de la oxitetraciclina como agente coadyuvante de la terapéutica quirúrgica

CUADRO III*

Sensibilidad a la oxitetraciclina de microorganismos aislados de 88 pacientes con peritonitis

Microorganismo	Cepas inhibidas por la oxitetraciclina			Porcentaje inhibido	
	0 a 10 mcg./cm ³	Más de 10 mcg./cm ³	Total de cepas aisladas	0 a 10 mcg./cm ³	Más de 10 mcg./cm ³
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (A)	9	8	17		
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (B)	3	1	4		
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>albus</i> (A)	2	3	5		
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>albus</i> (B)	6	2	8	58,82	41,18
<i>Gaffkya tetragena</i>	0	1	1		
Estreptococo hemolítico beta (Grupo A)	2	0	2		
Estreptococo hemolítico alfa (Grupo D)	31	2	33		
Estreptococo no hemolítico (Grupo D)	1	0	1	94,44	5,56
Especies de clostridios	3	0	3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> tipo "A"	2	0	2		
Difteroides	15	0	15		
<i>Bacillus subtilis</i>	5	0	5		
Levadura	0	1	1		
<i>Neisseria catarrhalis</i>	2	0	2		
Cromobacterias	4	0	4		
<i>Escherichia coli</i>	44	7	51	86,27	13,73
<i>Aerobacter aerogenes</i>	3	0	3		
Bacilos paracolon	5	4	9		
<i>Bacillus proteus</i>	0	6	6		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	4		
Bacteroides	2	1	3		
Estreptococos anaerobios	2	0	2		
	144	37	181	79,56	20,44

*De "Oxytetracycline as an Adjunct to Surgical Therapy in Established Peritonitis and Peritoneal Contamination" por Aaron Prigot y Aubre de L. Maynard, publicado en "International Record of Medicine & General Practice Clinics", Vol. 168, pág. 222, abril de 1955.

en las peritonitis ya establecidas y presentan su propia experiencia en 114 pacientes. Los estudios bacteriológicos que se practicaron en 88 de los casos quirúrgicos, permitieron ilustrar la gran variedad de microorganismos sensibles a la acción antimicrobiana de la oxitetraciclina, que se emplearon en estos casos 500 mg. de oxitetraciclina por vía intravenosa, 2 veces al día, y 1 ó 2 gm. por vía oral como dosis diaria. La administración de 1 gm. produjo tan buenos resultados como la de 2 gm. y se acompañó de menos efectos secundarios. A los niños se les ad-

ministraron cantidades proporcionalmente menores del antibiótico. De los 88 casos de peritonitis tratados quirúrgicamente y con oxitetraciclina, 82 respondieron satisfactoriamente. En un grupo de 26 casos de contaminación peritoneal tratados profilácticamente con oxitetraciclina no se presentaron complicaciones. A pesar de las graves enfermedades asociadas, heridas múltiples e intervenciones quirúrgicas mayores, sólo 1 paciente experimentó un difícil período postoperatorio. En los demás, fue eminentemente satisfactorio no requiriendo el uso adicional de antibióticos contra complicaciones quirúrgicas como neumonía, infección de la herida o abscesos pelvianos. Las reacciones secundarias, cuando se presentaron, fueron mínimas en todos los casos, y en ninguno fue necesario suspender el antibiótico por causa de dichas manifestaciones.

Han aparecido comunicaciones adicionales sobre el tratamiento profiláctico pre y postoperatorio con oxitetraciclina, en pacientes abdominales quirúrgicos⁵⁶⁻⁵⁹.

Capítulo XII

Infecciones del Aparato Genitourinario

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Las infecciones del tracto urinario ocupan, en frecuencia, sólo el segundo lugar después de las infecciones del tracto respiratorio. La pielonefritis crónica es una causa frecuente del mal de Bright y de la uremia y parece constituir un factor importante en la hipertensión. La pielonefritis es una complicación corriente en la diabetes y en el embarazo. La polaquuria y disuria son síntomas más frecuentes de pielonefritis que los escalofríos, fiebre y dolor de costado. Es dudosa la existencia de cistitis sin pielonefritis¹.

Debe destacarse siempre la importancia que tiene para el médico el hecho de examinar la orina recientemente emitida, sin sedimentar y teñida por el método de Gram. Muy a menudo se deja este examen en manos del técnico que examina la muestra ya sedimentada, o bien se otorga demasiada confianza al resultado del urocultivo que puede no revelar el microorganismo causal o indicar una infección inexistente. La tinción de Gram de una muestra reciente de orina permite diferenciar una infección de una contaminación ya que sirve para apreciar aproximadamente, en forma cuantitativa, el número de microorganismos existentes. También puede realizarse una selección temporal de algún agente antimicrobiano apropiado, a base de las características de los gérmenes observados. El cultivo de la orina sirve para obtener una identificación positiva de los microorganismos observados en un frotis teñido y para determinar su sensibilidad a los agentes antimicrobianos.

Los microorganismos coliformes se encuentran más frecuentemente en las infecciones agudas y crónicas del tracto urinario. En las infecciones crónicas, el número de estafilococos, enterococos, *Proteus*, *Pseudomonas* y bacilos paracolón es relativamente más frecuente. En las infecciones agudas no complicadas, las especies bacterianas únicas se encuentran en el 80 por ciento o más de los casos, mientras que ocurre lo contrario en las infecciones complicadas por anomalías del tracto urinario. Debido a la relativa gran eficacia de la oxitetraciclina contra estos microorganismos, y su fácil administración, este antibiótico es uno de los agentes que se ha empleado más ampliamente en las infecciones del tracto urinario. La eficacia de la oxitetraciclina contra las bacterias se debe a la concentración que alcanza el antibiótico en los tejidos, sitio en que se albergan

las bacterias; la terapia tópica es de escaso valor comparada con la terapia general^{1,2}.

Ya que las infecciones agudas del tracto urinario, por lo regular, responden rápidamente a la terapia antibiótica, la persistencia de la infección requiere una investigación más detallada del tracto urinario, incluyendo endoscopia, pielogramas por vía intravenosa y retrógrada y el examen de la orina obtenida de cada riñón. En casos crónicos o complicados suelen aparecer microorganismos resistentes, por lo general del género *Proteus*, *Pseudomonas* y *Aerobacter*. La aparición de gérmenes resistentes en el tracto urinario, después del tratamiento antibiótico de pacientes hospitalizados, es con frecuencia el resultado de una infección cruzada con microorganismos resistentes de otros enfermos o del personal del hospital. La aparición de estos microorganismos resistentes es más indicadora de anomalías subyacentes que contribuyen a la infección, que el hecho de que sean ellos los causantes de la infección. Los urocultivos repetidos y las pruebas de sensibilidad, simplemente atestiguan la presencia de gérmenes resistentes. Es preferible prestar mayor atención a las anomalías asociadas, tales como obstrucciones calculosas, fistulas enterovesicales, prostatitis, neoplasmas, tuberculosis y enfermedades generales¹⁻⁴. Los principios del tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario han sido ampliamente comentados en artículos recientes de Kass¹ y de Nesbit y Baum⁴.

El uso profiláctico de los antibióticos antes y después de intervenciones quirúrgicas realizadas sobre el tracto urogenital está totalmente justificado en presencia de infecciones o con el objeto de prevenir su diseminación. También, como la infección del tracto urinario constituye una fuente corriente de bacilos gramnegativos causantes de bacteriemia, la terapéutica profiláctica con antibióticos está indicada antes y después de intervenciones quirúrgicas o de exámenes instrumentales del tracto urinario. La oxitetraciclina se ha recomendado para este propósito, como ya se expuso en el Capítulo X al referirse al tratamiento de las bacteriemias.

El uso profiláctico de los antibióticos en pacientes cateterizados es probablemente inútil por favorecer el reemplazo de una flora sensible por una resistente. Gulde y Petersen⁵ han comunicado que la oxitetraciclina es eficaz para el tratamiento preventivo de las nefrosis.

A partir de las primeras comunicaciones, se vino afirmando que la oxitetraciclina mostraba ser una importante promesa en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Linsell y Fletcher⁶ encontraron que los microorganismos patógenos más corrientes del tracto urinario (con la excepción del *P. vulgaris* y algunas cepas de *Ps. aeruginosa*) eran sensibles a menos de 10 mcg./cm³. Estos autores llamaron la atención sobre las altas concentraciones que alcanzaba la oxitetraciclina en la orina y sobre el hecho de que el pH urinario parecía ser indiferente en la obtención de buenos resultados. Welch⁷ determinó que la cantidad de oxitetra-

ciclina excretada en la orina en forma activa excede a la de la clortetraciclina o cloramfenicol en grado significativo cuando estos antibióticos se administran por vía oral en dosis comparables.

Douglas y sus colaboradores⁸ administraron oxitetraciclina y uniformemente obtuvieron buenos resultados en 27 casos de infecciones por *E. coli* y en otras infecciones sin que existiera otra enfermedad orgánica u obstructiva. Las enfermas con pielitis del embarazo y los casos de simple cistoureteritis postoperatoria, respondieron rápidamente con descenso de la temperatura, desaparición de la piuria y baciluria, y mejoría sintomática. En 3 casos, el *P. vulgaris* reemplazó al germen original en los cultivos de observación, aunque los pacientes eran asintomáticos. Estos investigadores sugieren una dosis oral de 250 mg. de oxitetraciclina, cada 6 horas, durante los primeros 5 días, y 250 mg. 2 veces al día en los 5 días siguientes, siempre que no existan otras enfermedades orgánicas u obstructivas. En presencia de tales complicaciones, recomiendan que se doble la dosis de oxitetraciclina y reafirman la importancia de continuar la terapia por 10 ó más días para prevenir la recaída o la baciluria persistente.

Estos informes favorables condujeron al ensayo de la oxitetraciclina en las difíciles infecciones urológicas crónicas refractarias a otros tratamientos. Aun cuando una buena cantidad de estas infecciones ha sido tratada con éxito, no se han producido cambios en el concepto básico de que las lesiones obstructivas que impiden el libre flujo de la orina deben corregirse antes de esperar que se produzca la curación definitiva de las infecciones del tracto urinario.

Nesbit y sus colaboradores⁹ administraron oxitetraciclina en altas dosis por vía oral (4 a 6 gm. diarios) a 24 pacientes con infecciones de larga duración del tracto urinario que no habían podido ser dominadas por otros agentes terapéuticos. Ninguno de ellos sufría de afección urológica obstructiva de importancia; mas existía en la mayoría de los casos evidencia objetiva de una enfermedad inflamatoria crónica. Los microorganismos aislados incluían *E. coli*, *Str. faecalis*, *A. aerogenes* y *Ps. aeruginosa*. Veinte de estos pacientes experimentaron una respuesta inicial favorable a la oxitetraciclina con desaparición de los gérmenes, por lo general dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento. En 14 casos, sin embargo, se produjo recidiva de la infección una vez suspendida la terapia. Lazarus y Wood¹⁰ también administraron grandes dosis de oxitetraciclina por vía oral (4 gm. o más al día) a 30 enfermos de los cuales había sido imposible obtener cultivos estériles de orina mediante el empleo de los medicamentos antibacterianos disponibles. En 10 de estos pacientes se consiguió la completa eliminación de la infección; 8 respondieron inicialmente, pero presentaron una recaída bacteriológica cuando se suspendió la administración de la oxitetraciclina. Los restantes mejoraron ligeramente o no mejoraron.

Carroll y sus colaboradores¹¹ hallaron que la terapia asociada de

oxitetraciclina y estreptomina fue eficaz en 55 de 67 pacientes con infecciones del tracto urinario producidas por *Pseudomonas*, y creen que los resultados obtenidos son los mejores registrados en las infecciones por *Pseudomonas* generalmente resistentes. La oxitetraciclina se administró por vía oral en dosis de 250 mg. cada 6 horas o intramuscular, en la dosis de 100 mg. 3 veces al día; la estreptomina se administró en dosis de gm. por vía intramuscular en una sola inyección diaria. Smith y Smith¹² así como Trafton y Lind¹³ también han comunicado resultados favorables con la terapia oxitetraciclina-estreptomina en las infecciones resistentes del tracto urinario.

Blahey¹⁴ administró oxitetraciclina profilácticamente a 44 enfermas que iban a ser sometidas a operaciones quirúrgicas ginecológicas de importancia y encontró una significativa disminución de la piuria postoperatoria, comparada con la del grupo testigo. Burket y Denck¹⁵ observaron una uniforme evolución postoperatoria y una rápida cicatrización en 45 pacientes tratados con oxitetraciclina después de intervenciones quirúrgicas sobre el tracto genitourinario, aun cuando muchos de ellos presentaban orina intensamente infectada antes de la operación. Lomgley¹⁶ comunicó que de sus 61 pacientes prostatectomizados a quienes se les administró oxitetraciclina antes de la operación, sólo 2 tuvieron epididimitis que se produjo un mes después de la suspensión del antibiótico. Este autor declara que la administración de la oxitetraciclina puede obviar la necesidad de practicar vasectomías profilácticas.

Bunn y sus colaboradores¹⁷ han demostrado *in vitro* que la oxitetraciclina y la polimixina B actúan sinérgicamente; la oxitetraciclina intensifica notablemente la actividad anti-*Pseudomonas* de la polimixina B, encontrando que esta asociación terapéutica da excelentes resultados en las infecciones del tracto urinario y recomiendan 25 mg. de polimixina B, una vez al día, por vía parenteral y 1,5 a 2 gm. de oxitetraciclina al día por vía oral. Este sistema terapéutico que fue sencillo y eficaz, disminuyó la nefrotoxicidad de la polimixina B. Resultados y conclusiones similares han sido comunicados por Canarile y sus colaboradores¹⁸.

URETRITIS NO ESPECÍFICAS

No existe acuerdo general acerca de la etiología de las llamadas uretritis abacterianas o no específicas; sin embargo, la oxitetraciclina es ampliamente considerada como el agente terapéutico de elección para esta enfermedad. Leberman y sus colaboradores^{19, 20} han aislado microorganismos del tipo pleuroneumónico del tracto genitourinario de pacientes con uretritis, prostatitis y cervicitis. Se encontró que todas las cepas de microorganismos examinadas eran sensibles a la oxitetraciclina y la estreptomina y desaparecieron al ser tratadas con cualquiera de estos dos antibióticos, produciéndose la correspondiente mejoría clínica. Wagner y sus colaboradores²¹ encontraron que la oxitetraciclina es el

antibiótico más eficaz de todos los estudiados contra la uretritis no específica; mas no pudieron atribuir a los microorganismos de tipo pleuroneumónico o a otros la causa de la enfermedad.

Willcox y Findley²² administraron oxitetraciclina por vía oral a 56 pacientes con uretritis no específica y obtuvieron una respuesta favorable en todos menos en 4. Se presentaron 6 recidivas que bien pudieron ser reinfecciones. La mayoría de los pacientes recibió de 5 a 8 gm. de oxitetraciclina durante un periodo de 5 a 7 días. Los cuerpos de inclusión encontrados en raspados teñidos por el método de Giemsa tomados de 42 enfermos antes del tratamiento, desaparecieron en todos los casos menos en 1, respondiendo clínicamente a la oxitetraciclina.

Ferguson y sus colaboradores²³ emplearon una solución acuosa de oxitetraciclina al 2,5 por ciento para instilaciones uretrales en 871 pacientes con uretritis no específica. Se encontró que el tratamiento fue eficaz en más del 97 por ciento de estos casos. Alrededor del 75 por ciento respondió a 3 instilaciones o menos. Harkness²⁴, Day y Arm²⁵ y Ambrose y Taylor²⁶ también han comunicado resultados favorables en el tratamiento de la uretritis no específica con oxitetraciclina, administrada por vía oral o en instilaciones locales.

INFECCIONES GINECOLÓGICAS

Blinick y Soichet²⁷ han revisado la experiencia de otros investigadores y han dado a conocer la suya propia con el empleo de la oxitetraciclina en la práctica ginecológica. Las infecciones en casos de abortos provocados ocasionan graves infecciones mixtas con microorganismos grampositivos y gramnegativos que, si no se tratan, se extienden al parametrio, a los anexos, al peritoneo y a las venas pelvianas y puede provocar la muerte por peritonitis o tromboflebitis pelviana. Estos investigadores hallaron que la oxitetraciclina administrada por vía intramuscular en dosis de 100 mg. 2 veces al día, junto con oxitóxicos, raspado inmediato y transfusiones sanguíneas, fue eficaz para prevenir o dominar la infección en abortos incompletos simples que en su mayoría fueron provocados.

Los mismos autores comunicaron la eficacia de la oxitetraciclina en el tratamiento local y regional de las infecciones gonocócicas y en diferentes enfermedades ginecológicas tales como bartolinitis, chancro, chancro blando, granuloma inguinal, cervicitis aguda y crónica y heridas infectadas.

Greene²⁸ instruyó a 21 enfermas con vaginitis por *Trichomonas vaginalis* para que se insertaran un supositorio vaginal de oxitetraciclina cada noche, durante una semana. Catorce enfermas fueron observadas durante 6 meses y se encontró que habían curado; aparentemente, 6 de ellas curaron en 1 mes. Se presentó una recaída que respondió a un segundo curso terapéutico. No se observaron efectos secundarios. Kistner y Duncan²⁹ emplearon tabletas vaginales que contenían una asociación de

oxitetraciclina y polimixina para el tratamiento de 37 enfermas con vaginitis por *Trichomonas vaginalis*, a las que se explicó debían colocarse 2 tabletas frente al cuello uterino, durante 7 noches antes de acostarse. En 22 casos, los resultados se consideraron excelentes, con desaparición de los síntomas y la secreción; 1 semana después del tratamiento los frotis fueron negativos para la *T. vaginalis*. Se clasificaron como buenos los resultados obtenidos en 15 pacientes en las cuales el frotis de la secreción vaginal fue negativo para el parásito, lo que se acompañó de mejoría sintomática y de la secreción. Los cursos terapéuticos repetidos son recomendables para evitar recaídas.

ENFERMEDADES VENEREAS

Gonorrea. En estudios de investigación realizados por Hendricks y sus colaboradores³⁰ y por Schoch y Alexander³¹ se halló que la oxitetraciclina por vía oral era eficaz para dominar la infección gonocócica. Beinfeld y sus colaboradores³² trataron la uretritis gonocócica aguda en 106 hombres administrándoles 1 ó 2 gm. de oxitetraciclina en dosis fraccionadas. El porcentaje de curación global fue del 95,3 por ciento. Se obtuvieron resultados óptimos con la dosis de 0,5 gm. administrados inicialmente y luego la misma dosis repetida cada 6 horas; el porcentaje de curación fue del 98 por ciento entre 50 pacientes tratados de este modo.

Seid³³ trató gonorreas agudas y crónicas con inyecciones intramusculares de oxitetraciclina. Doce pacientes con gonorrea aguda respondieron con una inyección única de 100 mg. De los 38 pacientes con gonorrea crónica, 16 respondieron a una inyección única de 100 mg. de oxitetraciclina, y en 22 fue necesaria una segunda inyección. Braff y sus colaboradores³⁴ emplearon oxitetraciclina por vía intramuscular como único tratamiento para la uretritis gonocócica aguda. Administraron en cada región glútea una inyección de 200 mg. de oxitetraciclina, hasta un total de 400 mg. Entre los 107 pacientes que volvieron para ser observados después del tratamiento, el porcentaje de curaciones fue del 90,7 por ciento. Algunos de los fracasos que se observaron pudieron considerarse como reinfecciones. No se observaron reacciones secundarias de importancia.

La penicilina, debido a su larga lista de éxitos contra la gonorrea, aún se mantiene como el agente terapéutico de elección para esta enfermedad. No obstante, cuando el paciente es alérgico a este antibiótico, la oxitetraciclina constituye un excelente medicamento de reemplazo.

Sífilis. Se ha demostrado que la oxitetraciclina es un activo treponemocida, aunque la experiencia clínica con este antibiótico para el tratamiento de la sífilis es limitada. En estudios preliminares en un pequeño número de pacientes con sífilis primaria o secundaria, Hendricks y sus colaboradores³⁰, al igual que Schoch y Alexander³¹ obtuvieron exámenes ultramicroscópicos negativos e inversión de la serología después del trata-

miento con oxitetraciclina. Robinson y Robinson^{35, 36} han observado durante 2 a 4 años a 4 pacientes con sífilis primaria tratados con unos 2 gm. diarios de oxitetraciclina por vía oral, durante 15 días. De estos casos, 2 presentaron serología negativa, en 1 la serología nunca fue positiva y en otro se produjo una recidiva serológica. Robinson³⁷ considera la oxitetraciclina como el medicamento de elección para el tratamiento de la sífilis en individuos sensibles a la penicilina.

Chancro blando. Niedelman y sus colaboradores³⁸ han tratado con éxito, con diferentes dosis orales de oxitetraciclina, a 4 pacientes. Las lesiones de 1 paciente cicatrizaron rápidamente con 2 gm. diarios durante 5 días; otro requirió un segundo curso de oxitetraciclina de 4 gm. al día, antes de lograr la cicatrización. La oxitetraciclina fue empleada con éxito en un caso de chancro blando que había sido refractario a las sulfamidas.

Granuloma inguinal. Las más amplia experiencia comunicada sobre la oxitetraciclina en el tratamiento del granuloma inguinal se debe a Greenblat y sus colaboradores³⁹. Estos autores trataron 36 pacientes, encontrando que la dosis óptima fue de 2 gm. de oxitetraciclina al día, durante 10 a 20 días. En 27 se produjo la cicatrización al terminar el tratamiento o poco después, habiendo sido observados durante 1 a 18 meses. Dos pacientes necesitaron un segundo curso terapéutico y respondieron satisfactoriamente. Siete no volvieron para ser reexaminados, pero en todos habían cicatrizado las lesiones o estaban en vía de cicatrización al ser dados de alta en el hospital. No se observaron fracasos con el tratamiento.

Linfogranuloma venéreo. Wright y sus colaboradores⁴⁰ encontraron que la oxitetraciclina, en dosis de 1 gm. al día por vía oral, administrada fraccionadamente, fue suficiente para curar las lesiones y mejorar los síntomas subjetivos en 20 pacientes de linfogranuloma venéreo. La inflamación aguda cedió rápidamente, mas la cicatrización completa requirió 3 semanas o más. La exacerbación sintomática, en 4 pacientes, cedió a un segundo curso terapéutico con oxitetraciclina. Henley⁴¹ administró altas dosis de oxitetraciclina (1 gm. cada 6 horas, por vía oral) a 19 pacientes con manifestaciones primarias de linfogranuloma venéreo. En 18 casos, la inflamación cedió en un promedio de 7 días. Un paciente no respondió al tratamiento.

Infecciones Oseas y de los Tejidos Blandos

El tratamiento de la osteomielitis piógena aguda hematógena y de la artritis purulenta aguda ha sido totalmente revolucionado con la terapia antibiótica. En las infecciones crónicas, los resultados han sido menos espectaculares, pero no menos real el beneficio. Los principios para el tratamiento de la osteomielitis y de la artritis purulenta aguda fueron enunciados por Altemeier y Largen¹. En la osteomielitis hematógena aguda, la terapia antibiótica precoz y apropiada puede dominar el proceso invasor destructivo y favorecer la cicatrización del hueso sin que se formen abscesos, osteonecrosis o lesiones metastásicas. En la primera fase de la enfermedad, que es cuando se pueden esperar los mejores resultados con los antibióticos, el diagnóstico debe hacerse basándose en los signos y síntomas, pues las manifestaciones radiográficas evidentes no existen. La información precisa sobre el agente etiológico y su sensibilidad a los antibióticos, puede obtenerse con frecuencia por hemocultivos y el examen del material obtenido por aspiración de las zonas comprometidas. Altemeier y Largen hallaron hemocultivos positivos en la tercera parte de los 110 pacientes estudiados. En la mayoría de los casos, el microorganismo causal fue el *M. pyogenes* var. *aureus*; otros cocos grampositivos lo fueron en alrededor del 17 por ciento y los bacilos gramnegativos en cerca del 4 por ciento. La oxitetraciclina se usó con éxito en infecciones producidas por cocos resistentes a la penicilina y en casos de infección por bacilos gramnegativos. El drenaje operatorio de urgencia fue hecho en pocos casos en los cuales la enfermedad presentó un curso fulminante. Los grandes abscesos de los tejidos blandos se drenaron.

Altemeier y Largen¹ también obtuvieron excelentes resultados con el tratamiento antibiótico de la artritis purulenta aguda. La flora bacteriana fue similar a la observada en la osteomielitis aguda, con la excepción de que el gonococo fue el agente causal en cerca de la tercera parte de los pacientes; los estafilococos se encontraron con relativa menos frecuencia. En la mayoría de los casos, se administró penicilina por vía general y en inyecciones aplicadas directamente en la articulación infectada una vez hecha la punción aspiradora. La oxitetraciclina se empleó en dosis de 500 mg. cada 6 horas, de acuerdo con las pruebas de sensibilidad. Con el tratamiento precoz y adecuado se pudo evitar el drenaje abierto de la articulación; las alteraciones y lesiones del cartilago fueron menores y pudo recuperarse antes la adecuada capacidad funcional.

En la osteomielitis crónica, las bacterias virulentas pueden vivir por años en los tejidos fibrosos o esclerosados protegidos por las defensas orgánicas y los antibióticos. El tratamiento de la osteomielitis crónica consiste básicamente en la extirpación operatoria del tejido muerto, extirpación del tejido fibroso y de granulación y la obliteración de senos y cavidades. La terapia antibiótica administrada durante 3 ó 4 días antes de la operación y durante 7 a 10 después de ella, es valiosa para proteger la zona operada y permitir el cierre de la herida por primera intención al suprimirse el desarrollo bacteriano. Puede esperarse la cicatrización de las heridas por primera intención en el 75 al 90 por ciento de los casos. La oxitetraciclina figuró entre los agentes que Altemeier y Largen¹ encontraron de valor para este propósito.

El papel de la oxitetraciclina en el tratamiento de la osteomielitis y de otras infecciones de los huesos y articulaciones fue primero explicado con detalle por Buchman y Fenton² quienes más tarde en otro trabajo confirmaron las observaciones previas y agregaron valiosa información sobre este tema³. Como numerosos pacientes con osteomielitis aguda experimentaron con la oxitetraciclina, no sólo mejoría de las manifestaciones generales de la infección sino también de las locales, en el "Hospital for Joint Diseases" se ha convertido en práctica general administrar rutinariamente el antibiótico a todos estos pacientes en cuanto ingresan en el hospital. Si después de varios días de tratamiento con 500 mg. de oxitetraciclina por vía oral, a intervalos de 6 horas, junto con la inmovilización de la parte afectada, no se observa mejoría de la sensibilidad local, edema, temperatura y espasmos musculares, debe probablemente realizarse la intervención quirúrgica. La administración de oxitetraciclina por vía general y local, servirá entonces como coadyuvante de la cirugía.

Buchman³ en una reciente revisión destaca que para obtener el beneficio óptimo con la oxitetraciclina en las infecciones de los huesos y articulaciones y de los tejidos adyacentes, la terapéutica precoz es de la mayor importancia en lo que se refiere a la lesión local. El antibiótico debe llegar al foco infectado antes de que el organismo forme sus tejidos de defensa y de que se produzcan necrosis y supuración de intensidad tal que impidan la entrada del antibiótico a la zona afectada. Las manifestaciones generales son más fáciles de dominar porque el agente terapéutico puede atacar los microorganismos patógenos en el torrente circulatorio. Las toxinas preformadas, por otra parte, no son influenciadas por los antibióticos. Por estas razones, para que el medicamento sea eficaz debe administrarse antes de que las toxinas se hagan resistentes al antibiótico. Este investigador destaca también que la oxitetraciclina debe administrarse en concentración suficiente para que produzca el efecto antibacteriano deseado. Se ha demostrado que las dosis inadecuadas contribuyen al desarrollo de cepas de microorganismos resistentes. Se sugiere que la terapia comience lo más pronto posible en las lesiones agudas, empleando una dosis inicial de 500 mg. por vía oral, 4 veces al día. Si el

enfermo está muy grave, se puede conseguir una concentración sanguínea adecuada administrando una dosis inicial de 500 mg. por vía intravenosa o intramuscular, disueltos en 1000 cm³ de suero fisiológico y glucosa. Si en el curso de 24 y 48 horas, o posiblemente 72 horas, no existe evidencia de que la lesión local tiende a resolverse, la infección debe tratarse quirúrgicamente, aun cuando las manifestaciones generales hayan experimentado mejoría. Al mismo tiempo como un coadyuvante de la cirugía, debe administrarse oxitetraciclina por vía intravenosa en dosis de 500 mg. disueltos en 1000 cm³ de suero glucosado. Se recomienda también el lavado e irrigación local de la lesión con una solución salina normal que contenga 0,5 mg. de oxitetraciclina/cm³. La administración postoperatoria de oxitetraciclina en dosis orales de 500 mg. cada 6 horas, debe mantenerse por un período de 4 semanas aun cuando la temperatura esté dentro de los límites normales. Si se producen náuseas y vómitos excesivos, pueden administrarse una o dos inyecciones intravenosas de 500 mg. de oxitetraciclina en suero glucosado, salino fisiológico o agua destilada estéril. La administración intramuscular de 100 mg. de oxitetraciclina, 4 veces al día, es de eficacia similar. Las compresas humedecidas con solución de oxitetraciclina pueden aplicarse antes de inmovilizar la parte afectada, no tocando la herida hasta el décimo día siguiente al de la operación.

Para prevenir infecciones postoperatorias, el autor emplea el siguiente régimen: 250 mg. de oxitetraciclina por vía oral, cada 6 horas, durante 24 horas antes de la intervención, y postoperatoriamente durante 7 a 10 días. Para el lavado de la herida se utiliza una solución salina normal que contenga 0,5 mg. de oxitetraciclina por cm³ como inyección intravenosa, y al momento de cerrar la incisión se inyectan cantidades adicionales de la solución en la herida operada que luego se cubre con una compresa humedecida con la misma solución. Con este método profiláctico local y general, empleando las concentraciones adecuadas, existen muy pocas probabilidades de que los microorganismos patógenos introducidos durante el acto operatorio puedan causar complicaciones.

De igual modo, se han obtenido buenos resultados con la oxitetraciclina, en el tratamiento de fracturas compuestas, luxaciones complicadas, heridas de los tejidos blandos e infecciones de las vainas tendinosas y en la preparación de extensas zonas operatorias en huesos, articulaciones y tendones^{3,4}. La dosificación es esencialmente la misma que la recomendada para las infecciones crónicas de huesos y articulaciones. Si por alguna razón tiene que retardarse la intervención quirúrgica, debe iniciarse inmediatamente la administración oral de 500 mg. de oxitetraciclina cada 6 horas.

Weber⁵ dio a conocer recientemente su experiencia con la oxitetraciclina en 23 casos de osteomielitis hematógena aguda y en 13 de osteomielitis crónica tratados en la Clínica Quirúrgica de la Universidad de Mainz, Alemania. En 11 de los casos agudos, el tratamiento precoz con oxitetraciclina sola fue suficiente para dominar la infección. Los otros 12

pacientes de osteomielitis aguda habían ingresado en la clínica después de la formación de abscesos por lo que requirieron intervención quirúrgica. La oxitetraciclina se administró por vía general y local y también fue empleada como terapia coadyuvante en 13 pacientes con osteomielitis crónica. Comparando este antibiótico con otros empleados anteriormente, el autor se inclina a favor de la oxitetraciclina por el amplio espectro de su actividad antimicrobiana, que parece ser especialmente ventajoso cuando se emplea en infecciones graves de etiología mixta. La administración intravenosa en casos que requieren una pronta y eficaz terapéutica, permite el rápido tratamiento de los pacientes gravemente enfermos.

El amplio espectro antimicrobiano de la oxitetraciclina es de particular valor en infecciones del sistema esquelético y de los tejidos blandos debido a la diversidad de cepas bacterianas que son patógenas para estos tejidos. Amplios estudios sobre este tema y sobre el tratamiento favorable de las infecciones de los tejidos blandos con oxitetraciclina, fueron primero comunicados por Wright y sus colaboradores⁶ en 1951. Este primer estudio comprende 100 casos y fue seguido por otro que incluye 119 pacientes. Del total de 219 enfermos tratados, 101 sufrían de celulitis con o sin linfangitis, otros presentaban ántrax, furunculosis, gangrena gaseosa, abscesos, mastitis, infecciones traumáticas de las extremidades inferiores y superiores, del cuero cabelludo, cara, cuello y espalda, quemaduras infectadas y otras afecciones similares. Los estudios bacteriológicos en 81 pacientes revelaron la existencia de 146 microorganismos diferentes. Se hicieron pruebas de sensibilidad y se vigiló el progreso de los pacientes con todo cuidado. Se confirmaron las observaciones previas sobre la eficacia de la oxitetraciclina y sus ventajas en el tratamiento de las infecciones de los tejidos blandos. Sin embargo, los resultados entre el primer día y los correspondientes al período de observación difirieron algo en que las dosis más altas usadas en el estudio inicial (2 gm. diarios) parecieron producir resultados algo mejores que las dosis de 1 gm. usadas en la segunda serie de 119 casos.

Pulaski y sus colaboradores⁸ trataron con oxitetraciclina una extensa serie de pacientes con infecciones quirúrgicas y observaron, por lo regular, excelentes resultados. Entre ellos había 41 casos de celulitis con y sin abscesos, identificándose como microorganismos causales el *Staph. aureus* hemolítico, estreptococo hemolítico y *E. coli*. En otro grupo mixto de 51 pacientes había casos de gangrena gaseosa, actinomicosis de la mandíbula, osteomielitis aguda, furúnculos, ántrax y abscesos de la mama. Todos respondieron a la oxitetraciclina con resultados que se catalogaron de buenos a excelentes. En algunos de los pacientes había fracasado el tratamiento previo con penicilina. En la mayoría de los casos se administró una dosis oral inicial de 3 gm. seguida de 0,5 gm. cada 6 horas. En unos pocos casos se empleó la vía intravenosa, administrando 1 gm. disuelto en 500 cm³ de solución de dextrosa al 5 por ciento. La inyección se hizo tan rápida como lo permitió la seguridad del enfermo. No se observaron reac-

ciones tóxicas graves en los 153 pacientes tratados con oxitetraciclina, no obstante 6 experimentaron náuseas y vómitos, 10 tuvieron diarrea y 1 proctitis con síntomas leves en todos los casos. No se observaron manifestaciones nefrotóxicas ni hematopoyéticas.

La oxitetraciclina fue empleada por investigadores de la Universidad de Edimburgo⁹ como profiláctico en 50 niños con quemaduras y escaldaduras y algunos con lesiones extensas que comprometían hasta el 22 por ciento de la superficie corporal. El examen bacteriológico fue positivo en el 71 por ciento de los pacientes y, como hallazgo bacteriológico típico de las quemaduras y escaldaduras, se halló que el *Staph. aureus* fue el microorganismo patógeno más común, el cual fue seguido en frecuencia por el estreptococo hemolítico, después por *Staph. albus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Str. faecalis*. En ninguno de los casos tratados con oxitetraciclina se observó manifestación local alguna de infección. La dosificación empleada por estos investigadores fue la siguiente: 250 mg., cada 6 horas en niños menores de 3 años, 375 mg. cada 6 horas en niños de 3 a 6 años, y 500 mg. cada 6 horas en los de 6 a 12 años, durante un período de 5 días. En unos pocos casos se empleó la vía intravenosa. En los niños menores de 2 años se usó la suspensión aromatizada de oxitetraciclina y cápsulas de oxitetraciclina administradas con la leche en niños mayores de 2 años. La administración por vía oral fue siempre fácilmente aceptada por los niños. Se practicaron determinaciones del antibiótico en el suero sanguíneo de 30 niños y en la orina en 18. Comparando estos resultados con los obtenidos previamente en 230 casos tratados con penicilina, los autores clasificaron la oxitetraciclina como el antibiótico más eficaz en virtud de su más amplio espectro antimicrobiano.

Walker¹⁰, en la Leicester Royal Infirmary, administró oxitetraciclina a 70 pacientes diabéticos con infecciones mixtas. Algunos presentaban afecciones concomitantes que elevaron a 93 el total de tratamientos con oxitetraciclina. De todos estos pacientes, el grupo mayor sufría de gangrena de los pies (50 enfermos) y el segundo grupo mayor (14 pacientes) padecía abscesos, furúnculos, ántrax y afecciones cutáneas similares. En muchos casos fue imposible aislar los microorganismos infectantes, porque la superficie cutánea estaba intacta. Sin embargo, se encontraron varias cepas aerobias y anaerobias de estafilococos, estreptococos hemolíticos beta, bacilos coliformes, *Ps. aeruginosa*, bacilos de Friedlander, bacilos difteroides y, algunas veces, una mezcla de ellos. Se halló que estos gérmenes, a menudo, eran más sensibles clínicamente de lo que indicaban las pruebas de laboratorio. Se comenzó, en la mayoría de los casos, con la administración de oxitetraciclina por vía oral, en dosis de 0,5 gm. a intervalos de 6 horas, que fueron reducidas más tarde a 3 veces al día. El promedio de la dosis total fue de alrededor de 10 gm. El edema y el dolor de las infecciones gangrenosas de los pies cedieron rápidamente y pudo observarse una notoria mejoría dentro de 48 horas. El autor de este estudio, de acuerdo con su experiencia, cree que la oxitetraciclina es espe-

cialmente útil en los pacientes diabéticos con infecciones mixtas en los cuales el rápido dominio de la infección es de esencial importancia. La administración del antibiótico es sencilla, ya que el riesgo de perturbar el tratamiento de la diabetes es insignificante, no hay necesidad de modificar el régimen dietético, y la toxicidad es muy baja. En general existe una resistencia al antibiótico, por parte de algunos de los microorganismos más comunes, mucho más pequeña que la producida con la penicilina y estreptomocina.

Se ha usado con éxito la oxitetraciclina en 92 enfermas con mastitis puerperal de las cuales 40 presentaron formación de abscesos¹¹. Se administró la dosis diaria de 1 gm., con un promedio total de 4 a 5 gm. La duración media del tratamiento fue de 4 a 5 días. La respuesta terapéutica fue muy buena en 78 pacientes y buena en 12. En 51 de las enfermas tratadas, no fue necesaria la intervención quirúrgica, por lo que el autor pensó que estas pacientes habrían desarrollado abscesos de no haber sido tratadas con oxitetraciclina. Este antibiótico logró dominar la infección en forma tan rápida, que 52 madres pudieron amamantar a sus hijos, lo que constituye un resultado poco común en pacientes con mastitis.

Otras experiencias clínicas y de laboratorio obtenidas con el uso de la oxitetraciclina en infecciones tan diversas como erisipela, celulitis, ántrax, furunculosis, quemaduras, heridas, osteomielitis, osteitis y como agente profiláctico pre y postoperatorio, han sido comentadas en numerosas publicaciones¹²⁻²⁰.

Infecciones Oftálmicas, Oticas, Nasales y Odontológicas

INFECCIONES OFTÁLMICAS

Se han dado a conocer extensas comunicaciones clínicas sobre miles de pacientes con una gran diversidad de enfermedades oftálmicas tratadas con oxitetraciclina¹⁻⁹. A la mayoría de los pacientes se les ha administrado unguento o solución oftálmica de oxitetraciclina. Algunos recibieron el antibiótico por vía oral para lograr un efecto general coadyuvante.

Se aislaron muchos microorganismos diferentes durante el curso de estas investigaciones y su sensibilidad fue determinada por pruebas de laboratorio. En general, la terapia con oxitetraciclina favoreció a la mayoría de los pacientes tratados; sólo unos pocos se han mostrado refractarios al antibiótico, o bien la respuesta ha sido discutible. A continuación se resume la experiencia clínica combinada de los investigadores.

Más de 200 casos de conjuntivitis catarral aguda y subaguda han sido tratados con oxitetraciclina^{1-3,5}. Los cultivos de las secreciones tomadas a un número de estos pacientes, demostraron el desarrollo de neumococos, *Staph. aureus* y *albus*, bacilos de Koch-Weeks y de la influenza, estreptococos hemolíticos alfa y otros. Las infecciones curaron rápidamente en la mayoría de los casos; no obstante, en unos pocos fue necesario prolongar el tratamiento. La oxitetraciclina fue clínicamente útil para el tratamiento de estas infecciones oculares.

La eficacia de la oxitetraciclina en la conjuntivitis catarral crónica depende de la sensibilidad de los microorganismos causales. Un grupo de autores⁵ comunicó la curación completa en los 36 casos tratados, mientras que otro investigador¹ observó respuesta al tratamiento sólo en aquellos casos causados por gérmenes coliformes, diplobacilares y catarrales.

Hallet y Leopold^{9a} han revisado recientemente, en detalle, el uso de la oxitetraciclina en oftalmología, incluyendo consideraciones sobre infecciones, alergia, heridas e intervenciones quirúrgicas de los ojos.

CONJUNTIVITIS ABACTERIANAS

La conjuntivitis por inclusiones, de tipo folicular agudo, respondió rápidamente al unguento de oxitetraciclina aplicado 6 veces al día, durante un período de 7 días¹. En unos pocos pacientes con conjuntivitis flictenular⁵, la terapia con oxitetraciclina produjo mejoría sintomática; en

cambio, en otros con queratoconjuntivitis flictenular sólo se observó mejoría de la infección secundaria. En la conjuntivitis de la fiebre del heno, los pacientes no mejoraron.

QUERATITIS

La queratitis superficial, la queratitis flictenular⁵ y la queratitis filamentosas han respondido a la terapia con oxitetraciclina. Los resultados han sido dudosos o negativos en la queratitis superficial puntiforme, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis rosácea, queratoconjuntivitis epidémica, conjuntivitis del molusco contagioso, conjuntivitis por el virus Newcastle y en la conjuntivitis de Parinaud¹. La dacriocistitis aguda debida a estreptococos hemolíticos beta y *Staph. aureus* respondió a la terapia general con oxitetraciclina. No se observaron efectos permanentes en la dacriocistitis crónica, dacriocistitis congénita y dacriocistitis del recién nacido¹.

Otras afecciones se benefician con la terapia con oxitetraciclina y ellas son la blefaroconjuntivitis^{2,9}, úlceras corneales marginales¹⁻³, úlceras corneales centrales y la dermatitis eczematoidea de los párpados¹. Los resultados obtenidos en la uveítis no son concluyentes.

TRACOMA

Se han logrado efectos espectaculares con la oxitetraciclina en el tratamiento de muchos cientos de pacientes con tracoma. En uno de los más amplios estudios que se han dado a conocer (700 pacientes), los investigadores⁴ llegaron a la conclusión de que el tracoma agudo tratado con oxitetraciclina pudo ser curado clínicamente en 2 a 3 semanas. No obstante, para asegurar la prevención de recaídas, debe continuarse la terapéutica por alrededor de 2 semanas más. La recuperación del tracoma crónico puede demorar varios meses y es probable que sea necesario administrar más de un curso terapéutico. En algunos casos, para lograr una más rápida respuesta al tratamiento, es preferible la terapéutica combinada de oxitetraciclina y cirugía. El unguento parece ser ligeramente más eficaz que la solución. Otros investigadores han confirmado la eficacia de la oxitetraciclina en el tracoma^{1,6-8}.

OFTALMIA NEONATORUM

El empleo profiláctico de la oxitetraciclina en los ojos del recién nacido fue comunicado por Willcocksson y Cox¹⁰ quienes estudiaron un gran grupo de niños. A 1225 se aplicó el unguento oftálmico de oxitetraciclina o la oxitetraciclina en asociación con sulfato de polimixina B; y a 175 se les administró la solución de nitrato de plata. Del análisis de los resultados obtenidos pudo notarse una diferencia clara y notable entre los dos sistemas terapéuticos. Mientras los ojos de los niños recién nacidos

tratados con oxitetraciclina se observaban abiertos, brillantes y con la conjuntiva clara, los de los recién nacidos tratados con nitrato de plata presentaban enrojecimiento de la conjuntiva y mantuvieron los ojos cerrados durante 3 a 4 días.

En otro estudio que comprendía 1700 casos consecutivos, Kozinn y sus colaboradores¹¹ usaron, en recién nacidos, la solución oftálmica de oxitetraciclina como agente profiláctico. Los resultados obtenidos fueron luego comparados con una serie previa de 1000 niños tratados con solución de nitrato de plata. Se presentó conjuntivitis en sólo un 5,7 por ciento en las series de recién nacidos tratados con oxitetraciclina, en contraste con una incidencia de conjuntivitis del 17,5 por ciento en los niños de las series tratadas con nitrato de plata. La oxitetraciclina fue preferida a la solución de nitrato de plata por ser menos irritante para la conjuntiva.

SINUSITIS, OTITIS MEDIA Y MASTOIDITIS

La terapia antibiótica ha desempeñado un importante papel al reducir la necesidad del tratamiento quirúrgico en los casos de sinusitis, otitis media y mastoiditis; sin embargo, el drenaje o la erradicación de las zonas de infección crónica, cuando están indicados, continúan siendo elementos esenciales del tratamiento adecuado.

La sinusitis asociada al catarro común es de origen viral y no es afectada por la terapia antibiótica por lo que debe tratarse como el catarro común. Sólo la sinusitis purulenta que se manifiesta con dolor, fiebre alta o postración, debe tratarse con antibióticos. La sinusitis bacteriana, por lo regular, es causada por microorganismos grampositivos o por el *H. influenzae*, sensibles a la oxitetraciclina.

La otitis media es más frecuentemente causada por estreptococos y, después, por neumococos y estafilococos, todos sensibles a la oxitetraciclina. Si la infección es debida a estafilococos resistentes, la elección del antibiótico dependerá de las pruebas de sensibilidad. El dolor, la fiebre y la presencia de líquido por detrás de la membrana timpánica, indican la necesidad de practicar la paracentesis. Se ha comunicado el éxito terapéutico de la otitis crónica supurada, con la aplicación tópica de oxitetraciclina en forma de solución o polvo; mas ésta puede ser una manifestación de mastoiditis para la cual está indicado el tratamiento quirúrgico.

La mastoiditis constituye una extensión de la otitis media y puede ser prevenida mediante el tratamiento precoz y adecuado de las infecciones del oído medio, incluyendo la incisión de la membrana timpánica o el drenaje cuando sea necesario. Los microorganismos causales y el tratamiento son los mismos que los de la otitis media. La disminución en el número de mastoideomías se consideró muy pronto como un beneficio notable perteneciente a la era de la terapia antibiótica. A pesar de esto, en los últimos años, se ha observado que el número de pacientes que requieren mastoideomía está de nuevo en ascenso.

Las enfermedades crónicas, pérdida de la audición y aún la pérdida

de la vida, pueden reducirse por el tratamiento precoz y adecuado de las infecciones de estos conductos accesorios de las vías respiratorias.

Las infecciones agudas y crónicas del oído medio, los conductos accesorios principales y los senos paranasales fueron tratados con oxitetraciclina por vía oral por Arslan y de Vido¹², con buenos resultados. En otro estudio comunicado por Mawson y sus colaboradores¹³ se comparó la eficacia de la oxitetraciclina con la de la penicilina, en niños con otitis media aguda. Se administró oxitetraciclina por vía oral a 35 niños, y penicilina por vía intramuscular a 33, con dosis diarias de 50/mg./Kg. de peso en 3 dosis fraccionadas y administradas durante 5 días, por lo menos. Aun cuando la proporción de fracasos fue la misma para ambos antibióticos, los autores prefirieron la terapia con oxitetraciclina porque fue eficaz por vía oral, mientras que la penicilina, para ser clínicamente eficaz, tuvo que ser usada por vía intramuscular. La medicación por vía oral, factible con la oxitetraciclina, demostró ser especialmente útil en el tratamiento de niños nerviosos y asustados, y en aquellos casos en que la atención diaria del médico o de la enfermera fue difícil o imposible.

Rutter y Ballantyne¹⁴ trataron con insuflaciones de oxitetraciclina en polvo a 54 pacientes con otitis media supurada crónica, mastoiditis supurante después de la operación radical y supuraciones de las cavidades mastoideas siguientes a la fenestración quirúrgica. Con un 83 por ciento de respuestas, la oxitetraciclina se halló altamente satisfactoria. En 18 de los pacientes tratados, la oxitetraciclina fue eficaz cuando ya otros antibióticos habían fracasado.

Magauran¹⁵ ha descrito un método económico para insuflar la oxitetraciclina que consiste en perforar con un alfiler o aguja ambos extremos de una cápsula de 250 mg. del antibiótico, adaptarla por uno de los extremos a una pera de goma e insuflar el contenido que sale por el extremo libre de la cápsula. Este método es fácil y rápido de ejecutar por el médico o por el paciente mismo. Magauran considera su sistema superior a la instilación de gotas, por cuanto puede mantenerse una elevada concentración del antibiótico en contacto prolongado con los microorganismos infectantes.

La aplicación local de oxitetraciclina es también útil como terapia coadyuvante para el tratamiento de la otorrea infecciosa¹⁶. La administración de oxitetraciclina por vía oral fue eficaz en un caso de celulitis periauricular producida por microorganismos del grupo *Bacteroides*¹⁷. Menger¹⁸ explicó el uso intramuscular de oxitetraciclina en las infecciones agudas otorrinolaringológicas y en esta forma trató con completo éxito una amplia variedad de afecciones del oído (otitis media, otitis externa, sinusitis, amigdalitis, adenitis cervical, celulitis de la nariz, mastoiditis, celulitis del piso de la boca y del paladar blando, furúnculos de la nariz y orzuelos). Se redujo rápidamente la inflamación en el curso de 24 horas en todos los casos y la completa curación se produjo dentro de 48 a 72 horas. La duración total del tratamiento fue de 2 a 5 días.

INFECCIONES ODONTOLÓGICAS

Varios investigadores trataron con oxitetraciclina infecciones orales de especial interés para el cirujano dental. Osserman¹⁹, del "New York Polyclinic Medical School and Hospital", comunicó el uso de la oxitetraciclina en 231 infecciones dentales. Empleando la oxitetraciclina, por lo regular serán suficientes las medidas quirúrgicas de carácter conservador en casos que antes requerían procedimientos quirúrgicos radicales, pues se elimina la necesidad del drenaje quirúrgico del pus en muchos pacientes y es posible posponer los métodos operatorios hasta que el edema y la tumefacción se hayan reducido.

Pollock y Archer²⁰ en un informe describen el uso pre y post-operatorio de la oxitetraciclina en 150 pacientes tratados quirúrgicamente. Esta serie incluye 20 casos de celulitis de la cara o del piso de la boca, 18 de gingivitis necrosante y 7 de pericoronitis. La administración de oxitetraciclina por vía oral produjo uniformemente buenos resultados clínicos por lo que fue preferida a la penicilina por vía intramuscular usada previamente. En la serie de pacientes tratada con oxitetraciclina no se produjo ningún caso de infección secundaria y todos experimentaron una rápida cicatrización, recuperándose en un periodo de tiempo relativamente corto.

Riddle²¹ llevó a cabo en 886 pacientes una extensa evaluación clínica de la oxitetraciclina en patología y cirugía oral. El antibiótico se usó con fines profilácticos y terapéuticos y se administró por vía oral, local e intravenosa, de acuerdo con la afección que debía tratarse y el estado del paciente. Es interesante la observación que se hizo en los casos de abscesos alveolares y celulitis. Por lo general, el microorganismo causal primario en estas infecciones fue el *Staph. aureus*; mas, en este estudio, se reveló la existencia de una cepa de *Str. viridans* de extraordinaria virulencia, como el agente causal más frecuente. En la mayoría de los casos, las pruebas de sensibilidad demostraron que esta cepa era moderadamente resistente a la penicilina, pero altamente sensible a la oxitetraciclina. La terapia con este antibiótico, por consiguiente, constituyó el agente más útil desde el punto de vista clínico, en especial para aquellos pacientes en los cuales estaba indicado el tratamiento profiláctico con el fin de prevenir recidivas de fiebre reumática.

Varios otros investigadores²²⁻²⁵ han escrito sobre el valor terapéutico de la oxitetraciclina en las infecciones orales.

Capítulo XV

Terapia Asociada de Adrenocorticoides con Oxitetraciclina

ADMINISTRACION TÓPICA

Se han hallado amplias aplicaciones dermatológicas tanto con la oxitetraciclina como con la hidrocortisona. Un buen número de investigadores ha descrito las propiedades antiinflamatorias y antialérgicas de la hidrocortisona aplicada tópicamente¹⁻⁴. En el Capítulo V (Infecciones de la Piel) hemos dado a conocer las propiedades antiinfecciosas de la oxitetraciclina en la terapia tópica. La hidrocortisona, en concentraciones de 1 a 2,5 por ciento, produce mejoría de la inflamación y demás molestias que acompañan a tales afecciones como dermatitis atópica, dermatitis venenata, prurito anal, prurito vulvar y dermatitis trófica, mientras se está tratando el proceso infeccioso primario. La oxitetraciclina consigue eliminar las infecciones bacterianas secundarias a la dermatitis atópica, dermatitis venenata y otras afecciones, aun cuando no favorezca directamente la dermatosis primaria. La administración conjunta de hidrocortisona y oxitetraciclina produce efectos antiinflamatorios, antialérgicos y antiinfecciosos. Como las preparaciones tópicas de oxitetraciclina son bien toleradas y la absorción de la hormona esteroide a través de la piel es mínima, los efectos secundarios no constituyen un problema en el tratamiento tópico asociado².

Robinson y sus colaboradores⁵ trataron 575 casos de dermatosis no complicadas y de erupciones cutáneas complicadas por infección secundaria, con una preparación tópica que contenía el 3 por ciento de oxitetraciclina y el 1 por ciento de hidrocortisona. Se demostró que esta asociación terapéutica es de valor en el tratamiento sintomático de la dermatitis atópica, neurodermatitis, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis trófica, prurito anal y vulvar, y en la erradicación de las infecciones piógenas secundarias, mientras se produce la involución de la dermatosis primaria. La preparación antibiótico-esteroide se aplicó 2 veces al día a las zonas afectadas. Cuando la erupción involucionó, fue posible mantener el buen resultado obtenido con sólo seguir aplicando el ungüento una vez al día o una vez en días alternos. Esta asociación del antibiótico con la hormona no alteró la eficacia terapéutica de cada uno de estos agentes.

Shapiro² trató 100 casos de dermatosis seleccionadas, con ungüento de oxitetraciclina-hidrocortisona. Un grupo de 47 pacientes con enferme-

dades cutáneas complicadas con infección secundaria y otro grupo de 53 enfermos con afecciones que, por lo general, son muy difíciles de tratar, tales como eczema numular, dermatitis eczematoide infecciosa, eczema dishidrótico, sicosis vulgar o foliculitis con liquenificación secundaria y dermatitis seborreica, formaban la serie de enfermos tratada por este investigador. Se aplicó el ungüento 4 veces al día. Los resultados de la terapéutica asociada fueron excelentes en 62 casos, buenos en 35 e ineficaces en 3. Las infecciones secundarias fueron erradicadas y los procesos primarios curaron completamente (resultado excelente) o mejoraron (buenos resultados) en 97 casos. Dichos resultados fueron superiores a los que se podrían esperar con el empleo de la hidrocortisona sola.

En una comunicación sobre una serie de 452 pacientes, Stritzler y Frank⁶ declararon que el ungüento de oxitetraciclina-hidrocortisona no fue más eficaz que la oxitetraciclina sola en las infecciones piógenas primarias. Sin embargo, en las dermatosis infectadas secundariamente, la terapia asociada es claramente superior a la de cualquiera de los ingredientes solos. En las dermatosis sin infección manifiesta, la terapia asociada fue, en ocasiones, más eficaz que la del esteroide solo. Leeder⁴ ha comunicado 54 casos de dermatosis inflamatoria tratados con ungüento de oxitetraciclina-hidrocortisona y en todos ellos la infección secundaria pudo ser erradicada y en el 90 por ciento de los casos determinó la involución de la dermatosis subyacente.

Dickinson⁷ empleó el ungüento oftálmico de oxitetraciclina-hidrocortisona o la suspensión oftálmica de estas sustancias para el tratamiento de 73 pacientes con enfermedades inflamatorias de los tejidos oculares externos y de la cámara anterior del ojo. Las enfermedades tratadas incluían quemaduras corneales, urticaria de los párpados, blefaritis marginal, orzuelos recidivantes, chalazion con abscesos, úlcera dendrítica recidivante, distrofia corneal, queratitis por contacto, laceraciones corneales y conjuntivales, iritis aguda y conjuntivitis aguda y crónica. Se consideró que la terapia había fracasado en un solo caso en el cual se supuso que los medicamentos no habían penetrado en forma adecuada; este mismo caso fue el único en el cual se observó una irritación local. Las preparaciones de oxitetraciclina-hidrocortisona reúnen las ventajas de ambos componentes y son, por consiguiente, de especial valor en enfermedades inflamatorias infecciosas o susceptibles a la infección.

Wolff⁸ empleó el ungüento de oxitetraciclina-hidrocortisona en una diversidad de afecciones oculares que no habían respondido a otros tratamientos. A 40 pacientes con blefaritis crónica del tipo escamoso se aplicó el ungüento cada 4 horas. Estos pacientes no habían respondido al tratamiento local previo con antibióticos o a la cortisona instilada en los ojos. Como la blefaritis se cree causada por estafilococos, el autor es de opinión que la oxitetraciclina puede eliminar los gérmenes piógenos patógenos mientras la cortisona contrarresta los efectos alérgicos de la toxina estafilocócica. Veintisiete pacientes respondieron en forma espectacular, desa-

pareciendo la descamación e hipertrofia de la piel del reborde palpebral, la fotofobia y la sensación de cuerpo extraño; las nuevas pestañas fueron de aspecto más sano. En 7 casos se produjo una moderada mejoría y en 3 no se presentaron signos de ella. En 3 casos fue necesario suspender el tratamiento por producirse reacciones de hipersensibilidad que pudieron ser debidas al excipiente del ungüento o a la oxitetraciclina. El autor considera este tratamiento superior a cualquiera otra forma de terapéutica para la blefaritis crónica. En 5 casos de úlcera de hipopión, el ungüento fue igualmente beneficioso. El aspecto acuoso desapareció en el curso de 24 a 48 horas y la curación fue completa en pocos días. Wolff trató también una enferma de 56 años que padecía de tracoma desde la niñez; se quejaba de fotofobia y sus párpados y córneas mostraban cicatrices típicas de la enfermedad. Después de haberse aplicado el ungüento durante una semana, la enferma dejó de usar los anteojos oscuros que había utilizado por muchos años, y declaró que nunca se había sentido tan bien de sus ojos.

Una investigación muy interesante para los dentistas fue llevada a cabo por Herschfus⁹ en pacientes con gingivitis común o refractaria. Antes de las intervenciones quirúrgicas que incluían raspados, corrección de las lesiones traumáticas causadas por oclusión defectuosa y corrección de lesiones causadas por prótesis y restauraciones orales, se porcionó a los pacientes un ungüento que contenía oxitetraciclina e hidrocortisona para que se dieran con él masajes en las encías 4 veces al día. A las 48 horas de este tratamiento tópico disminuyó la reacción inflamatoria y se redujo el número de microorganismos orales y la posibilidad de bacteriemia que pudiera producirse durante las operaciones. Se repitió el masaje después de cada curación en la clínica, 3 veces al día durante el período de tratamiento, y 2 veces diarias durante varias semanas después de la completa curación. Con sólo una excepción, todos los pacientes experimentaron una mejoría clínica con los masajes a base del ungüento de oxitetraciclina-hidrocortisona, aplicados como coadyuvante de los procedimientos quirúrgicos. Se obtuvo mejoría subjetiva en enfermos con gingivitis aguda desde los primeros tratamientos, y a las pocas semanas se observó una notable mejoría general. Pudo apreciarse mejoría desde el primer tratamiento en enfermos con gingivitis subaguda que fue seguida por mejoría clínica después de una semana de tratamiento. Aun cuando se obtuvieron resultados favorables en la mayoría de los pacientes con gingivitis crónica grave, los progresos en los que tenían encías esponjosas y hemorrágicas fueron más lentos y necesitaron períodos de tratamiento más prolongados.

ADMINISTRACION GENERAL

La administración de corticoides a pacientes con infecciones puede, teóricamente, inhibir la reacción inflamatoria tisular hasta tal extremo que una infección, que de otra manera podría permanecer localizada, se

disemine. Sin embargo, la terapia asociada del antibiótico indicado y un corticoide de elección, usados adecuadamente, pueden disminuir en forma significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes con infecciones extremadamente graves o fulminantes. Kinsell¹⁰ ha descrito las condiciones bajo las cuales debe emplearse la terapia combinada y sugiere que se siga un sistema terapéutico definido. La terapia asociada estaría indicada en pacientes con: 1) meningitis no tuberculosas que sean sensibles al antibiótico; 2) meningococcemia; 3) infecciones tan graves que sea imposible la supervivencia con el tratamiento antibiótico solo; 4) peritonitis de más de un día de duración, y 5) shock, excepto en aquéllos con pérdida sanguínea simple en la que se haya respuesto la sangre perdida. Además, se han administrado rutinariamente los corticoides en graves hepatitis por virus y en la orquitis parotídea, enfermedades ambas en las cuales ningún antibiótico es eficaz. Como los pacientes pueden agravarse mucho a los pocos días de una mejoría aparente si la terapia antibiótica no ha logrado dominar o eliminar la infección, es imperativo que se seleccione el antibiótico adecuado y que se instituya la terapéutica específica teniendo en cuenta el régimen siguiente: 1) no deben administrarse corticoides a pacientes con infecciones en las que se crea probable que los antibióticos por sí solos sean bastante adecuados; 2) los antibióticos indicados deben siempre administrarse conjuntamente con el corticoide y mantenerse la administración por lo menos durante 3 días después de la suspensión del corticoide, excepto en la hepatitis por virus y en la orquitis; 3) no deben administrarse los corticoides hasta que se hayan obtenido las muestras para determinar el diagnóstico bacteriológico, excepto en casos de hepatitis por virus y de orquitis, shock traumático y peritonitis generalizada, y 4) cuando se ha empleado cortisona o hidrocortisona, debe administrarse ACTH por lo menos un día después de la suspensión del corticoide con el objeto de estimular la glándula suprarrenal y así prevenir su atrofia. Un punto de extraordinaria importancia y que siempre debe destacarse es que la terapia antibiótica debe continuarse por lo menos 3 días después de terminada la terapéutica hormonal. En pacientes quirúrgicos, es imperativo que la operación se practique tan pronto como las condiciones del enfermo lo permitan.

Debido al curso fulminante y a la notoriamente alta mortalidad de la neumonía de Friedländer debe esta afección tratarse con la combinación terapéutica descrita a la que con frecuencia suele responder cuando otros tratamientos han fracasado. El caso que se expone a continuación ilustra la importancia de la adecuada selección del agente antibacteriano que debe usarse con el corticoide¹¹. El paciente de 34 años ingresó en el hospital en condiciones críticas, haciéndosele un diagnóstico provisional de neumonía lobar derecha. Se le colocó en tienda de oxígeno y se le comenzó a administrar penicilina y líquidos por vía intravenosa. Al segundo día de hospitalización y en vista de que su estado no mejoraba, se agregó al tratamiento dihidroestreptomina y clortetraciclina. Al tercer día, su es-

tado se hizo muy crítico, con profunda intoxicación y, naturalmente, cualquier retardo o demora en instituir una terapia más específica habría sido muy peligroso. En vista del estado tóxico y de shock del paciente, se le administró ACTH, en dosis de 40 mg., cada 6 horas, que se tradujo en considerable mejoría a la mañana siguiente. Los exámenes bacteriológicos revelaron la presencia de bacilos de Friedländer en frotis y cultivos. Las pruebas de sensibilidad demostraron que el microorganismo era resistente a la penicilina y clortetraciclina, moderadamente sensible a la oxitetraciclina y algo menos a la estreptomina y al cloramfenicol. De acuerdo con estos hallazgos, se le administraron 500 mg. de oxitetraciclina por vía intravenosa, cada 6 horas, dosificación que se complementó con cloramfenicol por vía oral. Este antibiótico tuvo que ser suspendido después de 2 días por producir náuseas. Al cabo de 4 días, el enfermo experimentó una apreciable mejoría. Se hizo afebril y el recuento leucocitario se acercó a los límites normales. Entonces, se suspendió la administración de ACTH. Al undécimo día de hospitalización, se observó una resolución considerable del proceso neumónico y al vigesimosegundo día se dio de alta al paciente, continuándose la terapia con oxitetraciclina por vía oral durante una semana más. Observado este paciente aproximadamente un mes después, pudo constatar la casi completa resolución del proceso neumónico y un aumento de 9,08 Kg. de peso que le permitieron reanudar sus actividades normales.

El caso siguiente es de interés por tratarse de un prematuro que pudo sobrevivir¹². Un prematuro del sexo masculino, gemelo, de 15 días de edad, fue ingresado en el hospital en estado muy débil, críticamente enfermo y deshidratado. El abdomen se encontraba tenso y moderadamente distendido. La temperatura era de 36,4° C. El examen del enfermito, junto con otros síntomas, hizo pensar en el diagnóstico inicial de septicemia. El tratamiento consistió en oxígeno permanente, suspensión de toda comida, administración de 20.000 unidades de penicilina por vía intramuscular cada 4 horas y una inyección de 2,5 mg. de vitamina K. Como al día siguiente el enfermo seguía igual, se agregaron al tratamiento 75 mg. de dihidroestreptomina por vía intramuscular, cada 4 horas. El niño mejoró lentamente en el curso de varios días. Sin embargo, al octavo día de hospitalización su estado general empeoró y la radiografía reveló distensión del estómago y de la parte alta del intestino delgado. En una consulta quirúrgica se aconsejó practicar una laparotomía durante la cual se halló una brida peritoneal que comprimía el íleon terminal; el apéndice se observaba edematoso, rojo y gangrenoso. El estado del infante era extremadamente grave durante la operación y se hizo necesario cerrar inmediatamente la cavidad abdominal. La terapéutica postoperatoria incluyó aspiración constante por el método de Wangenstein, oxígeno, líquidos por vía intravenosa y sangre total. Se administró oxitetraciclina a la dosis de 20 mg./Kg., gota a gota, por vía intravenosa e inmediatamente 25 mg. de cortisona como dosis inicial seguida de 10 mg. diarios por vía intramus-

cular. El pequeño paciente fue poco a poco mejorando y la dosis de cortisona fue disminuída al cabo de 2 semanas y más tarde suspendida. La recuperación se complicó con septicemia en dos ocasiones, primero a la sexta semana y después a la décima siguiente a la operación. Estos accidentes septicémicos fueron tratados con penicilina, oxitetraciclina y cloramfenicol. El infante continuó mejorando y ganando de peso hasta el momento de ser dado de alta, después de 16 semanas de hospitalización, en que pesaba 3,3 Kg. (7 lbs. 4 oz.). A los 7 meses de edad este niño fue observado y examinado por última vez y seguía ganando peso y evolucionando en perfectas condiciones.

Capítulo XVI

Resistencia y Reacciones a la Oxitetraciclina

Está reconocido que con el uso de cualquier agente antimicrobiano es posible el desarrollo en cierto grado de resistencia por parte de algunos microorganismos. Este fenómeno tuvo primero importancia clínica con las sulfamidas y luego, entre los antibióticos, con la estreptomycinina. Por fortuna, es raro el desarrollo rápido, en una fase, de resistencia microbiana a la estreptomycinina. Algunos otros antibióticos, incluyendo la oxitetraciclina, experimentan por lo regular una pérdida muy gradual de su potencia debido a la adaptación bacteriana cuando el agente se emplea por un largo período de tiempo.

Con el uso de la oxitetraciclina, la resistencia bacteriana no llega a constituir un problema clínico de importancia en terapéutica porque este antibiótico es rápidamente eficaz. La mayoría de las infecciones responden a la oxitetraciclina en el curso de unos pocos días, tiempo demasiado corto para que se puedan desarrollar cepas de mutación. En la terapéutica prolongada con oxitetraciclina se recomienda hacer periódicamente las pruebas de sensibilidad con los microorganismos aislados del paciente. Si existe evidencia de desarrollo de resistencia, debe interrumpirse la terapéutica hasta que las cepas resistentes hayan desaparecido, lo que se consigue sustituyendo la oxitetraciclina por algún otro agente que ejerza una actividad uniforme contra el microorganismo resistente si es que debe continuarse el tratamiento.

En pocas ocasiones, las cepas resistentes pueden multiplicarse tan rápidamente que produzcan una sobreinfección por gérmenes diferentes de los que originariamente se consideraban responsables de la enfermedad. Esto es así, sobre todo, con ciertas cepas de estafilococos que, cuando otros microorganismos han sido dominados por un antibiótico, encuentran un campo libre para desarrollarse y llegar a hacerse predominantes. Si unos pocos estafilococos pertenecientes a una cepa que produce enterotoxina están presentes y se les da tiempo para que se desarrollen, se produce un síndrome característico con vómitos, diarrea acuosa profusa, hipertermia, descenso de la presión sanguínea, anuria y uremia. Sólo se han comunicado unos pocos casos ocurridos durante una prolongada terapéutica con oxitetraciclina en pacientes crónicos y debilitados. La sintomatología exige la administración intravenosa de líquidos, plasma o restauradores plasmáticos para corregir la deshidratación y el colapso circulatorio, y exige

también el examen inmediato de un frotis del excremento teñido por el método de Gram. La presencia de un número poco frecuente de cocos grampositivos es suficiente para cambiar la terapéutica y emplear un antibiótico que sea específico para combatir el estafilococo resistente, de acuerdo con las pruebas de sensibilidad practicadas en el laboratorio.

En la terapia prolongada, los cultivos de la boca o de la nasofaringe pueden revelar *Candida albicans*, *M. pyogenes* var. *aureus* resistentes, o coliformes resistentes. En la parte más inferior del árbol bronquial y de los pulmones, pueden hallarse *M. pyogenes* var. *aureus* resistentes, coliformes resistentes, *H. influenzae*, *Proteus* sp., *Ps. aeruginosa* o *C. albicans*. Los microorganismos aislados de infecciones imbricadas de la vejiga urinaria y de los riñones por lo general pertenecen a los grupos siguientes: coliformes, *Pseudomonas*, *Proteus*, micrococos (estafilococos) y enterococos. Se ha encontrado, en ocasiones, un desarrollo exagerado, en el tracto intestinal, de *M. pyogenes* var. *aureus*, *Pseudomonas* sp., *Proteus* sp. y *C. albicans* hemolíticos y de tipo coagulasa-positivos, después de una prolongada terapia con oxitetraciclina. Sin embargo, el desarrollo exagerado de cualquier grupo o grupos de microorganismos no está necesariamente asociado con reinfecciones clínicas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios que se han comunicado, tales como náuseas, vómitos o diarreas, pueden reducirse al mínimo administrando la oxitetraciclina con leche fría o con una comida ligera, disminuyendo la dosis o administrándolas más pequeñas a intervalos más frecuentes. Los geles de hidróxido de aluminio administrados con oxitetraciclina o sus congéneres, han demostrado disminuir la absorción, por lo que están contraindicados.

Las glositis y dermatitis, así como las reacciones de naturaleza alérgica, pueden presentarse, pero son raras. Si se producen reacciones adversas o idiosincrasias individuales o alergias, debe suspenderse la administración de la oxitetraciclina. En la gonorrea aguda, si es que se sospecha una sífilis concomitante, deben hacerse exámenes serológicos mensuales durante 3 meses por lo menos. Si se sospecha una lesión sífilítica primaria o secundaria, debe realizarse un examen ultramicroscópico.

Pulaski y sus colaboradores¹ comunicaron sólo 6 casos de náuseas y vómitos, 10 de diarrea y 1 de proctitis, en 153 pacientes que recibieron de 2 a 3 gm. diarios de oxitetraciclina. En todos los casos, los síntomas fueron ligeros. Herrell y sus colaboradores² observaron también que la tendencia a las náuseas y vómitos se reducía si la oxitetraciclina se administraba con leche.

Miller y Walker³ comunicaron el tratamiento de 70 pacientes tuberculosos con 5 gm. de oxitetraciclina al día y con 2 gm. de estreptomina cada 3 días. A pesar de esta alta dosis administrada por un período pro-

longado de tiempo, los pacientes no experimentaron lesión alguna del sistema nervioso, hígado, riñón, piel o sangre. Dos terceras partes de los pacientes tuvieron anorexia; la mitad náuseas y la décima parte de ellos presentó vómitos. Dos terceras partes de los pacientes tuvieron de 1 a 4 deposiciones semilíquidas al día. No se observaron alteraciones al examen sigmoidoscópico. Un gran número de enfermos se hizo asintomático durante el tratamiento, con excepción de la anorexia. Fue necesario disminuir las dosis en sólo 4 casos, sin que fuera preciso suspender el tratamiento en ninguno.

De acuerdo con nuestra experiencia, se han presentado relativamente muy pocos síntomas gastrointestinales molestos debido a la terapia con oxitetraciclina. Creemos que los efectos secundarios se han exagerado y que no se ha valorado completamente la relativa ausencia de reacciones secundarias en relación con la oxitetraciclina.

BIBLIOGRAFIA

Capítulo I Historia y Propiedades Físicas y Químicas

1. FLOREY, H. W., CHAIN, E., HEATLEY, N. G., JENNINGS, M. A., SANDERS, A. G., ABRAHAM, E. P. y FLOREY, M. E.: Antibiotics, vol. 1, Nueva York y Londres, Oxford University Press, 1949.
2. WAKSMAN, S. A.: Origin and nature of antibiotics, Am. J. Med. 7:85, 1949.
3. PATELSKI, R. y HOBBY, G. L.: The first decade of antibiotics, 1941-51, penicillin to Terramycin, Med. Illust. 6:153, 1952.
4. MARTI-IBAÑEZ, F.: Historical perspectives of antibiotics; past and present, *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 3.
5. CHAIN, E., FLOREY, H. W., GARDNER, A. D., HEATLEY, N. G., JENNINGS, M. A., ORR-EWING, J. y SANDERS, A. G.: Penicillin as a chemotherapeutic agent, *Lancet* 2:226, 1940.
6. KANE, J. H., FINLAY, A. C. y SOBIN, B. A.: Antimicrobial agents from natural sources, *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 53:226, 1950.
7. REGNA, P. P. y SOLOMONS, I. A.: The chemical and physical properties of Terramycin, *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 53:229, 1950.
8. REGNA, P. P., SOLOMONS, I. A., MURAI, K., TIMRECK, A. E., BRUNINGS, K. J. y LAZIER, W. A.: The isolation and general properties of Terramycin and Terramycin salts, *J. Am. Chem. Soc.* 73:4211, 1951.
9. HOCHSTEIN, F. A., STEPHENS, C. R., CONOVER, L. H., REGNA, P. P., PASTERNAK, R., BRUNINGS, K. J. y WOODWARD, R. B.: Terramycin. VII. The structure of Terramycin, *J. Am. Chem. Soc.* 74:3708, 1952.
10. REGNA, P. P.: Chemical structure of Terramycin in relation to mode of action, *Tr. N. Y. Acad. Sc.* 15:12, 1952.

Capítulo II Actividad Antimicrobiana

1. FINLAY, A. C., HOBBY, G. L., P'AN, S. Y., REGNA, P. P., ROUTIEN, J. B., SEELEY, D. B., SHULL, G. M., SOBIN, B. A., SOLOMONS, I. A., VINSON, J. W. y KANE, J. H.: Terramycin, a new antibiotic, *Science* 111:85, 1950.
2. HOBBY, G. L., LENERT, T. F., PIKULA, D., KISELUK, M. y HUDDERS, M. E.: The antimicrobial action of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:266, 1950.
3. HOBBY, G. L., DOUGHERTY, N., LENERT, T. F., HUDDERS, M. E. y KISELUK, M.: Antimicrobial action of Terramycin in vitro and in vivo, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 73:503, 1950.
4. BLISS, E. A., WARTH, P. T. y CHANDLER, C. A.: The susceptibility of gram-positive cocci, gram-negative bacilli, and clostridia to Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:277, 1950.
5. WELCH, H., HENDRICKS, F. D., PRICE, C. W. y RANDALL, W. A.: Comparative studies on Terramycin and Aureomycin: Antibacterial spectrum, serum concentrations and urinary excretion, *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 39:185, 1950.
6. GOCKE, T. M., JACKSON, G. G., WILCOX, C. y FINLAND, M.: In vitro studies on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:297, 1950.
7. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections. Informe sobre 200 casos, *J. A. M. A.* 149:35, 1952.
8. WELCH, H., RANDALL, W. A., REEDY, R. J. y KRAMER, J.: Bacterial spectrum of erythromycin, carbomycin, chloramphenicol, Aureomycin, and Terramycin, *Antib. & Chemo.* 2:693, 1952.

9. WELCH, H.: Principles and Practice of Antibiotic Therapy, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1954. Versión española de F. Martí Ibañez titulada Principios y Práctica de la Terapia Antibiótica. Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955.
10. KOCH, M. L.: An evaluation of the *in vitro* antibacterial activity of the tetracyclines, *Antib. & Chemo.* 5:340, 1955.
11. FINLAND, M.: Emergence of antibiotic-resistant bacteria, *New England J. Med.* 253:909, 969, 1019, 1955.
12. BAKER, H. J. y PULASKI, E. J.: Effects of Terramycin on fecal flora, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:324, 1950.
13. DEARING, W. H. y NEEDHAM, G. M.: The effect of Terramycin on the intestinal bacterial flora of patients being prepared for intestinal surgery, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 26:49, 1951.
14. JACKSON, G. G., CHANG, SHIH-MAN, BARNES, M. W. y FINLAND, M.: Terramycin in pertussis: Clinical and laboratory studies, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:422, 1950.
15. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H., CALDWELL, E. R. y SPIES, H. W.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and other bacterial infections, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:433, 1950.
16. WELCH, H.: Absorption, excretion and distribution of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:253, 1950.
17. STEENKEN, W., JR. y WOLINSKY, E.: The tuberculostatic action of Terramycin *in vitro* and in the experimental animal, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:309, 1950.
18. LANE, S. L., KUTSCHER, A. H. y CHAVES, R.: Oxytetracycline in the treatment of orocervical facial actinomycosis, *J. A. M. A.* 151:986, 1953.
19. SUTER, L. S. y VAUGHAN, B. F.: The effect of antibacterial agents on the growth of *Actinomyces bovis*, *Antib. & Chemo.* 5:557, 1955.
20. KASS, E. H., BARNES, M. W. y FINLAND, M.: Terramycin in influenza viral infections, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:412, 1950.
21. QUILLIGAN, J. J., JR., FRANCIS, T., JR., ROWE, R. J., TRAGGS, D. G., ADCOCK, J. D. y KURTZ, H.: The action of Terramycin on the growth of strains of influenza, herpes simplex, and rabies viruses in chick embryos and mice, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:407, 1950.
22. FINLAND, M., GOCKE, T. M., JACKSON, G. G., WOMACK, C. R. y KASS, E. H.: Clinical studies on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:290, 1950.
23. KNEELAND, Y., JR. y MELCHER, G. W., JR.: Terramycin in the treatment of primary atypical pneumonia, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:437, 1950.
24. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y BARTHOLOMEW, L. G.: Terramycin: some pharmacologic and clinical observations, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 25:183, 1950.
25. KNIGHT, V.: Chemotherapy of brucellosis, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:332, 1950.
26. BOHONOS, N., DORNBUSH, A. C., FELDMAN, L. I., MARTIN, J. H., FELCAR, E. y WILLIAMS, J. H.: *In vitro* studies with chlortetracycline, oxytetracycline, and tetracycline. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 49.
27. HENDRICKS, F. D., GREAVES, A. B., OLANSKY, S., TAGGART, S. R., LEWIS, C. N., LANDMAN, G. S., MACDONALD, G. R. y WELCH, H.: Terramycin in the treatment of venereal disease, *J. A. M. A.* 143:4, 1950.
28. FRYE, W. W.: The use of oxytetracycline in the treatment of certain tropical diseases, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:169, 1955.
29. BAUER, R. E., PARKER, R. T., HALL, H. E., BENSON, J. F., JOSLIN, B. S., HIGH-TOWER, J. A., SNYDER, M. J., VENABLE, S. J. y WOODWARD, T. E.: Clinical and experimental observations with Terramycin in certain rickettsial and bacterial infections, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:395, 1950.
30. ROSE, H. M.: The experimental and clinical evaluation of Terramycin against *Rickettsia akari* (rickettsialpox), *Ann. New York Acad. Sc.* 53:385, 1950.
31. SCHOENBACH, E. B., BRYER, M. S. y LONG, P. H.: The pharmacology of Terramycin in animals and man with reference to its clinical trial, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:245, 1950.
32. SMADEL, J. E., JACKSON, E. B. y LEY, H. L., JR.: Terramycin as a rickettsiostatic agent and its usefulness in patients with scrub typhus, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:375, 1950.

33. SNYDER, J. C., FAGAN, R., WELLS, E. B., WICK, H. C. y MILLER, J. C.: Experimental studies on the antirickettsial properties of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:362, 1950.
34. HOBBY, G. L.: Symposium on the mode of action of antibiotics: Part II: The mode of action of Terramycin and Aureomycin, *Bact. Rev.* 17:29, 1953.
35. WORK, T. S.: The biochemistry of antibiotics, *Ann. Rev. Biochem.* 21:431, 1952.
36. UMBREIT, W. W.: Mechanisms of antibacterial action, *Ann. Rev. Microbiol.* 8:167, 1954.
37. UMBREIT, W. W.: Mode of action of antibiotics, *Am. J. Med.* 18:717, 1955.
38. DAVIS, H. L.: A study of the mechanisms and evaluation of antiseptic actions, *J. Soc. Cosmetic Chemists* 2:295, 1951.
39. HOTCHKISS, R. D.: Gramicidin, tyrocidine and tyrothricin, *Advances Enzymol.* 4:153, 1954.
40. SACKS, L. E.: Subtilin considered as a germicidal surface-active agent, *Antib. & Chemo.* 2:79, 1952.
41. GRUNDY, W. E., WHITMAN, A. L., RDZOK, E. G., RDZOK, E. J., HANES, M. E. y SYLVESTER, J. C.: Actithiazic acid. I. Microbiological studies, *Antib. & Chemo.* 2:399, 1952.
42. NEWTON, B. A.: Site of action of polymyxin on *Pseudomonas aeruginosa*; Antagonism by cations, *J. Gen. Microbiol.* 10:491, 1954.
43. REGNA, P. P.: Chemical structure of Terramycin in relation to mode of action, *Tr. New York Acad. Sc.* 15:12, 1952.
44. MIURA, Y., NAKAMURA, Y., YOSHIZAWA, Y. y MATSUDAIRA, H.: Comparative studies on the phosphorus metabolism of staphylococci in the presence of chlortetracycline and oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 3:822, 1953.
45. WEINBERG, E. D.: The influence of inorganic salts on the activity *in vitro* of oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:35, 1954.
46. BRODY, T. M. y BAIN, J. A.: The effect of Aureomycin and Terramycin on oxidative phosphorylation, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 103:338, 1951.
47. VAN METER, J. C. y OLESON, J. J.: Effect of Aureomycin on the respiration of normal rat liver homogenates, *Science* 113:273, 1951.
48. BENIGNO, P., BERTI, T. y CIMA, L.: Action of erythromycin alone and associated with oxytetracycline and penicillin on *Staphylococcus aureus*, *Antib. & Chemo.* 4:1143, 1954.
49. HAUSER, E. A. y MARLOWE, G. J.: Colloidal phenomena of antibiotics, *J. Phys. & Colloid Chem.* 54:1077, 1950.
50. EAGLE, H., LEVY, M. y FLEISCHMAN, R.: The effect of pH of the medium on the antibacterial action of penicillin, streptomycin, chloramphenicol, Terramycin, and bacitracin, *Antib. & Chemo.* 2:563, 1952.
51. LONG, P. H.: The mode of action of antibiotics, *New York State J. Med.* 52:1637, 1952.
52. SELBIE, F. R., SIMON, R. D. y MCINTOSH, J.: Bacteriological aspects of penicillin therapy, *J. Path. & Bact.* 57:47, 1945.
53. JOHNSON, B. A.: Bacterial resistance to antibiotics on a surgical service. *Err: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 1109.
54. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H. y JACKSON, G. G.: Clinical significance of antibiotic resistant bacteria, *J. A. M. A.* 157:327, 1955.
55. HAIGHT, T. H., WILCOX, C. y FINLAND, M.: Cross resistance to antibiotics: Effect of repeated exposures of bacteria to streptomycin or neomycin on the resistance to both of these and to six other antibiotics, *J. Lab. & Clin. Med.* 39:637, 1952.
56. HSIE, J. Y. y BRYSON, V.: Genetic studies on the development of resistance to neomycin and dihydrostreptomycin in *Mycobacterium ranae*, *Am. Rev. Tuberc.* 62:286, 1950.
57. FINLAND, M., WILCOX, C., WRIGHT, S. S. y PURCELL, E. M.: Cross resistance to antibiotics: Effect of exposures of bacteria to carbomycin or erythromycin *in vitro*, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 81:725, 1952.
58. FUSILLO, M. H., NOYES, H. E., PULASKI, E. J. y TOM, J. Y. S.: Antimicrobial spectrum and cross resistance studies of erythromycin and carbomycin, *Antib. & Chemo.* 3:581, 1953.
59. KASPAINEN, W. J.: Effect of antibiotic combinations on bacterial resistance, *Ann. med. exper. et biol. Fenniae* 30:61, 1952.

60. WRIGHT, S. S., PURCELL, E. M., WILCOX, C., BRODERICK, M. K. y FINLAND, M.: Antibiotic combinations and resistance to antibiotics: development of resistance during repeated subcultures of staphylococci and certain streptococci on media containing penicillin, streptomycin, erythromycin, Terramycin and chloramphenicol used singly and in pairs, *J. Lab. & Clin. Med.* 42:877, 1953.
61. WRIGHT, S. S., PURCELL, E. M., WILCOX, C., BRODERICK, M. K. y FINLAND, M.: Antibiotic combinations and resistance: response of *E. coli* to antibiotics singly and in pairs, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 85:128, 1954.
62. FINLAND, M. y WILCOX, C.: Antibiotic combinations and resistance to antibiotics: penicillin with other antibiotics against penicillin-resistant staphylococci, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 83:605, 1953.
63. MARTIN, G. A., GARFINKEL, B. T., BROOKE, M. M., WEINSTEIN, P. P. y FRYE, W. W.: Comparative efficacy of amebicads and antibiotics in acute amebic dysentery. Used alone and in combination in 538 cases, *J. A. M. A.* 151:1055, 1953.

Capítulo III Farmacología

1. CAFFERY, E. L., ALFORD, B. H. y MUSSELMAN, M. M.: Levels of Terramycin in the serum after administration of Terramycin base, *Antib. & Chemo.* 2:72, 1952.
2. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, W. E.: Some bacteriologic, pharmacologic, and clinical observations on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:448, 15 de setiembre de 1950.
3. SCHOENBACH, E. B., BRYER, M. S. y LONG, P. H.: The pharmacology of Terramycin in animals and man with reference to its clinical trial, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:245, 15 de setiembre de 1950.
4. WELCH, H.: Absorption, excretion and distribution of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:253, 15 de setiembre de 1950.
5. WELCH, H., HENDRICKS, F. D., PRIGE, C. W. y RANDALL, W. A.: Comparative studies on Terramycin and Aureomycin: Antibacterial spectrum, serum concentrations and urinary excretion, *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 39:185, abril de 1950.
6. DANOPOULOS, E., ANGELOPOULOS, B., ZIOUDROU, C. y AMIRA, P.: Experimental study on the absorption of oxytetracycline by the stomach and the small intestine and its excretion in the bile, *Antib. & Chemo.* 4:451, abril de 1954.
7. MICHEL, J. C., SAYER, R. J. y KIRBY, W. M. M.: Effect of food and antacids on blood levels of Aureomycin and Terramycin, *J. Lab. & Clin. Med.* 36:632, octubre de 1950.
8. GRÖNROOS, J. A. y KALLIOMAKI, J. A.: Failure of cation exchange resin to impair intestinal absorption of Terramycin, *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.* 5:378, 1953.
9. CLOUD, T. M., GAINES, S. y PULASKI, E. J.: The absorption and excretion of antimicrobial agents in hemorrhagic shock. *Err: Surgical Forum*, 1951, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1952, pág. 625.
10. PULASKI, E. J.: Antibiotics for surgical infections of the gastrointestinal tract, *Surg., Gynec. & Obst.* 97:353, setiembre de 1953.
11. HOFFMAN, M. S., WELLMAN, W. E. y HERRELL, W. E.: Failure of absorption of Aureomycin and Terramycin administered as a retention enema, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 25:463, 2 de agosto de 1950.
12. FARLEY, W. J. y KONIECZNY, L.: Terramycin by subcutaneous clysis, *J. Pediat.* 42:177, febrero de 1953.
13. KAGAN, B. M., MENDELSON, R. S., MILLER, R. A. y ELEGANT, L. D.: Subcutaneous administration of oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:308, 1954.
14. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y BARTHOLOMEW, L. G.: Terramycin: Some pharmacologic and clinical observations, *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic.* 25:183, 12 de abril de 1950.
15. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections. Informe sobre 200 cases, *J.A.M.A.* 149:35, 3 de mayo de 1952.
16. PENMAN, W. R., WILSON, T. M., GABY, W. I. y HELLER, E. M.: The effect of dosage on placental transmission of Terramycin, *Obst. & Gynec.* 2:98, julio de 1953.
17. WELLMAN, W. E., DODGE, H. W., JR., HEILMAN, H. R. y PETERSEN, M. C.: Concentration of antibiotics in the brain, *J. Lab. & Clin. Med.* 43:275, febrero de 1954.

18. WOOD, W. S. y KIPNIS, G. P.: The concentration of tetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline in the cerebrospinal fluid after intravenous administration. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 98.
19. HOYNE, A. L. y SIMON, D. L.: Intramuscular Terramycin in treatment of meningitis. *Arch. Pediat.* 70:319, octubre de 1953.
20. MONTMORENCY, F. A., CAFFREY, E. L. y MUSSELMAN, M. M.: Observations on the use of oxytetracycline intramuscularly. *Antib. & Chemo.* 4:313, marzo de 1954.
21. WADDINGTON, W. S., SMART, T. B. y KIRBY, W. M. M.: Clinical and pharmacologic studies of intramuscular oxytetracycline. *Antib. & Chemo.* 4:1037, 1954.
22. KOCH, R.: Blood and cerebrospinal fluid levels of intramuscular oxytetracycline. *J. Pediat.* 46:44, enero de 1955.
23. WRIGHT, W. A., P'AN, S. Y. y CARLOZZI, M.: Oxytetracycline intramuscular. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 137.
24. O'REGAN, C. y SCHWARZER, S.: Intramuscular Terramycin laboratory and clinical studies in children. *J. Pediat.* 44:172, febrero de 1954.
25. HELANDER, S. y BÖTTIGER, L. E.: On the distribution of Terramycin in different tissues. *Acta med. Scandinav.* 147:71, 1953.
26. SENECA, H. y IDES, D.: The effect of antibiotics on spermatozoa *in vitro*, spermatogenesis, and their concentration in testicular tissue. *J. Urol.* 70:947, diciembre de 1953.
27. BRANNICK, T. L., BURNETT, L. S., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y GERACK, J. E.: Comparison of concentration of tetracycline, oxytetracycline and chlortetracycline in serum and thyroid tissue. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 30:380, 24 de agosto de 1955.
28. BORSKI, A. A., PULASKI, E. J., KIMBROUGH, J. C. y FUSILLO, M. H.: Antibiotics in prostatic and seminal fluids. *Antib. & Chemo.* 4:905, 1954.
29. HOWARD, J. M., PULASKI, E. J. y FUSILLO, M. H.: The pancreatic secretion of antibiotics and sulfadiazine in man. *En: Surgical Forum*, 1952, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1953, pág. 236.
30. HALLET, J. W. y LEOPOLD, I. H.: Oxytetracycline in ophthalmology: A review of the literature. *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:257, abril de 1955.
31. BATEMAN, J. C., KLOPP, C. T. y SAMSON, R.: Effect of nephrectomy on azotemia associated with parenteral antibiotic administration. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 531.
32. ZASLOW, J., COHN, E. M. y BALL, W.: The effect of dehydrocholic acid on the excretion and concentration of oxytetracycline and tetracycline in bile. *Antib. Med.* 1:151, marzo de 1955.
33. GROVE, D. C. y RANDALL, W. A.: *Assay Methods of Antibiotics. A Laboratory Manual*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955.
34. KERSEY, R. C.: A turbidimetric assay for Terramycin. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 39:252, 1950.
35. RAMMELKAMP, D. H.: A method for determining the concentration of penicillin in body fluids and exudates. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 57:95, 1942.
36. HOBBY, G. L., REED, W., RINNE, D., POWERS, M. y D'AMBROSIA, A.: Absorption and excretion of Terramycin in animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 73:511, 1950.
37. MONASTERO, F., MEANS, J. A., GRENPELL, T. C. y HEDGER, F. H.: Terramycin: Chemical methods of assay and identification. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 40:241, 1951.
38. PERLMAN, D.: Colorimetric method for determination of Aureomycin, carbomycin, erythromycin, and Terramycin in aqueous solution. *Science* 118:628, 1953.
39. HISCOX, D.: The ultraviolet determination of Aureomycin and Terramycin. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 40:237, 1951.
40. FINLAY, A. C., HOBBY, G. L., P'AN, S. Y., REGNA, P. P., ROUTIEN, J. B., SEELEY, D. B., SHULL, G. M., SOBIN, B. A., SOLOMONS, I. A., VINSON, J. W. y KANE, J. H.: Terramycin, a new antibiotic. *Science* 111:85, 27 de enero de 1950.
41. P'AN, S. Y., SCADUTO, L. y CULLEN, M.: Pharmacology of Terramycin in experimental animals. *Ann. New York Acad. Sc.* 53:238, 15 de setiembre de 1950.
42. NELSON, A. A. y RADOMSKI, J. L.: Comparative pathological study in dogs of feeding of six broad-spectrum antibiotics. *Antib. & Chemo.* 4:1174, noviembre de 1954.

43. MILLER, F. L. y WALKER, R.: The clinical toxicity of Terramycin. *New England J. Med.* 249:479, 17 de setiembre de 1953.
44. HELM, W. H., MAY, J. R. y LIVINGSTONE, J. L.: Long term oxytetracycline (Terramycin) therapy in advanced chronic respiratory infections. *Lancet* 2:630, 25 de setiembre de 1954.
45. FINLAND, M. y WEINSTEIN, L.: Complications induced by antimicrobial agents. *New England J. Med.* 248:220, 5 de febrero de 1953.
46. COHN, E. M., ZASLOW, J., DICKENS, J. y TUMEN, H. J.: The effect of oxytetracycline on the function and structure of the liver. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 966.
47. KUTSCHER, A. H., LANE, S. L. y SEGALL, R.: The clinical toxicity of antibiotics and sulfonamides: A comparative review of the literature based on 104,672 cases treated systemically. *J. Allergy* 25:135, marzo de 1954.
48. VON OETTINGEN, W. F.: Complications of antibiotic therapy. *Am. J. Med.* 18:792, mayo de 1955.
49. GUILD, H. G. y PETERSEN, D. C.: Oxytetracycline in the prophylactic treatment of nephrosis. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 933.
50. WELCH, H., LEWIS, C. N. y KERLAN, I.: Blood dyscrasias: A nationwide survey. *Antib. & Chemo.* 4:607, junio de 1954.

Capítulo IV Principios de la Terapia con Oxitetraciclina

1. HOBBY, G. L.: The current status of the development of antimicrobial agents. *Bull. New York Acad. Med.* 31:181, marzo de 1955.
2. ALTEMEIER, W. A., CULBERTSON, W. R., SHERMAN, R., COLE, W., ELSTUN, W. y FULTZ, C. T.: Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery. *J.A.M.A.* 157:305, 22 de enero de 1955.
3. UNGAR, J.: Synergistic effect of para-aminobenzoic acid and sulfapyridine on penicillin. *Nature* 152:245, agosto de 1943.
4. HALL, W. H. y SPINK, W. W.: Therapy of experimental Brucella infection in the developing chick embryo. I. Infection and therapy via allantoic sac. *J. Immunol.* 59:379, agosto de 1948.
5. KNIGHT, V.: Chemotherapy of brucellosis. *Ann. New York Acad. Sc.* 53:332, 15 setiembre de 1950.
6. ROBBINS, W. C. y TOMPSETT, R.: The summation of penicillin and streptomycin activity *in vitro* and in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *J. Clin. Investigation* 28:1043, setiembre de 1949.
7. SPINK, W. W.: Clinical problems relating to the management of infections with antibiotics. *J.A.M.A.* 152:585, 13 de junio de 1953.
8. MARTI IBAÑEZ, F.: On treating the "whole" patient. Vitamins in stress situations caused by infection. *Antib. Med.* 1:247, mayo de 1955.
9. BATEMAN, J. C., KLOPP, C. T. y SAMSON, R.: Effect of nephrectomy on azotemia associated with parenteral antibiotic administration. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 531.
10. LOWELL, F. C.: Allergic reactions to sulfonamide and antibiotic drugs. *Ann. Int. Med.* 43:333, agosto de 1955.
11. ROSTENBERG, A., JR. y WEBSTER, J. R.: Mechanisms of cutaneous drug reactions, especially to antibiotics. *J.A.M.A.* 154:221, 16 de enero de 1954.
12. VON OETTINGEN, W. F.: Complications of antibiotic therapy. *Am. J. Med.* 18:792, mayo de 1955.
13. WELSH, A. L.: Crossed fixed drug eruption from two antibiotics. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 65:232, febrero de 1952.

Capítulo V Infecciones de la Piel

1. GOULD, J. C. y RITCHIE, H. D.: The Terramycin content of human skin during therapy: A comparison with serum and urine levels. *Brit. J. Plast. Surg.* 5:208, octubre de 1952.
2. CARSLY, S. H.: An evaluation of oxytetracycline combined with polymyxin B for topical use. *Antib. Med.* 1:567, octubre de 1955.

3. APPEL, B.: Oxytetracycline and polymyxin B: their combined effect on pyodermatoses. *Er: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 949.
4. ROBINSON, H. M., JR., SHAPIRO, A., ZELIGMAN, I. y COHEN, M. M.: Terramycin in the treatment of dermatoses, *South. M. J.* 46:773, agosto de 1953.
5. REISS, F.: Terramycin in the treatment of skin disease, *New York State J. Med.* 52:1031, 15 de abril de 1952.
6. HALL-SMITH, P.: Hazards of broad-spectrum antibiotics, Letters to the Editor, *Lancet* 1:1029, 15 de mayo de 1954.
7. PERDRUP, A.: Terramycin, a new antibiotic: A clinical study, *Ugesk. f. laeger.* 112:1089, 3 de agosto de 1950.
8. ROBINSON, H. M., JR.: Oxytetracycline in dermatology and syphilology, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:207, abril de 1955.
9. WRIGHT, C. S. y TSCHAN, D. N.: Local oxytetracycline (Terramycin) therapy of skin infections, *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 67:125, febrero de 1953.
10. APPEL, B.: Oxytetracycline-polymyxin B ointment in skin infections, *Antib. & Chemo.* 3:1258, diciembre de 1953.
11. JOHNSTON, T. G. y CAZORT, A. G.: Oxytetracycline (Terramycin) in the treatment of chronic urticaria of the erythematous multiform type, *Antib. & Chemo.* 4:707, junio de 1954.
12. LINSSELL, W. D. y FLETCHER, A. P.: Laboratory and clinical experience with Terramycin hydrochloride, *Brit. M. J.* 2:1190, 25 de noviembre de 1950.
13. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, W. E.: Some bacteriologic, pharmacologic and clinical observations on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:448, 15 de setiembre de 1950.
14. BECKER, F. T.: The acne problem, *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 67:173, 1953.
15. ROBINSON, H. M., JR.: The role of antibiotics in the therapy of acne, *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 69:414, abril de 1954.
16. ANDREWS, G. C., DOMONKOS, A. N. y POST, C. F.: Treatment of acne vulgaris, *J. A. M. A.* 146:1107, 21 de julio de 1951.
17. STRAKOSCH, E. A.: Sandpaper abrasion treatment of facial scars, *Rocky Mountain M. J.* 51:629, julio de 1954.
18. NIEDELMAN, M. L.: *Molluscum contagiosum* treated with oxytetracycline ("Terramycin"), *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 67:84, enero de 1953.
19. MOPPER, C.: Terramycin therapy of *Molluscum contagiosum*, *Arch. Dermat. & Syph.* 65:613, mayo de 1952.
20. STOKES, J. H. y FORD, W. T.: Observations on treatment mechanisms in psoriasis with special reference to Terramycin, *J. Invest. Dermat.* 17:171, setiembre de 1951.
21. GUIDUCCI, A., FRANK, D. L. y FRANKS, A. G.: Stevens-Johnson syndrome; case reports, *New York State J. Med.* 52:2036, 15 de agosto de 1952.
22. CALDWELL, E. R., JR., SPIES, H. W., WOLFE, C. K., LEPPER, M. H. y DOWLING, H. F.: The treatment of various infections with Terramycin, *J. Lab. & Clin. Med.* 36:747, noviembre de 1950.
23. PRITCHETT, J. H. y AUSTIN, A. C.: Stevens-Johnson syndrome occurring in identical twins with apparent response to Terramycin and Aureomycin, *J. M. A. Georgia* 40:374, setiembre de 1951.
24. BEDNAR, G.: A basis for therapy of common skin diseases, *South. M. J.* 46:298, marzo de 1953.
25. GONZALEZ PINILLOS, V. y GONZALEZ G., RAUL: Ensayo terapéutico de la Terramicina en el pénfigo crónico. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 138.
26. COMIN, J.-L. y NIGRIN, G.: De l'utilité des tests de sensibilité aux antibiotiques, *Scalpel* 105:241, 10 de marzo de 1952.
27. COSTELLO, M. J.: Bullous dermatoses; diagnosis, classification and treatment, *New York State J. Med.* 53:2075, 15 de setiembre de 1953.
28. CORNBLEET, T. y BARSKY, S.: Bullous dermatosis (pemphigus vulgaris, dermatitis herpetiformis (Dühring) and erythema multiforme. *Er: Conn. H. F.: Current Therapy 1955*, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1955, pág. 423.
29. STRITZLER, C. y FRANK, L.: Topical hydrocortisone-oxytetracycline therapy, *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.* 71:736, junio de 1955.

Capítulo VI Infecciones Generales

1. BOGER, W. P.: *Bacillus anthracis*, observations on in vitro sensitivity to seven antibiotics with a comment on therapeutic implications, *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 67:541, junio de 1953.
2. GARROD, L. P.: The sensitivity of *Bacillus anthracis* to antibiotics, *Antib. & Chemo.* 2:689, diciembre de 1952.
3. WILSON, S. J.: Management of an outbreak of anthrax, Part I.—Anthrax, *J. Florida M. A.* 39:403, diciembre de 1952.
4. GOLD, H.: Anthrax, a report of one hundred seventeen cases, *A. M. A. Arch. Int. Med.* 96:387, setiembre de 1955.
5. GOLD, H. y BOGER, W. P.: Newer antibiotics in the treatment of anthrax, *New England J. Med.* 244:391, 15 de marzo de 1951.
6. KNIGHT, V.: Clinical evaluation of Aureomycin, chloramphenicol, and Terramycin, *New York State J. Med.* 50:2173, 15 de setiembre de 1950.
7. RUIZ SANCHEZ, F., RUIZ SANCHEZ, A., RIEBLING, R., QUEZADA, M. y PAREDES, M.: El tratamiento de la brucelosis con Terramicina, *Prensa méd. mex.* 15:125, junio de 1950.
8. KNIGHT, V.: Chemotherapy of brucellosis, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:332, 15 de setiembre de 1950.
9. KNIGHT, V., RUIZ SANCHEZ, R. y RUIZ SANCHEZ, A.: Terramycin in treatment of human brucellosis, *A. M. A. Arch. Int. Med.* 87:835, junio de 1951.
10. BICKEL, G. y PLATTNER, H.: La terramicine en thérapeutique, observations cliniques, *Schweiz. med. Wchnschr.* 81:1, 6 de enero de 1951.
11. GIUNGH, G.: La Terramicina nella cura della brucellosi umana, *Clin. nuova* 12:81, 20-27 de enero de 1951.
12. KILLOUGH, J. H., MAGILL, G. B. y SMITH, R. C.: Terramycin, chloramphenicol and Aureomycin in acute brucellosis, a preliminary report, *J. A. M. A.* 145:553, 24 de febrero de 1951.
13. CRISCUOLO, E., RAMACIOTTI, F., SANTOLAYA, A. y DE PAOLASSO, R. W.: La Terramicina en el tratamiento de la brucelosis, *Dia méd.* 23:445, 19 de marzo de 1951.
14. PABULA, L. y PIFFARETTI, M. L.: Brucelosis aguda, su tratamiento por la Terramicina, *Semana méd.* 1:492, 5 de abril de 1951.
15. YOW, E. M., JENKINS, D. E., MENDELL, H. E., SKAGGS, R. H. y HIPP, H. R.: Laboratory and clinical studies on Terramycin, *Am. Pract. & Digest. Treat.* 2:689, agosto de 1951.
16. IZAR, G. y GASPERSIC, A.: La Terramicina nelle infezioni batteriche e protozoarie, *Minerva med.* 2:191, 18 de agosto de 1951.
17. LENTI, G. y FAZIO, M.: Osservazioni cliniche sull'uso della Terramicina, *Minerva med.* 2:195, 18 de agosto de 1951.
18. RUIZ SANCHEZ, F., PAREDES, M., CASILLAS, J., QUEZADA, M., GARCIA, T. y RIEBLING, R.: El tratamiento de la brucelosis aguda con dosis pequeñas de antibióticos, *Prensa méd. mex.* 16:191, 30 de setiembre de 1951.
19. NINA, C.: Brucelosis (aspectos clínicos y terapéuticos), *Clin. Hig. Hidrol.* 17:215, octubre de 1951.
20. BERTONCELLI, L.: Note di terapia della brucellosi, *Policlinico (sez. chir.)* 58:1269, 10 de octubre de 1951.
21. SAMPAIO, A., CONCEIÇÃO CORREIA, F. y CAYOLLA DA MOTTA, L.: Contribuição para o estudo e classificação das estirpes de "Brucella" que infectam a população portuguesa, *A. med. contemporanea* 69:595, noviembre de 1951.
22. VILA y ACUÑA, E.: Terapia antibiótica de la brucelosis humana con Terramicina. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 215.
23. VILLA JAVIER, F.: Terramicina y brucelosis. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 17.
24. RODRIGUEZ-MIÑON, J. L. y PALACIOS MATEOS, J. M.: Tres casos de fiebre de Malta tratados con Terramicina, *Bol. Cons. gen. col. méd. España* 12:43, febrero de 1952.
25. RUIZ CASTAÑEDA, M. y GUERRERO IBARRA, G.: Terramycin in the treatment of human brucellosis, *Antib. & Chemo.* 2:86, febrero de 1952.
26. WACKENHEIM, A. y LUTZ, A.: Succès thérapeutique à l'aide de la Terramicine dans un cas de brucellose humaine, *Strasbourg méd.* 3:232, abril de 1952.

27. JANBON, M., BERTRAND, L. y SALVAING, J.: Application clinique de la Terramycine (résultats dans 200 cas), Montpellier méd. 41:281, mayo de 1952.
28. HERRELL, W. E. y BARBER, T. E.: Treatment of brucellosis with Aureomycin or Terramycin combined with dihydrostreptomycin, Postgrad. Med. 11:476, junio de 1952.
29. MOISE, R., WACKENHEIM, A. y TANNOUS, A.: Deux nouveaux cas de méliococcie guéris par la Terramycine, Strasbourg méd. 3:703, setiembre de 1952.
30. STOTTER, G.: Erfahrungen mit der Terramycinbehandlung (I), Med. Welt 35/36: 1099, 1º de setiembre de 1952.
31. BERGSAGEL, D. E., BEAMISH, R. E. y WILT, J. C.: Brucella arthritis of the hip joint: a review of the literature and report of a case treated with Terramycin, Ann. Int. Med. 37:767, octubre de 1952.
32. MAGILL, G. B. y KILLOUGH, J. H.: Oxytetracycline-streptomycin therapy in brucellosis due to *Brucella melitensis*, A. M. A. Arch. Int. Med. 91:204, febrero de 1953.
33. HALL, W. H.: Brucellosis in man, Minnesota Med. 36:460, mayo de 1953.
34. HARRIS, H. J.: Antibiotic and antigenic therapy of brucellosis with special reference to the chronic disease. A report on 421 cases, Antib. & Chemo. 3:982, 1953.
35. JOHNSON, E. W., JR. y WEED, L. A.: Brucellar bursitis, L. Bone & Joint Surg. 36-A:133, enero de 1954.
36. MAGILL, G. B., KILLOUGH, J. H. y SAID, S. I.: Cortisone and combined antibiotic therapy of acute brucellosis melitensis, Am. J. Med. 16:810, junio de 1954.
37. BARDENWERFER, H. W.: Human sickness caused by *Brucella abortus*, strain 19, J. A. M. A. 155:970, 10 de julio de 1954.
38. SPINK, W. W.: Brucellosis (undulant fever). *Er: Conn, H. F.: Current Therapy* 1955, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1955, pág. 6.
39. HERRELL, W. E.: Oxytetracycline in general medicine, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:132, marzo de 1955.
40. ANON.: Annotation: Treatment of brucellosis with antibiotics, Lancet 1:1006, 5 de mayo de 1951.
41. SPINK, W. W.: Some biologic and clinical problems related to intracellular parasitism in brucellosis, New England J. Med. 247:603, 16 de octubre de 1952.
42. SHAFER, J., KUCERA, C. y SPINK, W. W.: Evaluation of prolonged antibiotic therapy in mice with chronic *Brucella* infection due to *Brucella melitensis*, J. Immunol. 70:31, enero de 1953.
- 42a. LALL, S. y KARELITZ, S.: The treatment of diphtheria and diphtheria carriers with Terramycin, J. Pediat. 43:35, julio de 1953.
43. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: Oxytetracycline in tropical medicine, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:150, marzo de 1955.
44. McCRUMB, F. R., JR., MERCIER, S., ROBIC, J., BOUILLAT, M., SMADEL, J. E., WOODWARD, T. E. y GOODNER, K.: Chloramphenicol and Terramycin in the treatment of pneumonic plague, Am. J. Med. 14:284, marzo de 1953.
45. MEYER, K. F., QUAN, S. F., McCRUMB, F. R. y LARSON, A.: Effective treatment of plague, Ann. New York Acad. Sc. 55:1228, 30 de diciembre de 1952.
46. MERCIER, S. y McCRUMB, F. R.: Premières guérisons de cas de peste pulmonaire traités par la Terramycine, Méd. trop. 12:698, noviembre-diciembre de 1952; Extr. en: Trop. Dis. Bull. 50:406, mayo de 1953.
47. SEN, S., BASU, B. C. y BANERJEE, D.: Streptomycin and Terramycin in the treatment of rat-bite fever due to *Spirillum minus*, Indian M. Gaz. 89:3, enero de 1954.
48. AIKAWA, J. K.: Hypersensitivity and rheumatic fever, Ann. Int. Med. 41:576, setiembre de 1954.
49. DENNY, F. W., JR.: Streptococcal diseases of childhood, Postgrad. Med. 13:153, febrero de 1953.
50. COLE, R. E.: Oxytetracycline, prophylaxis for rheumatic fever, rheumatic heart disease. *Er: Antibiotics Annual 1954-1955*, New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 936.
51. HAHN, E. O., ECKHARDT, G. C. y STOWENS, D.: Relationship of post-streptococcal electrocardiographic abnormalities to rheumatic fever and their reduction by antibiotic therapy, Am. J. Med. 13:498, octubre de 1952.
52. CALDWELL, E. R., JR., SPIES, H. W., WOLFE, C. K., LEPPER, M. H. y DOWLING, H. F.: The treatment of various infections with Terramycin, J. Lab. & Clin. Med.

- 36:747, noviembre de 1950.
53. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H., CALDWELL, E. R. y SPIES, H. W.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and other bacterial infections, Ann. New York Acad. Sc. 53:433, 15 de setiembre de 1950.
54. BERNSTEIN, A. y REBER, H.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Terramycin-therapie, Schweiz. med. Wchnschr. 81:402, 424, 28 de abril y 5 de mayo de 1951.
55. SCHLICKE, C. P. y ANDERSON, W. E.: Intramuscular oxytetracycline, Antib. & Chemo. 4:939, setiembre de 1954.
56. BLUMRODER, W. O. V.: Über einen Fall mit Terramycin behandelter Scharlach-osteomyelitis, Medizinische 15:543, 9 de abril de 1955.
57. TOMB, A. S.: Treatment of tularemia with Terramycin, Texas State J. Med. 48:95, febrero de 1952.
58. WOODWORTH, J. A.: Tularemia in Connecticut, Connecticut M. J. 16:838, 1952.
59. LEVINE, H. J.: Ulceroglandular tularemia, M. Times 80:233, abril de 1952.
60. FOSHAY, L.: Tularemia. *Er: Conn, H. F.: Current Therapy* 1955, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1955, pág. 59.
61. LEVADITI, C. y VAISMAN, A.: Terramycin, a new antisyphilitic medication, Antib. & Chemo. 1:425, octubre de 1951.
62. ROBINSON, H. M., JR.: Oxytetracycline in dermatology and syphilology, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:207, abril de 1955.
63. LOUGHLIN, E. H. y JOSEPH, A. A.: Terramycin in the treatment of yaws, Antib. & Chemo. 1:76, abril de 1951.
64. LOUGHLIN, E. H., JOSEPH, A. A. y DUVALIER, F.: Le traitement du pian par la Terramycine pure, Gaz. méd. de France 59:1075, octubre de 1952.
65. LOUGHLIN, E. H., JOSEPH, A. A. y DUVALIER, F.: Oxytetracycline intramuscular in the treatment of yaws (pian), Antib. & Chemo. 4:155, febrero de 1954.
66. AMPOFO, O. y FINDLAY, G. M.: Terramycin in the treatment of yaws and tropical ulcer, Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 45:261, octubre de 1951.
67. GUIMARAES, F. N. y TRAVASSOS, J.: Ação da Terramicina na boubia (framboesia, pian, yaws), Hospital, Rio de Janeiro 38:295, agosto de 1950.
68. BAUSSAY, M. J.: Observations sur le traitement du pian par la terramycine, Presse méd. 60:630, 26 de abril de 1952.
69. OLARTE, J., VARELA, R. G. y PEREZ REBELO, R.: Acción de la Terramicina en el mal del pinto, Medicina, México 32:289, 10 de julio de 1952.
70. MARBERG, K.: Leptospirosis in Israel: clinical forms and problems of treatment, Harefuah 48:235, 1º de junio de 1955. Extr. en: J. A. M. A. 159:402, 24 de setiembre de 1955.
71. EDITORIAL: Leptospirosis in man and animals, J. A. M. A. 150:1406, 6 de diciembre de 1952.
72. LIEBOWITZ, D. y SCHWARTZ, H.: Leptospiral infection in man treated with Terramycin, J. A. M. A. 147:122, 8 de setiembre de 1951.
73. VERONESI, R. y DE AGUIAR TARTARI, J. T.: Sobre um case de molestia de Weil tratado pela Terramicina, Rev. paulista med. 41:49, julio de 1952.
74. GHOSH, P. K.: A case of leptospirosis icterohaemorrhagica in man treated with oxytetracycline, J. Indian M. A. 24:267, 1º de enero de 1955.
75. SUTLIFF, W. D., SHEPARD, R. y DUNHAM, W. B.: Acute *Leptospira pomona* arthritis and myocarditis. Ann. Int. Med. 39:134, julio de 1953.
76. LAWLER, H. J.: Prolonged septic leptospirosis, a new species? A. M. A. Am. J. Dis. Child. 89:237, febrero de 1955.
77. HALL, H. E., HIGHTOWER, J. A., DIAZ RIVERA, R., BYRNE, R. J., SMADEL, J. E. y WOODWARD, T. E.: Evaluation of antibiotic therapy in human leptospirosis, Ann. Int. Med. 35:981, noviembre de 1951.
78. GEFEL, A. y RUBENOW, R.: Terramycin in treatment of relapsing fever, Harefuah 44:263, 15 de junio de 1953. Extr. en: J. A. M. A. 153:765, 24 de octubre de 1953.
79. NINA, C.: Terramicina no tratamento da febre escaro-nodular, J. do Médico 18:656, 20 de octubre de 1951.
80. NINA, C.: Terramicina no tratamento da febre escaro-nodular, Bol. clín. e estat. hosp. civis Lisboa 15:720 (Núm. 4), 1951.
81. BERTRAND, L., SALVAING, J. y MINVIELLE, J.: Terramycin et fièvre boutonneuse, Presse méd. 60:896, 14 de junio de 1952.

82. ANDERSON, W. E.: Q fever: Report of three cases in Idaho, Northwest Med. 51:127, febrero de 1952.
83. GIUNCHI, G.: La cura della febbre Q con la Terramicina, Minerva med. 42:833, 19 de mayo de 1951.
84. DECOURT, J., GIROUD, P. y GOULON, M.: Premier cas de "fièvre Q" (maladie de Derrick-Burnet) contractée dans le département de la Seine, Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris 67:270, 23 de febrero de 1951.
85. KREUZIGER, H.: Erfahrungen mit Terramycin, Deutsche Therapiewoche 2:59, noviembre de 1951.
86. FRASCARELLI, R.: La febbre Q in Umbria, Riforma med. 66:197, 23 de febrero de 1952.
87. SIMROCK, W. y SIEGERT, R.: Zwei seltene Verlaufsformen des Q-Fiebers, Deutsches Arch. f. klin. Med. 198:578, 1951.
88. HILDEBRANDT, G. S.: Terramycin, ein Neues Antibioticum. Disertación inaugural. Univ. Klinik, Frankfurt-am-Main, 1951.
89. ROSE, H. M.: The treatment of rickettsialpox with antibiotics, Ann. New York Acad. Sc. 55:1019, 30 de diciembre de 1952.
90. ROSE, H. M.: The experimental and clinical evaluation of Terramycin against *Rickettsia akari* (rickettsialpox), Ann. New York Acad. Sc. 53:385, 15 de setiembre de 1950.
91. WOODWARD, T. E. y SMADEL, J. E.: Virus and rickettsial diseases. *En: Welch, H.: Principles and Practices of Antibiotic Therapy*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1954, pág. 566.
92. SCHOENBACH, E. B., BRYER, M. S. y LONG, P. H.: The pharmacology of Terramycin in animals and man with reference to its clinical trial, Ann. New York Acad. Sc. 53:245, 15 de setiembre de 1950.
93. POWELL, A. M., SNYDER, M. J., MINOR, J. V., JR., BENSON, J. F. y WOODWARD, T. E.: The use of Terramycin in Rocky Mountain spotted fever, Bull. Johns Hopkins Hosp. 89:30, julio de 1951.
94. BAUER, R. E., PARKER, R. T., HALL, H. E., BENSON, J. F., JOSLIN, B. S., HIGHTOWER, J. A., SNYDER, M. J., VENABLE, S. J. y WOODWARD, T. E.: Clinical and experimental observations with Terramycin in certain rickettsial and bacterial infections, Ann. New York Acad. Sc. 53:395, 15 de setiembre de 1950.
95. KNIGHT, V. y RUIZ SANCHEZ, F.: Treatment of endemic and epidemic typhus with antibiotics, Ann. New York Acad. Sc. 55:992, 30 de diciembre de 1952.
96. DE MAGALHAES, O.: Emprego de "Terramycin" no tratamento do tifo exantemático neotrópico no Brasil, Brasil-med. 64:175, 16, 23 y 30 de setiembre de 1950.
97. DE MAGALHAES, O., CAPE, B. y ROCHA, A.: Ensaios de terapêutica no tifo exantemático neotrópico no Brasil, Terramicina e Aureomicina, Brasil-med. 64:311, 16-30 de diciembre de 1950.
98. ENRIQUEZ, R. A.: Terramicina en la cura del tifo exantemático. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 122.
99. JIMENEZ CAMACHO, J. B.: Tifus exantemático tratado con Terramicina. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 146.
100. ZAPFF-GROSS, R.: La Terramicina en el tratamiento del tifo exantemático. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 37.
101. KILLOUGH, J. H. y MAGILL, G. B.: Terramycin in epidemic typhus, amebic dysentery, and typhoid, J. A. M. A. 147:1737, 29 de diciembre de 1951.
102. JANBON, M., BERTRAND, L., SALVAING, J. y MIMRAN, R.: Sur un cas de typhus murin guéri par Terramycine, Presse méd. 60:1205, 13 de setiembre de 1952.
103. LEY, H. L., JR. y SMADEL, J. E.: Antibiotic therapy of rickettsial diseases, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 167:546, octubre de 1954.
104. KATSURA, S.: On the chemotherapy of tsutsugamushi-disease, Acta med. et biol. 2:725, diciembre de 1954. Extr. en: J. A. M. A. 159:73, 3 de setiembre de 1955.
105. BAILEY, C. A., LEY, H. L., JR., DIERCKS, F. H., LEWTHWAITE, R. y SMADEL, J. E.: Treatment of scrub typhus: Evaluation of chloramphenicol, Aureomycin, Terramycin and para-aminobenzoic acid, Antib. & Chemo. 1:16, abril de 1951.
106. BAILEY, C. A. y LEY, H. L., JR.: The treatment and prophylaxis of scrub typhus with antibiotics, Ann. New York Acad. Sc. 55:983, 30 de diciembre de 1952.
107. PREZNA, A. P., TEH-LING, C., TSU-LIN, W., DOUGHERTY, W. J. y BOND, H. B.: Treatment of scrub typhus on the Pescadores Islands with chloramphenicol, Aureomycin and Terramycin, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3:608, julio de 1954.
108. WEGEMANN, T., USTERI, C. y HEDINGER, C.: Die sogenannte Katzenkratzkrankheit, ein benigne Viruslymphadenitis, Schweiz. med. Wchnschr. 81:853, 8 de setiembre de 1951.
109. ROSENBLUM, H.: Cat-scratch disease (Cat-scratch fever, benign lymphoreticulosis of inoculation), Am. Pract. & Digest Treat: 4:431, julio de 1953.
110. LOEWENTHAL, K.: Cat-scratch disease, New York J. Med. 54:2090, 15 de julio de 1954.
111. QUINN, E. L.: Cat-scratch disease, J. Michigan M. Soc. 52:71, enero de 1953.
112. GSELL, O., FORSTER, R. y KLAUS, E.: Virus-Kratz-Lymphadenitis, Schweiz. med. Wchnschr. 81:699, 21 de julio de 1951.
113. CHARBONNEAU, H.: Quatre cas de "maladie des griffes du chat" à Montréal, Lymphoréticulose aiguë bénigne d'inoculation, Union méd. Canada 81:123, 1952.
114. LANGE, H. L.: Cat-scratch fever, a report of three cases, J. Pediat. 39:431, 1951.
115. PHILLIPS, W. R.: Cat-scratch syndrome, New York State J. Med. 54:1769, 15 de junio de 1954.
116. LOPEZ CORTES, N.: Tratamiento del herpes zóster con Terramicina, Rev. méd. Chile 80:568, setiembre de 1952.
117. MARDRUS, C.: Perspectives d'activité anti-virale de la Terramycine, Concours méd. 77:3001, 30 de julio de 1955.
118. ROBINSON, H. M., JR., SHAPIRO, A., ZELIGMAN, I. y COHEN, M. M.: Terramycin in the treatment of dermatoses, South M. J. 46:773, agosto de 1953.
119. DEL VILLAR MADRID, M. C. R.: La Terramicina, nuevo antibiótico, Bol. san. mil. México 3:333, octubre de 1950.
120. STIGLICH, G. G.: Observaciones sobre el tratamiento con Terramicina en el herpes zóster y en la coqueluche asociada a los antihistamínicos, Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 212.
121. BAYONA, A. H.: Sobre dos casos de herpes zóster oftálmico tratados con Terramicina, Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 113.
122. BLATTNER, R. J.: Recent therapeutic advances in rickettsial and viral infections, South. M. J. 44:685, agosto de 1951.
123. MILLER, J. B.: Infectious sore throat, Northwest Med. 53:140, febrero de 1954.
124. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y BARTHOLOMEW, L. G.: Terramycin: Some pharmacologic and clinical observations, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25:183, 12 de abril de 1950.
125. DI CAPRIO, J. M. y RANTZ, L. A.: Effects of Terramycin on the bacterial flora of the bowel in man, A. M. A. Arch. Int. Med. 86:649, noviembre de 1950.
126. WENZEL, R. L.: Human illnesses from animal sources, Ohio State M. J. 51:976, octubre de 1955.
127. HORSFALL, F. L., JR.: Chemotherapy of respiratory viral diseases, Pediatrics 13:593, junio de 1954.
128. FITZ, R. H., MEIKLEJOHN, G. y BAUM, M. D.: Psittacosis in Colorado, Am. J. M. Sc. 229:252, marzo de 1955.
129. POLLARD, M., BUSSELL, R. H., BENEDICT, A. A. y WILSON, R.: The response of three human infections of psittacosis to antibiotic therapy, Antib. & Chemo. 4:138, febrero de 1954.
130. NIETH, H.: Verlaufformen der Ornithose, Ärtzl. Wchnschr. 10:611, 8 de julio de 1955.
131. RUGIERO, H., HALPERIN, L. y PERUZZI, R.: Tratamiento de la psittacosis y ornitosis con los antibióticos, Prensa méd. argent. 40:999, 24 de abril de 1953.
132. BASSETT, M. A.: Psittacosis, a report of three cases, J. Indiana M. A. 45:119, febrero de 1952.
133. PERLMAN, L. y MILZER, A.: Psittacosis, report of seven cases, A. M. A. Arch. Int. Med. 94:82, julio de 1954.
134. HEGGO, O. y KORNSTAD, L.: Ornithose, Tidsskr. f. d. norske laegefor, 75:414, 1º de junio de 1955.
135. COOPER, E. E.: Psittacosis (ornithosis), infection by fleeting contact with a parakeet, Texas State J. Med. 50:144, marzo de 1954.
136. SILVERSTEIN, C. M.: Psittacosis in Georgia, J. M. A. Georgia 42:341, julio de 1953.
137. MEIKLEJOHN, G.: Psittacosis. *En: Conn, H. F.: Current Therapy 1955*, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1955, pág. 36.

138. SOUTHWOOD, A. R.: Zoonoses in Australia, a conspectus of some clinical and preventive aspects, *Am. J. Pub. Health* 44:1402, noviembre de 1954.
139. NIEDELMAN, M. L., PRENCE, H. E., JR., HOPFSTEIN, L. D. y MATTEUCCI, W. V.: Terramycin the treatment of chancroid lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale, *Am. J. Syph.* 35:482, setiembre de 1951.
140. GREENBLATT, R. B.: Antibiotics in the treatment of lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale, *Ann. New York Acad. Sc.* 55:1082, diciembre de 1952.
141. HENLEY, K. S.: Terramycin in early lymphogranuloma venereum, *Br. J. Ven. Dis.* 29:36, 1953.
142. BANOV, L., JR.: Rectal strictures of lymphogranuloma venereum: Some observations from a five year study of treatments with the broad-spectrum antibiotics, *Am. J. Surg.* 88:761, noviembre de 1955.
143. WRIGHT, L. T., WHITAKER, J. C., WILKINSON, R. S. y BEINFELD, M. S.: Treatment of lymphogranuloma venereum with Terramycin: report of 20 successfully treated cases, *Antib. & Chemo.* 1:193, junio de 1951.

Capítulo VII Infecciones Quirúrgicas

1. MELENEY, F. L. y JOHNSON, B. A.: Rational use of antibiotics in control of surgical infections, *J. A. M. A.* 153:1253, 5 de diciembre de 1953.
2. BAKER, H. J. y PULASKI, E. J.: Effects of Terramycin on fecal flora, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:324, 15 de setiembre de 1950.
3. CAMPBELL, M.: Ureterosigmoidostomy: Its advances during the past twenty-five years, *Am. Surgeon* 21:663, julio de 1955.
4. DEARING, W. H. y NEEDHAM, G. M.: The effect of Terramycin on the intestinal bacterial flora of patients being prepared for intestinal surgery, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 26:49, 31 de enero de 1951.
5. TURELL, R., KRAKAUER, J. S. y MAYNARD, A. DE L.: Collective review: Colonic and anorectal function and disease, *Internat. Abstr. Surg.* 96:313, abril de 1953.
6. BROITMAN, S. A., COHEN, J. R. y LITSKY, W.: A comparison of the effects of Terramycin hydrochloride and amphoteric Terramycin on the fecal flora of humans, *Am. J. M. Sc.* 226:419, octubre de 1953.
7. GANEY, J. B., MANSBERGER, A. R., SHIPLEY, E. R., YEAGER, G. H. y WOODWARD, T. E.: The intestinal flora in relationship to the newer antibacterial agents. *Er: Surgical Forum* 1950, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1951, pág. 433.
8. SPAULDING, E. H., TYSON, R. R. y CASEY, J. A.: The fecal flora during prolonged administration of Terramycin, *Bact. Proc.* 52:113, 1952.
9. LOH, W. P. y BAKER, E. E.: Fecal flora of man after oral administration of chlortetracycline or oxytetracycline, *A. M. A. Arch. Int. Med.* 95:74, enero de 1955.
10. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y BARTHOLOMEW, L. G.: Terramycin: Some pharmacologic and clinical observations, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 25:183, 12 de abril de 1950.
11. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, W. E.: Some bacteriologic, pharmacologic, and clinical observations on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:448, 15 de setiembre de 1950.
12. LINSSELL, W. D. y FLETCHER, A. P.: Laboratory and clinical experience with Terramycin hydrochloride, *Brit. M. J.* 2:1190, 25 de noviembre de 1950.
13. PULASKI, E. J.: Antibiotics for surgical infections of the gastrointestinal tract, *Surg. Gynec. & Obst.* 97:353, setiembre de 1953.
14. DEARING, W. H. y NEEDHAM, G. M.: Effect of oral administration of neomycin and oxytetracycline (Terramycin) on the intestinal bacterial flora of man, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 28:507, 9 de setiembre de 1953.
15. BARGEN, J. A.: Preparation of the patient for intestinal surgery (Editorial), *Surg., Gynec. & Obst.* 99:373, setiembre de 1954.
16. MILBERG, M., KAMENS, E. A., RIPSTEIN, C. B. y BANOWITZ, M. M.: Efficacy of preoperative bowel preparation with single combined use of antibiotics. I. Preliminary report: Evaluation of neomycin-oxytetracycline preparation of the bowel for surgery. *Er: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc. 1955, pág. 462.
17. PETTET, J. R., JUDD, E. S., JR. y DEARING, W. H.: A clinical study of patients pre-

- pared for intestinal surgery with neomycin-oxytetracycline and with neomycin, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 30:371, 24 de agosto de 1955.
18. TURELL, R., VALLECILLO, L. A., PARADNY, R. y DANZA, A. L.: Preoperative preparation of the colon with sulfonamides or antibiotics, *Surg. Clin. North America* 35:1211, octubre de 1955.
19. PRIGOT, A., SHIDLOVSKY, B. A., TURELL, R. y MARMELL, M.: Presurgical preparation of the large bowel with neomycin and neomycin in combination with other antibiotics. II. Neomycin in combination with oxytetracycline and carbamycin. *Er: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 457.
20. EDMISTON, J. M., DAVIES, O. G., LEDWICH, T. W., MARCHI, F., SHAFER, M. y McCORKLE, H. J.: Experimental evaluation of intestinal antiseptics when used for protection from fecal contamination during colon resection, *Surg., Gynec. & Obst.* 92:641, junio de 1951.
21. MCKITTRICK, L. S.: The surgeon's bib (Editorial), *Surg., Gynec. & Obst.* 99:374, setiembre de 1954.
22. MCKITTRICK, L. S. y WHEELLOCK, F. C., JR.: The routine use of antibiotics in elective abdominal surgery, *Surg., Gynec. & Obst.* 99:376, setiembre de 1954.
23. COHN, I., JR. y RIVES, J. D.: Antibiotic protection of colon anastomoses, *Ann. Surg.* 141:707, mayo de 1955.
24. PULASKI, E. J.: The place of antibiotics in the field of surgery, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:347, 15 de setiembre de 1950.
25. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H., CALDWELL, E. R. y SPIES, H. W.: Terramycin in the treatment of pneumococci and other bacterial infections, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:433, 15 de setiembre de 1950.
26. KAGAN, B. M., MENDELSON, R. S., MILLER, R. A. y ELEGANT, L. D.: Subcutaneous administration of oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:308, marzo de 1954.
27. PARKER, J. W., JR., LORD, J. C., JR., DILORENZO, J. C., WRIGHT, L. T. y SHIDLOVSKY, B. A.: Further observations on soft tissue infections treated with Terramycin, *Antib. & Chemo.* 3:122, febrero de 1953.
28. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and aureomycin in surgical infections. Informe sobre 200 casos, *J. A. M. A.* 149:53, 3 de mayo de 1952.
29. ROBINSON, JR., SHAPIRO, A., ZELIGMAN, I. y COHEN, M. M.: Terramycin in the treatment of dermatoses, *South M. J.* 46:773, agosto de 1953.
30. SCHLIGKE, C. P. y ANDERSON, W. E.: Intramuscular oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:939, setiembre de 1954.
31. WRIGHT, L. T., PARKER, J. W., ALLEN, F. R. y BEINFELD, M. S.: Terramycin in soft tissue infections, *Antib. & Chemo.* 1:165, junio de 1951.
32. FINLAND, M., GOCKE, T. M., JACKSON, G. G., WOMACK, C. R. y KASS, E. H.: Clinical studies on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:290, 15 de setiembre de 1950.
33. EISENBERG, G. M., FLIPPIN, H. F. y O'LOUGHLIN, J. M.: Bacterial susceptibility to antibiotics. V. Relative susceptibility of staphylococci and enterococci to erythromycin, carbomycin and a combination of chlortetracycline, oxytetracycline and chloramphenicol, *Antib. & Chemo.* 3:1026, 1953.
34. JOHNSON, B. A.: Bacterial resistance to antibiotics on a surgical service. *Er: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 1109.
35. REES, E. G., SHOOTER, R. A. y SHAW, G. D. H.: Sensitivity to five antibiotics of a further 200 strains of *Staph. pyogenes* isolated from out-patients, *Brit. M. J.* 1:1409, 11 de junio de 1955.
36. LANDY, J. J., BENHAM, R. S. y HAVENS, I.: Surgical wound infections. Exhibición, 41st Annual Clinical Congress, *Am. Coll. Surg.*, 1955.
37. BLISS, E. A., WARTH, P. T. y CHANDLER, C. A.: The susceptibility of gram-positive cocci, gram-negative bacilli and clostridia to Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:277, 15 de setiembre de 1950.
38. FINLAY, A. C., HOBBY, G. L., P'AN, S. Y., REGNA, P. P., ROUTINE, J. B., SEELEY, D. B., SHULL, G. M., SOBIN, B. A., SOLOMONS, I. A., VINSON, J. W. y KANE, J. H.: Terramycin, a new antibiotic, *Science* 111:85, 27 de enero de 1950.
39. GOCKE, T. M., JACKSON, G. G., WILCOX, C. y FINLAND, M.: In vitro studies on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:297, 15 de setiembre de 1950.

40. HOBBY, G. L., LENERT, T. F., PIKULA, D., KISELUK, M. y HUDDERS, E.: The antimicrobial action of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:266, 1950.
41. KEEFER, C. S.: Introduction. Conference on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:223, 15 de setiembre de 1950.
42. PULASKI, E. J. y SHAEFFER, J. R.: The background of antibiotic therapy in surgical infections, *Internat. Abstr. Surg.* 93:1, julio de 1951.
43. BRYER, M. S.: Chemotherapy of bacterial infections refractory to the common antibiotics, *Am. J. Med.* 18:782, mayo de 1955.
44. YOW, E. M.: Infections from gram-negative bacilli, *Mod. Med.* 23:74, 1955.
45. FISHER, A. M. y MCKUSICK, V. A.: *Bacteroides* infections; clinical, bacteriological and therapeutic features of 14 cases, *Am. J. M. Sc.* 225:253, 1953.
46. HECK, W. E. y McNAUGHT, R. C.: Periauricular *Bacteroides* infection, probably arising in the parotid. Report of a case, *J. A. M. A.* 149:662, 14 de junio de 1952.
47. WELCH, H., HENDRICKS, F. D., PRICE, C. W. y RANDALL, W. A.: Comparative studies on Terramycin and Aureomycin: Antibacterial spectrum, serum concentrations and urinary excretion, *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 39:185, abril de 1950.
48. TAYLOR, W. I. y NOVAK, M.: Antibiotic prophylaxis of experimental clostridial infections: I. Antibiotic prophylaxis of tetanus, *Antib. & Chemo.* 2:517, 1952.
49. TAYLOR, W. I. y NOVAK, M.: Antibiotic prophylaxis of experimental clostridial infections: III. Antibiotic prophylaxis of gas gangrene, *Antib. & Chemo.* 2:639, diciembre de 1952.
50. NEWTON, A., STRAWITZ, J. G., LINDBERG, R. B., HOWARD, J. M. y ARTZ, C. P.: Sensitivities of ten species of clostridia to penicillin, Aureomycin, Terramycin, and chloramphenicol: A study of battle wounds in Korea, *Surgery*, 37:392, marzo de 1955.
51. LINDBERG, R. B. y NEWTON, A.: Sensitivity to antibiotics of clostridia from Korean battle casualties, *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 1059.
52. ALTEMEIER, W. A. y CULBERTSON, W. R.: The prevention and control of surgical infections, *S. Clin. North America* 35:1645, diciembre de 1955.
53. KOHN, P. M., TAGER, M., SIEGEL, M. L. y ASHE, R.: Aerobic Actinomycetes septicaemia, *New England J. Med.* 245:640, 25 de octubre de 1951.
54. LANE, S. L., KUTSCHEER, A. H. y CHAVES, R.: Oxytetracycline in the treatment of orocervical facial actinomycosis, *J. A. M. A.* 151:986, 21 de marzo de 1953.
55. RIDDLE, A. C., Jr.: The clinical evaluation of oxytetracycline in oral pathology and oral surgery, *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 924.
56. LANE, S. L., SARVELA, L., HU, I., SHATTAN, B., RANKOW, R. y KUTSCHEER, A. H.: Terramycin in the treatment of cellulitis of the floor of the mouth, *J. Oral Surg.* 11:18, enero de 1953.
57. HESSELTINE, H. C.: Oxytetracycline in obstetric infections, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:229, abril de 1955.
58. SAWYER, C. D. y WALKER, P. H.: A bacteriologic and clinical study of breast abscess, *Surg., Gynec. & Obst.* 99:368, setiembre de 1954.
59. JAFFE, F. B. y REDISH, C. H.: Terramycin in oral infections, *Oral Surg.* 7:350, abril de 1954.
60. SHPUNTOFF, H. y SHPUNTOFF, W.: Prolonged activity of topically administered oxytetracycline (Terramycin) en Vincent's infection: A preliminary report, *J. Am. Dent. A.* 48:169, febrero de 1954.
61. ZANDER, H. A. y CLARK, H. B., Jr.: Antibiotic therapy in oral surgery and dentistry, *En: Welch, H.: Principios y Práctica de la Terapia Antibiótica. Versión española por Félix Martí Ibáñez*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 606.
62. RITCHIE, H. D. y WALLACE, A. B.: Terramycin therapy in burns, *Antib. & Chemo.* 2:394, agosto de 1952.
63. ROBINSON, H. M., Sr.: A medical treatment for stasis ulcers, *J. A. M. A.* 157:27, 10 de enero de 1955.
64. SPIER, I. R. y CLIFFTON, E. E.: Local ambulatory treatment of chronic leg ulcers with hyaluronidase, plasminogen and antibiotics, *Surg., Gynec. & Obst.* 98:667, junio de 1954.
65. WALKER, J. B.: Use of Terramycin in infections in diabetics with special reference to gangrene, *Lancet* 1:521, 14 de marzo de 1953.

66. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: Oxytetracycline in tropical medicine, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:150, marzo de 1955.
67. PULASKI, E. J., NOYES, H. E., EVANS, J. R. y BRAME, R. A.: The influence of antibiotics on experimental endogenous peritonitis, *Surg., Gynec. & Obst.* 99:341, setiembre de 1954.
68. PULASKI, E. J., SHAEFFER, J. R., ARTZ, C. P. y BAKER, H. J.: Studies on the use of Terramycin in experimental and clinical peritonitis, *En: Surgical Forum 1950*, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1951, pág. 119.
69. PULASKI, E. J., TOM, J. Y. S., BRAME, R. y NOYES, H. E.: Experimental endogenous peritonitis in the rat. I. Response to antibiotic therapy, *En: Surgical Forum 1952*, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1953, pág. 227.
70. SCHATTEW, W. E. y ABBOTT, W. E.: Intraperitoneal administration of Terramycin in the treatment of experimental peritonitis, *Surg., Gynec. & Obst.* 97:445, octubre de 1953.
71. YEAGER, G. H., MANSBERGER, A. R., Jr., THOMAS, C. D., Jr. y BARNES, T. G.: Terramycin in peritonitis: Experimental and clinical, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:319, 15 de setiembre de 1950.
72. REISS, E., PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y SHAEFFER, J. R.: Terramycin in treatment of peritonitis, *A. M. A. Arch. Surg.* 64:5, enero de 1952.
73. SEABURY, J. H.: Antibiotics in gastroenterology, *Am. Pract. & Digest Treat.* 6:553, diciembre de 1955.
74. WADDINGTON, W. S., SMART, T. B. y KIRBY, W. M. M.: Clinical and pharmacologic studies of intramuscular oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:1037, octubre de 1954.
75. ZASLOW, J. y SACHS, F.: Cure of subphrenic abscess with large doses of oxytetracycline (Terramycin), *J. A. M. A.* 152:1213, 25 de julio de 1953.
76. FARHAT, S. M., FITCH, D. M., McFADDEN, H. W., Jr. y MUSSELMAN, M. M.: An evaluation of the effectiveness of cortisone alone and in combination with oxytetracycline in experimental peritonitis in rabbits, *Clin. Research Proc.* 3:208, noviembre de 1955.
77. PRIGOT, A. y MAYNARD, A. DE L.: Oxytetracycline as an adjunct to surgical therapy in established peritonitis and peritoneal contamination, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:220, abril de 1955.
78. MASSIE, J. R., JR. y VANCE, J.: The treatment of perforated appendicitis, *Am. Surg.* 20:1194, noviembre de 1954.
79. BERK, J. E.: Management of acute pancreatitis, *J. A. M. A.* 152:1, 2 de mayo de 1953.
80. HOWARD, J. M., PULASKI, E. J. y FUSILLO, M. H.: The pancreatic secretion of antibiotics and sulfadiazine in man, *En: Surgical Forum 1952*, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1953, pág. 236.
81. PULASKI, E. J. y FUSILLO, M. H.: Gallbladder bile concentration of the major antibiotics following intravenous administration, *Surg., Gynec. & Obst.* 100:571, mayo de 1955.
82. ZASLOW, J., COHN, E. M. y BALL, W.: The excretion and concentration of oxytetracycline in bile following intramuscular administration of the drug, *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 964.
83. ZASLOW, J. y ROSENTHAL, A.: The excretion and concentration of Terramycin in the abnormal human biliary tract, *Ann. Surg.* 139:478, abril de 1954.
84. ZASLOW, J.: Antibiotics in diseases of the biliary tract, *J. A. M. A.* 152:1683, 29 de agosto de 1953.

Capítulo VIII Infecciones del Sistema Nervioso

1. JANBON, M., BERTRAND, L. y SALVAING, J.: Ménigites a pneumocoques guéries par Terramycine, *Bull. et mém. Soc. méd. d. hop. de Paris* 68:36, 11-18 de enero de 1952.
2. HOYNE, A. L. y RIFF, E. R.: Terramycin therapy for meningitis. A report of 14 recoveries without other medication, *J. Pediat.* 39:151, agosto de 1951.
3. KOCH, R.: Oxytetracycline serum and cerebrospinal fluid levels in meningitis, *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 908.
4. WELCH, H.: Absorption, excretion and distribution of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:253, 15 de setiembre de 1950.

5. SCHAEFER, F. H.: The use of intramuscular Terramycin in infections of children, Ohio State M. J. 51:347, abril de 1955.
6. STEIN, H. S. y EVANS, M. J.: Salmonella Bredeney meningitis; report of two cases in infancy with recovery, A. M. A. Am. J. Dis. Child. 84:457, octubre de 1952.
7. PEASE, W. y ALEXANDER, J. T.: E. coli meningitis; report of a case successfully treated with streptomycin and Terramycin, M. Ann. District of Columbia 22:608, noviembre de 1953.
8. POHLMANN, D. y BOESE, W.: Five cases of Listeria meningitis: Therapy with oxytetracycline. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 911.
9. GROSSMAN, M., LEVIN, M. y O'NEILL, R.: Leptospira pomona meningitis; a report of two cases, California Med. 82:192, marzo de 1955.
10. MOLL, F. C. y WARMINGTON, W.: Treatment of purulent meningitis with Terramycin (oxytetracycline) and sulfadiazine, J. Pediat. 44:541, mayo de 1954.
11. HOYNE, A. L. y SIMON, D. L.: Intramuscular Terramycin in treatment of meningitis; report of 21 recoveries, Arch. Pediat. 70:319, octubre de 1953.
12. KOCH, R.: Blood and cerebrospinal fluid levels of intramuscular oxytetracycline, J. Pediat. 46:44, enero de 1955.
13. BAUER, R. E., PARKER, R. T., HALL, H. E., BENSON, J. F., JOSLIN, B. S., HIGHTOWER, J. A., SNYDER, M. J., VENABLE, S. J. y WOODWARD, T. E.: Clinical and experimental observations with Terramycin in certain rickettsial and bacterial infections, Ann. New York Acad. Sc. 53:395, 15 de setiembre de 1950.
14. KOCH, R. y CARSON, M. J.: Management of *Hemophilus influenzae*, type B, meningitis with Terramycin (oxytetracycline) and sulfadiazine, J. Pediat. 46:18, enero de 1955.
15. MOLL, F. C. y STAMM, S.: Further observations on the treatment of purulent meningitis with oxytetracycline and sulfadiazine. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 900.
16. BARTOLOZZI, G. y GUAZELLI, C.: Su due casi di trombosi settica del seno cavernoso giunti a guarigione con trattamento antibioticoeparina, Riv. clin. pediat. 54:429, diciembre de 1954.
17. LEVI, L.: The cure of a case of the Waterhouse-Friderichsen syndrome by cortisone, Lattante, 23:321, mayo de 1953; Extracto en: A. M. A. Am. J. Dis. Child. 87:783, junio de 1954.
18. DAVIS, J. H. y ARNSTEIN, L. H.: Pleuropneumonia organism meningitis complicating ruptured meningocele, Pediatrics 11:381, abril de 1953.
19. BENNET, I. L., JR., RUSSELL, P. E. y DERIVAUX, J. H.: Treatment of Listeria meningitis, Antib. & Chemo. 2:142, marzo de 1952.
20. REED, R. W., GAVIN, W. F., CROSBY, J. y DOBSON, P.: Listeriosis in man, Canad. M. A. J. 73:400, 1º de setiembre de 1955.
21. BANCALARI-RODRÍGUEZ, E.: Ensayos de terapia con Terramicina en casos de encefalitis y poliomielit. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 81.
22. MADGE, J.: Observaciones clínicas realizadas con Terramicina en un caso de meningoencefalitis y en una disenteria amebiana en el Hospital de Iquitos. Reunión Científica Nacional sobre Terramicina, Lima, 7-10 de diciembre de 1951, pág. 155.
23. THOMPSON, T. E., JR. y MILLER, K. F.: Cat-scratch encephalitis, Ann. Int. Med. 39:146, julio de 1953.
24. ROBINSON, H. M., JR.: Oxytetracycline in dermatology and syphilology, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:207, abril de 1955.
25. RUIZ REY, A.: Terramicina y neurolúes, Rev. clín. españ. 58:37, 15 de julio de 1955.

Capítulo IX Infecciones del Aparato Respiratorio

1. HUBBARD, W. N., JR. y TILLET, W. S.: Terramycin in the treatment of pneumococcal pneumonia, Ann. New York Acad. Sc. 53:429, 15 de setiembre de 1950.
2. POTTERFIELD, T. G. y STARKWEATHER, G. A.: Clinical observations on Terramycin in pediatric infections, J. Philadelphia Gen. Hosp. 2:6, enero de 1951.
3. KNEELAND, Y., JR. y MELCHER, G. W.: Terramycin in the treatment of primary atypical pneumonia, Ann. New York Acad. Sc. 53:437, 15 de setiembre de 1950.

4. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H., CALDWELL, E. R. y SPIES, H. W.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and other bacterial infections, Ann. New York Acad. Sc. 53:433, 15 de setiembre de 1950.
5. BAUER, R. E., PARKER, R. T., HALL, H. E., BENSON, J. F., JOSLIN, B. S., HIGHTOWER, J. A., SNYDER, M. J., VENABLE, S. J. y WOODWARD, T. E.: Clinical and experimental observations with Terramycin in certain rickettsial and bacterial infections, Ann. New York Acad. Sc. 53:395, 15 de setiembre de 1950.
6. CALDWELL, E. R., JR., SPIES, H. W., WOLFE, C. K., LEPPER, M. H. y DOWLING, H. F.: The treatment of various infections with Terramycin, J. Lab. & Clin. Med. 36:747, noviembre de 1950.
7. DOWLING, H. F. y LEPPER, M. H.: The effect of antibiotics (penicillin, Aureomycin, and Terramycin) on the fatality rate and incidence of complications in pneumococcal pneumonia. A comparison with other methods of therapy, Am. J. M. Sc. 222:396, octubre de 1951.
8. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R., WELLMAN, W. E. y BARTHOLOMEW, L. G.: Terramycin; some pharmacologic and clinical observations, Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 25:183, 12 de abril de 1950.
9. KING, E. Q., LEWIS, C. N., WELCH, H., CLARK, E. A., JR., JOHNSON, J. B., LYONS, J. B., SOTT, R. B. y CORNELLY, P. B.: Clinical observations on the use of Terramycin hydrochloride, J. A. M. A. 143:1, 6 de mayo de 1950.
10. MELCHER, G. W., JR., GIBSON, C. D., JR., ROSE, H. M. y KNEELAND, Y., JR.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and primary atypical pneumonia, J. A. M. A. 143:1303, 12 de agosto de 1950.
11. SAYER, R. J., MICHEL, J. C., MOLL, F. C. y KIRBY, W. M. M.: Terramycin; clinical, pharmacologic, and bacteriologic studies, Am. J. Am. Sc. 221:256 marzo de 1951.
12. SCHOENBACH, E. B., BRYER, M. S. y LONG, P. H.: The pharmacology of Terramycin in animals and man with reference to its clinical trial, Ann. New York Acad. Sc. 53:245, 15 de setiembre de 1950.
13. WOODING, C. H., JR. y SCOTT, R. B.: Terramycin in treatment of pneumonias of childhood; a report of 10 cases, J. Pediat. 38:423, abril de 1951.
14. HERRELL, W. E.: Oxytetracycline in general medicine, Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:132, marzo de 1955.
15. WELCH, H.: Antibiotics in respiratory infections (Editorial), Antib. Med. 1:59, febrero de 1955.
16. ROMANSKY, M. J. y KELSNER, G. A.: Antibiotic and chemotherapeutic agents in infections of the respiratory tract, J. A. M. A. 150:1447, 13 de diciembre de 1952.
17. TIMPANELLI, A., HUEBNER, R. D. y McDERMOTT, W.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and mixed bacterial pneumonias, Ann. New York Acad. Sc. 53:440, 15 de setiembre de 1950.
18. O'REGAN, C. y SCHWARZER, S.: Intramuscular Terramycin: laboratory and clinical studies in children, J. Pediat. 44:172, febrero de 1954.
19. WADDINGTON, W. S., SMART, T. B. y KIRBY, W. M. M.: Clinical and pharmacologic studies of intramuscular oxytetracycline, Antib. & Chemo. 4:1037, 1954.
20. ERWIN, C. P., WAISBREN, B. A. y KRUSE, R.: Clinical and laboratory studies of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas* species, Am. J. M. Sc. 226:525, noviembre de 1953.
21. SCHLICKE, C. P. y ANDERSON, W. E.: Intramuscular oxytetracycline, Antib. & Chemo. 4:939, setiembre de 1954.
22. MEIKLEJOHN, G., THALMAN, W. G., WALIGORA, D. J., KEMPE, C. H. y LENNETTE, E. H.: Chemotherapy of primary atypical pneumonia, J. A. M. A. 154:553, 13 de febrero de 1954.
23. GRAVES, F. B. y BALL, W. O.: Evaluation of the treatment of primary atypical pneumonia with Aureomycin, Chloromycetin, and Terramycin, J. Pediat. 39:155 agosto de 1951.
24. BOOHER, C. E., FARRELL, J. B. y WEST, E. J.: Pertussis: Clinical comparison of the newer antibiotics, J. Pediat. 38:411, abril de 1951.
25. HAZEN, L. N., JACKSON, G. G., CHANG, S. M., PLACE, E. H. y FINLAND, M.: Antibiotic treatment of pertussis, J. Pediat. 39:1, julio de 1951.
26. BOGDAN, A.: Terramycin in pertussis, Brit. M. J. 2:1186, 29 de noviembre de 1952.
27. WEINSTEIN, L., SELTSER, R. y MARROW, C. T., III: The treatment of pertussis with Aureomycin, chloramphenicol and Terramycin, J. Pediat. 39:549, noviembre de 1951.

28. OEHLECKER, G.: Über den heutigen Stand der Keuchhustenbehandlung mit Antibiotika, *Medizinische 27/28:916*, 11 de julio de 1953.
29. NEWMAN, B., GAVIS, G. y WEINBERG, S.: Treatment of pertussis with intramuscular oxytetracycline, *Antib. & Chemo. 4:934*, setiembre de 1954.
30. GAVIS, G., WEINBERG, S. y NEWMAN, B.: Treatment of pertussis with intramuscular oxytetracycline, *Err: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 921.
31. JACKSON, G. G., CHANG, S. M., BARNES, M. W. y FINLAND, M.: Terramycin in pertussis; clinical and laboratory studies, *Ann. New York Acad. Sc. 53:422*, 15 de setiembre de 1950.
32. PROVENZALE, L. y ZAMA, F.: Ricerche batteriologico-cliniche sull'impiego di un composto iniettabile di ossitetraciclina nella preparazione delle suppurazioni polmonari all'intervento chirurgico, *Aggiorn. mal. infesz. Roma 1:227*, julio-agosto de 1955.
33. HAMMERL, H.: Terramycin-Aerosol bei Erkrankungen des Bronchialbaumes, *Wien. med. Wchnschr. 105:248*, 19 de marzo de 1955.
34. CATALANO, G.: Il trattamento delle bronchiectasie con instillazioni endobronchiali di Terramicina, *Policlino (sez. prat.) 59:1345*, 22 de setiembre de 1952.
35. HELM, W. H., MAY, J. R. y LIVINGSTONE, J. L.: Long-term oxytetracycline (Terramycin) therapy in advanced chronic respiratory infections, *Lancet 2:630*, 25 de setiembre de 1954.
36. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H. y JACKSON, G. G.: Clinical significance of antibiotic-resistant bacteria, *J. A. M. A. 157:327*, 22 de enero de 1955.
37. FINLAND, M.: Emergence of antibiotic-resistant bacteria, *New England J. Med. 253:1019*, 8 de diciembre de 1955.
38. WEINSTEIN, L.: The chemoprophylaxis of infection, *Ann. Int. Med. 43:287*, agosto de 1955.
39. LEPPER, M. H., KOFMAN, S., BLATT, N., DOWLING, H. F. y JACKSON, G. G.: Effect of eight antibiotics used singly and in combination on tracheal flora following tracheotomy in poliomyelitis, *Antib. & Chemo. 4:829*, 1954.
40. GITENS, S. A. y MIHALY, J. P.: Medical management of acute lung abscess, *Am. Rev. Tuberc. 69:673*, mayo de 1954.
41. SCHWACHMAN, H., SILVERMAN, B. K., PATTERSON, P. R. y ZHEUTLIN, L. J.: Antibiotics in treatment of pancreatic fibrosis, with emphasis on Terramycin, *J. A. M. A. 149:1101*, 19 de julio de 1952.
42. ROSEN, F. L.: Terramycin in infectious asthma, *Ann. Allergy 10:629*, setiembre-octubre de 1952.
43. SEGAL, M. S., DULFANO, M. J. y HERSCHFUS, J. A.: Advances in the physiology and treatment of bronchial asthma, *Quart. Rev. Allergy & Applied Immunol. 6:399*, diciembre de 1952.
44. DENENHOLZ, E. J., ROBINSON, F. L. y FORNEY, W. E.: Intramuscular oxytetracycline: Its use in penicillin-resistant acute respiratory infections in pediatrics, *Antib. Med. 1:453*, agosto de 1955.
45. BARACH, A. L.: Remissions in bronchial asthma and hypertrophic pulmonary emphysema, *J. A. M. A. 147:730*, 20 de octubre de 1951.
46. FINKE, W.: Long term antibiotic therapy in chronic bronchitis and infectious asthma: control and prevention of bronchopulmonary disease, *Antib. & Chemo. 4:319*, marzo de 1954.
47. KLOTZ, S. D. y BERNSTEIN, C.: The use Terramycin in viral infections of the allergic respiratory tract, *Antib. & Chemo. 3:314*, marzo de 1953.
48. ROTHSTEIN, E. y JOHNSON, M.: Streptomycin and oxytetracycline (Terramycin) in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc. 69:65*, enero de 1954.
49. MILLER, F. L., SANDS, J. H., WALKER, R., DYE, W. E. y TEMPEL, C. W.: Combined daily Terramycin and intermittent streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc. 66:534*, noviembre de 1952.
50. MILLER, F. L., SANDS, J. H., GREGORY, L. J., HIGHTOWER, J. A., WEISER, O. L. y TEMPLE, C. W.: Daily oxytetracycline (Terramycin) and intermittent streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis; an investigation of the administration of two grams of oxytetracycline daily, *Am. Rev. Tuberc. 69:58*, enero de 1954.
51. KING, D. S.: Medical progress. Tuberculosis, *New England J. Med. 252:135*, 27 de enero de 1955.
52. ROBEL, G.: Terramycin intrapleural, *Schweiz. med. Wchnschr. 83:1166*, 28 de noviembre de 1953.
53. STEWART, S. M., TURNBULL, F. W. A. y CROFTON, J. W.: The use of oxytetracycline in preventing or delaying isoniazid resistance in pulmonary tuberculosis, a report to the Research Committee of the Tuberculosis Society of Scotland, *Brit. M. J. 2:1508*, 25 de diciembre de 1954.
54. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, W. E.: Some bacteriologic, pharmacologic and clinical observations on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc. 53:448*, 15 de setiembre de 1950.
55. BARNEY, W. H.: The use of a broad-spectrum antibiotic (oxytetracycline) in the treatment of upper respiratory infections, *Err: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 895.
56. FINLAND, M., GOCKE, T. M., JACKSON, G. G., WOMACK, C. R. y KASS, E. H.: Clinical studies on Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc. 53:290*, 15 de setiembre de 1950.
57. KASS, E. H., BARNES, M. W. y FINLAND, M.: Terramycin in influenza viral infections, *Ann. New York Acad. Sc. 53:412*, 15 de setiembre de 1950.

Capítulo X Infecciones del Corazón y de la Sangre

- HERRELL, W. E.: Antibiotic and chemotherapeutic agents in infections of the blood stream and heart, *J. A. M. A., 150:1450*, 13 de diciembre de 1952.
- SPINK, W. W.: Clinical problems relating to the management of infections with antibiotics, *J. A. M. A. 152:585*, 13 de junio de 1953.
- HERRELL, W. E.: Oxytetracycline in general medicine, *Internat. Rec. Med. & G. P. C. 168:132*, marzo de 1955.
- PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections, report of two hundred cases, *J. A. M. A. 149:35*, 3 de mayo de 1952.
- FISHER, A. M., WAGNER, H. N. y ROSS, R. S.: Staphylococcal endocarditis, *A. M. A. Arch. Int. Med. 95:427*, marzo de 1955.
- HALL, W. H. y GOLD, D.: Shock associated with bacteremia; review of thirty-five cases, *A. M. A. Arch. Int. Med. 96:403*, setiembre de 1955.
- JOHNSON, I. D. y HURST, J. W.: Bacterial endocarditis due to a penicillin-resistant Staphylococcus: Report of a case successfully treated with erythromycin, oxytetracycline and streptomycin, *New England J. Med. 251:219*, 5 de agosto de 1954.
- KOHN, P. M., TAGER, M., SIEGEL, M. L. y ASHE, R.: Aerobic Actinomyces septicemia, report of a case, *New England J. Med. 245:640*, 25 de octubre de 1951.
- WAISBREN, B. A.: Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella: A clinical and therapeutic study, *A. M. A. Arch. Int. Med. 88:467*, 1951.
- YOW, E. M.: Infections from gram-negative bacilli, *Mod. Med. 23:74*, 15 de agosto de 1955.
- O'REGAN, C. y SCHWARZER, S.: Intramuscular Terramycin laboratory and clinical studies in children, *J. Pediat. 44:172*, febrero de 1954.
- SPITTEL, J. A., MARTIN, W. J., GERACI, J. E. y NICHOLS, D. R.: Bacteremia owing to Proteus organisms; a method of treatment, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 29:225*, 21 de abril de 1954.
- SPITTEL, J. A., JR., MARTIN, W. J., WELLMAN, W. E. y GERACI, J. E.: Bacteremia owing to *Escherichia coli*; review of 65 cases, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 29:447*, 11 de agosto de 1954.
- ERWIN, C. P., WAISBREN, B. A. y KRUSE, R.: Clinical and laboratory studies of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas* species, *Am. J. M. Sc. 226:525*, noviembre de 1953.
- KING, E. Q., LEWIS, C. N., WELCH, H., CLARK, E. A., JR., JOHNSON, J. B., LYONS, J. B., SCOTT, R. B. y CORNELLY, P. B.: Clinical observations on the use of Terramycin hydrochloride, *J. A. M. A. 143:1*, 6 de mayo de 1950.
- KEEFE, C. S.: Present day treatment of subacute bacterial endocarditis, *J. A. M. A. 152:1397*, 8 de agosto de 1953.
- LOEWE, L., COHEN, C. y EIBER, H. B.: Factors in the proper selection of antibiotic programs for the cure of the refractory case of subacute bacterial endocarditis, *Antib. & Chemo. 3:681*, julio de 1953.

18. RUBENSTEIN, E. y AUSTIN, P. G. M.: The combined use of Aureomycin and Terramycin in the treatment of subacute enterococcal endocarditis, *Am. Heart J.* 43:922, junio de 1952.
 19. HERRELL, W. E.: The diagnosis and antibiotic therapy of subacute bacterial endocarditis, *J. Kentucky State M. A.* 52:416, junio de 1954.
 20. ZANDER, H. A. y CLARK, H. B., JR.: Antibiotic therapy in oral surgery and dentistry. *En: Welch, H.: Principios y Práctica de la Terapia Antibiótica, Versión española de Félix Martí Ibáñez, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 606.*
 21. RIDDLER, A. C., JR.: The clinical evaluation of oxytetracycline in oral pathology and oral surgery, *En: Antibiotics Annual 1954-1955, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 924.*
 22. LEOA, G. G. y TOLA, A.: Subacute bacterial endocarditis treated with chloramphenicol and oxytetracycline, *J. A. M. A.* 152:913, 3 de julio de 1953.
 23. LANGE, F.: Erfolgreiche Behandlung einer Endokarditis lenta bei offenem Ductus arteriosus mit Terramycin and anschließender Operation, *Therap. d. Gegenw.* 91:384, octubre de 1952.
 24. RANTZ, L. A.: Bacteroides endocarditis, report of a case successfully treated with Terramycin, *J. A. M. A.* 147:124, 8 de setiembre de 1951.
 25. GROSS, H.: Terramycinbehandlung bei Endokarditis, *Wien. klin. Wchnschr.* 65:307, 17 de abril de 1953.
 26. FINE, J.: Relation of bacteria to the failure of blood-volume therapy in traumatic shock, *Internat. J. Anesth.* 2:29, setiembre de 1954.
 27. JACOB, S., WEIZEL, H., GORDON, E., KORMAN, H., SCHWEINBURG, F., FRANK, H. y FINE, J.: Bacterial action in development of irreversibility to transfusion in hemorrhagic shock in the dog, *Am. J. Physiol.* 179:523, diciembre de 1954.
 28. COLE, R. E.: Oxytetracycline, prophylaxis for rheumatic fever, rheumatic heart disease, *En: Antibiotics Annual 1954-1955, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 936.*
 29. RUIZ-SANCHEZ, F., CASILLAS, J., PAREDES, E. M., VELAZQUEZ, J. y RIEBELING, R.: Terramycin in the treatment of malaria, *Antib. & Chemo.* 2:51, enero de 1952.
 30. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: Oxytetracycline in tropical medicine, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:150, marzo de 1955.
- used alone and in combination in five hundred thirty-eight cases, *J. A. M. A.* 151:1055, 1953.
12. FAIGUENBAUM, J., SANGUESA, M., DONCKASTER, R. y MIRANDA, M.: Chlortetracycline and oxytetracycline in the treatment of amebiasis, *Bol. Chileno de Parasitol.* 9:50, abril-junio de 1954.
 13. McHARDY, G. y FRYE, W. W.: Antibiotics in the management of amebiasis, *J. A. M. A.* 154:646, 20 de febrero de 1954.
 14. SANCHEZ VEGAS, J.: Evaluation of the newer amebicides, *J. A. M. A.* 151:1059, 28 de marzo de 1953.
 15. CHEEVER, F. S.: The treatment of shigellosis with antibiotics, *Proc. Conference on use of antibiotics in tropical diseases, 17-19 de enero de 1952, Ann. New York Acad. Sc.* 55:1063, 30 de diciembre de 1952.
 16. HARDY, A. V., MASON, R. P. y MARTIN, G. A.: The antibiotics in acute bacillary dysentery, *Ann. New York Acad. Sc.* 55:1070, 1952.
 17. GARFINKEL, B. T., MARTIN, G. M., WATT, J. PAYNE, F. J., MASON, R. P. y HARDY, A. V.: Antibiotics in acute bacillary dysentery, observations in 1,408 cases with positive cultures, *J. A. M. A.* 151:1157, 4 de abril de 1953.
 18. COPE, W. H.: Epidemic of bacillary dysentery aboard a Navy vessel, *U.S. Armed Forces M. J.* 5:345, marzo de 1954.
 19. MURPHY, E. F.: Antibiotics in bacillary dysentery. A clinical review of 500 cases, *J. Irish Med. Sc. Ser. VI* 359:523, noviembre de 1953.
 20. NETER, E., WEBB, C., SHUMWAY, C. N. y MURDOCK, M. R.: Study on etiology, epidemiology, and antibiotic therapy of infantile diarrhea, with particular reference to certain serotypes of *Escherichia coli*, *Am. J. Pub. Health* 41:1490, diciembre de 1951.
 21. FARLEY, W. J.: Oxytetracycline in pediatrics, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:140, marzo de 1955.
 22. CALDWELL, E. R., SPIES, H. W., WOLFF, C. K., LEPPER, M. H. y DOWLING, H. F.: The treatment of various infections with Terramycin, *J. Lab. & Clin. Med.* 36:747, noviembre de 1950.
 23. KUNSTADTER, R. H., MILZER, A. y KAGAN, B. M.: Chloramphenicol and Terramycin in the treatment of Salmonella and Shigella infections, *J. Pediat.* 39:687 diciembre de 1951.
 24. GAVINI, R.: The use of Terramycin in the treatment of diarrheal enteropathy in infants, *Riv. ped. siciliana*, julio-agosto de 1952.
 25. SHANKS, R. R.: Terramycin in the treatment of infantile diarrhoea, *Glasgow M. J.* 34:48, febrero de 1953.
 26. KAGAN, B. M., MENDELSON, R. S., MILLER, R. A. y ELEGANT, L. D.: Subcutaneous administration of oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:308, marzo de 1954.
 27. SEABURY, J. H.: Antibiotics in gastroenterology, *Am. Prat. & Digest. Treat.* 6:533, abril de 1955.
 28. FOLTZ, E. E., HARDING, H. B. y DERRICK, J.: Gastroenteritis caused by *Salmonella litchfield*: A report of two cases, *Quart. Bull. Northwestern Univ. M. School* 29:215, 1955.
 29. SPAULDING, E. H., TYSON, R. R., RAO, N. U., ZUBRYCKI, L., HARRIS, M. J. y WILDRICK, L.: Increasing resistance of fecal coliform bacilli to oxytetracycline, *En: Antibiotics Annual 1955-1956, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, p. 783.*
 30. WELLS, H. S.: Studies of the effect of antibiotics on infections with the mouse pinworm, *Aspiculuris tetraptera*. I. The action of Terramycin hydrochloride, *J. Infect. Dis.* 89:190, 1951.
 31. WELLS, H. S., SHOOKHOFF, H. B., MULLIN, W. G., STERMAN, M. M., LOUGHLIN, E. H. y RAPPAPORT, I.: Terramycin HCl in the treatment of human pinworm infections, *Antib. & Chemo.* 1:299, agosto de 1951.
 32. LOUGHLIN, E. H., RAPPAPORT, I., MULLIN, W. G., WELLS, H. S., JOSEPH, A. A. y SHOOKHOFF, H. B.: The treatment of enterobiasis with Terramycin base, *Antib. & Chemo.* 1:588, diciembre de 1951.
 33. BUMBALO, T. S. y GUSTINA, F. J.: The treatment of pinworm infection in children, *Postgrad. Med.* 14:83, julio de 1953.
 34. BUMBALO, T. S., GUSTINA, F. J. y OLEKSIK, R. E.: The treatment of pinworm infection (enterobiasis), a comparative study of three oxyuricides, *J. Pediat.* 44:386, abril de 1954.

Capítulo XI Infecciones del Aparato Digestivo

1. MOST, H. y VAN ASSENDELFT, F.: Laboratory and clinical observations on the effect of Terramycin in treatment of amebiasis, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:427, 1950.
2. TOBIE, J. E., MOST, H., REARDON, L. V. y BOZICEVICH, J.: Laboratory results on the efficacy of Terramycin, Aureomycin, and bacitracin in the treatment of asymptomatic amebiasis, *Am. J. Trop. Med.* 31:414, julio de 1951.
3. MOST, H. y VAN ASSENDELFT, F.: Treatment of amebiasis with Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 55:1114, 1952.
4. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: Oxytetracycline in tropical medicine, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:150, marzo de 1955.
5. FRYE, W. W.: The use of oxytetracycline in the treatment of certain tropical diseases, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:169, marzo de 1955.
6. ABD EL-GHAFFAR, Y. y ABD EL-GHAFFAR, M.: Terramycin in amebiasis. Comprehensive laboratory and clinical studies including a comparative study with Diiodoquin, *Gastroenterology* 29:86, julio de 1955.
7. SAPPENFIELD, R. W., CARTER, F. R. N., CULBERTSON, C., BROOKE, M. M., PAYNE, F. M. y FRYE, W. W.: Therapeutic aspects of a water-borne outbreak of amebiasis in South Bend, Ind., *J. A. M. A.* 159:1009, 5 de noviembre de 1955.
8. MOST, H., y VAN ASSENDELFT, F.: Laboratory and clinical observations on effect of Terramycin in treatment of amebiasis, *Am. J. Trop. Med.* 31:284, 1951.
9. KILLOUGH, J. H. y MAGILL, G. B.: Clinical observations on Terramycin in epidemic typhus, amebic dysentery and typhoid, *J. A. M. A.* 147:1737, 1951.
10. ELSDON-DEW, R., ARMSTRONG, T. G. y WILMOT, A. J.: Antibiotics and amoebic dysentery, *Lancet* 2:104, 19 de julio de 1952.
11. MARTIN, G. A., GARFINKEL, B. T., BROOKE, M. M., WEINSTEIN, P. P. y FRYE, W. W.: Comparative efficacy of amebicides and antibiotics in acute amoebic dysentery;

35. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: The treatment of enterobiasis with crystalline oxytetracycline, *Antib. Med.* 1:145, marzo de 1955.
36. OWINGS, R. S.: Pinworms and oxytetracycline—some of the symptoms before treatment, *Antib. Med.* 1:280, mayo de 1955.
37. BENBOW, E. P., JR.: Treatment of pinworm in children with Terramycin, *North Carolina M. J.* 16:185, mayo de 1955.
38. KENDIG, E. L., JR., y ARNOLD, G. G.: Oxytetracycline in the treatment of pinworm infestation, *Antib. & Chemo.* 4:1111, octubre de 1954.
39. LOUGHLIN, E. H. y MULLIN, W. G.: Combined oxytetracycline and piperazine therapy of enterobiasis. *En: Antibiotics Annual 1955-1956*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 361.
40. BLAKE, F. G., FRIOU, G. J. y WAGNER, R. R.: Clinical observations on Terramycin, *Yale J. Biol. & Med.* 22:495, julio de 1950.
41. BICKEL, G. y PLATTNER, H.: La Terramycine en thérapeutique, observations cliniques, *Schweiz. med. Wchnschr.* 81:1, 1951.
42. LINBERT, M. C. F.: Terramycin therapy in diseases of the liver and the biliary tract. Leído ante Midwest Regional Meeting of the American College of Physicians, Columbus, Ohio, el 13 de octubre de 1951.
43. BRANNICK, T. L., MARTIN, W. J., GERACI, J. E. y NICHOLS, D. R.: Intramuscular administration of oxytetracycline and studies of its concentration in the serum, *Proc. Staff Meet.*, Mayo Clin. 29:183, 7 de abril de 1954.
44. ZASLOW, J. y ROSENTHAL, A.: The excretion and concentration of Terramycin in the abnormal human biliary tract, *Ann. Surg.* 139:478, abril de 1954.
45. ZASLOW, J., COHN, E. M. y BALL, W.: The excretion and concentration of oxytetracycline in bile following intramuscular administration of the drug. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 964.
46. COHN, E. M., ZASLOW, J., DICKENS, J. y TUMEN, H. J.: The effect of oxytetracycline on the function and structure of the liver. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 966.
47. STOTTER, G.: Erfahrungen mit der Terramycinbehandlung (II), *Med. Welt* 37:1150, 13 de setiembre de 1952.
48. YEAGER, G. H., MANSBERGER, A. R., JR., THOMAS, C. D., JR. y BARNES, T. G.: Terramycin in peritonitis: experimental and clinic, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:319, 1950.
49. PULASKI, E. J., SHAEFFER, J. R., ARTZ, C. P. y BAKER, J. H.: Studies on the use of Terramycin in experimental and clinical peritonitis. *En: Surgical Forum; Clinical Congress of the American College of Surgeons*, 1950, Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1951, pág. 119.
50. SCHAFFEN, W. E. y ABBOTT, W. E.: Intraperitoneal administration of Terramycin in the treatment of experimental peritonitis, *Surg., Gynec. & Obst.* 97:445, 1953.
51. NIEDNER, F. F. y LANGE, H. P.: Ueber den Wert des neuen Antibiotikums "Terramycin" bei der Behandlung chirurgischer Infektionen, *Deutsche med. Wchnschr.* 77:242, 22 de febrero de 1952.
52. LATTEI, N.: La Terramicina per via intraperitoneale nelle peritoniti da B. coli, *Athena* 18:357, setiembre-octubre de 1952.
53. REISS, E., PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y SHAEFFER, J. R.: Terramycin in treatment of peritonitis, *A. M. A. Arch. Surg.* 64:5, enero de 1952.
54. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections, report of 200 cases, *J. A. M. A.* 149:35, 3 de mayo de 1952.
55. PRIGOT, A. y MAYNARD, A. DE L.: Oxytetracycline as an adjunct to surgical therapy in established peritonitis contamination, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:220, abril de 1955.
56. BARGEN, J. A.: Preparation of the patient for intestinal surgery, *Surg., Gynec. & Obst.* 99:373, setiembre de 1954.
57. DEARING, W. H. y NEEDHAM, G. M.: Effect of oral administration of neomycin and oxytetracycline (Terramycin) on the intestinal bacterial flora of man, *Proc. Staff Meet.*, Mayo Clin. 28:507, 9 de setiembre de 1953.
58. ALTMEIER, W. A., CULBERTSON, W. R., SHERMAN, R., COLE, W., ELSTUN, W. y FULTZ, C. T.: Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery, *J. A. M. A.* 157:305, 22 de enero de 1955.
59. WADDINGTON, W. S., SMART, T. B. y KIRBY, W. M. M.: Clinical and pharmacologic studies of intramuscular oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:1037, octubre de 1954.

Capítulo XII Infecciones del Aparato Génitourinario

1. KASS, E. H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract, *Am. J. Med.* 18:764, mayo de 1955.
2. BAUM, W. C.: Oxytetracycline in the treatment of infections of the genitourinary tract, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:248, abril de 1955.
3. KNIGHT, V.: Sensitivity tests, *Antib. Med.* 1:64, febrero de 1955.
4. NESBIT, R. M. y BAUM, W. C.: Antibiotic and chemotherapeutic agents in infections of the genitourinary tract, *J. A. M. A.* 150:1459, 13 de diciembre de 1952.
5. GUILD, H. G. y PETERSEN, D. C.: Oxytetracycline in the prophylactic treatment of nephrosis. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 933.
6. LINSSELL, W. D. y FLETCHER, A. P.: Laboratory and clinical experience with Terramycin hydrochloride, *Brit. M. J.* 2:1190, 25 de noviembre de 1950.
7. WELCH, H.: Absorption, excretion and distribution of Terramycin, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:253, 15 de setiembre de 1950.
8. DOUGLAS, R. G., BALL, T. L. y DAVIS, I. F.: Terramycin in urinary tract infections, *California Med.* 73:463, diciembre de 1950.
9. NESBIT, R. M., ADCOCK, J., BAUM, W. C. y OWEN, C. R.: Clinical experience with Terramycin in treatment of refractory urinary tract infections, *J. Urol.* 65:336, febrero de 1951.
10. LAZARUS, J. A. y WOOD, W. A.: Permanence of effects of modern chemotherapeutic and antibiotic agents in urinary tract infections with special reference to Terramycin in resistant conditions, *Am. Pract. & Digest. Treat.* 3:445, junio de 1952.
11. CARROLL, G., BRENNAN, R. V. y ALLEN, H. N.: Combined therapy with oxytetracycline and streptomycin in the treatment of urinary tract infections caused by *Pseudomonas* organisms. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 959.
12. SMITH, J. A. M. y SMITH, J.: The action of antibiotics on *Bacterium coli* infections associated with obstetrical and gynaecological conditions: Terramycin and combined streptomycin and Terramycin, *J. Obst. & Gynec.* 61:145, abril de 1954.
13. TRAFTON, H. M. y LIND, H. E.: Urinary infections: clinical and bacteriological cure with Terramycin, *J. Urol.* 69:315, febrero de 1953.
14. BLAHEX, P. R.: Experiences with Terramycin in urinary and genital tract infections, *Canad. M. A. J.* 66:151, febrero de 1952.
15. BURKERT, S. y DENCK, H.: Terramycin in urology, *Wien. med. Wchnschr.* 105:747, 17 de setiembre de 1955.
16. LONGLEY, J. R.: Oxytetracycline therapy in surgery and infections of the urinary tract. *En: Antibiotics Annual 1955-1956*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 358.
17. BUNN, P., CANARILE, L. y OSBORNE, W.: Activity of certain combinations of antimicrobial agents upon *Pseudomonas aeruginosa*. *En: Antibiotics Annual 1953-1954*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pág. 279.
18. CANARILE, L., OSBORNE, W., JOHNSTON, S. y BUNN, P.: A pattern for the *in vitro* and *in vivo* control of *Pseudomonas aeruginosa*. *En: Antibiotics Annual 1954-1955*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 210.
19. LEBERMAN, P. R., SMITH, P. F. y MORTON, H. E.: Susceptibility of pleuropneumonia-like organisms to action of antibiotics: II. Terramycin and neomycin, *J. Urol.* 68:399, julio de 1952.
20. LEBERMAN, P. R. y MORTON, H.: Pleuropneumonia-like organisms in urinary tract infections, *J. Student A. M. A.* 2:25, febrero de 1953.
21. WAGNER, B. M., MORSE, W. H. y KUNNS, D. M.: Recent studies on nonspecific urethritis, *Am. J. Pub. Health* 43:853, julio de 1953.
22. WILLCOX, R. R. y FINDLAY, G. M.: Further studies on the treatment of nonspecific urethritis with Terramycin, *Am. J. Syph.* 36:388, julio de 1952.
23. FERGUSON, C., MILLER, C. D. y HERRMANN, R. W.: Local use of antibiotics in chronic urethritis, *Mil. Surgeon* 111:174, setiembre de 1953.
24. HARKNESS, A. H.: Therapeutics of non-gonococcal urethritis, *Brit. J. Ven. Dis.* 29:134, setiembre de 1953.
25. DAY, C. H. y ARM, H. G.: Clinical and bacteriologic studies on nongonococcal urethritis, *J. Urol.* 74:202, agosto de 1955.

26. AMBROSE, S. S., JR. y TAYLOR, W. W.: Nongonococcal urethritis, *Am. J. Syph.* 37:501, noviembre de 1953.
27. BLINICK, G. y SOIGHER, S.: Oxytetracycline in the treatment of pelvic infections, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:238, abril de 1955.
28. GREENE, H. J.: Terramycin in the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. Informe sobre 31 casos, *Antib. & Chemo.* 2:119, marzo de 1952.
29. KISTNER, R. W. y DUNCAN, C. J.: Effect of Terramycin-polymyxin vaginal tablets on *Trichomonas* and nonspecific vaginitis, *Obstet. & Gynec.* 4:155, agosto de 1954.
30. HENDRICKS, F. D., GREAVES, A. B., OLANSKY, S., TAGGERT, S. R., LEWIS, C. N., LANDMAN, G. S., MACDONALD, G. R. y WELCH, H.: Terramycin in the treatment of venereal disease, *J. A. M. A.* 143:4, 6 de mayo de 1950.
31. SCHOCH, A. G. y ALEXANDER, L. J.: Terramycin in the control of venereal disease, *Ann. New York Acad. Sc.* 53:459, 15 de setiembre de 1950.
32. BEINFELD, M. S., WRIGHT, L. T., DELUCA, F., MARMELL, M., METGER, W. I., WHITAKER, J. C. y WILKINSON, R. S.: A comparative study of oral Terramycin and Aureomycin therapy of gonorrhea in males, *New York State J. Med.* 51:1054, 15 de abril de 1951.
33. SEID, B.: Oxytetracycline intramuscular in the treatment of gonorrhoea, *Antib. & Chemo.* 4:330, marzo de 1954.
34. BRAFF, E., DAVID, W., PERKINS, H., KOCH, R., GARA, G. y STEPHENS, W.: Treatment of acute gonococcal urethritis in the male with single dosage of intramuscular oxytetracycline, *Antib. Med.* 2:110, febrero de 1956.
35. ROBINSON, H. M. y ROBINSON, H. M., JR.: Terramycin in the treatment of syphilis, *Am. J. Syph.* 35:479, setiembre de 1951.
36. ROBINSON, H. M. y ROBINSON, H. M., JR.: Broad-spectrum antibiotic therapy of early syphilis, *Am. J. Syph.* 37:3, mayo de 1953.
37. ROBINSON, H. M., JR.: Oxytetracycline in dermatology and syphilis, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:207, abril de 1955.
38. NIEDELMAN, M. L., PIERCE, H. E., JR., HOFFSTEIN, L. D. y MATTEUCCI, W. V.: Terramycin in the treatment of chancroid, lymphogranuloma venereum, and granuloma inguinale, *Am. J. Syph.* 35:482, setiembre de 1951.
39. GREENBLATT, R. B., BARFIELD, W. E., DIENST, R. B. y WEST, R. M.: A five-year study of antibiotics in the treatment of granuloma inguinale, *Am. J. Syph.* 36:186, marzo de 1952.
40. WRIGHT, L. T., WHITAKER, J. C., WILKINSON, R. S. y BEINFELD, M. S.: The treatment of lymphogranuloma venereum with Terramycin, *Antib. & Chemo.* 1:193, junio de 1951.
41. HENLEY, K. S.: Terramycin in early lymphogranuloma venereum, *Brit. J. Ven. Dis.* 29:36, marzo de 1953.

Capítulo XIII Infecciones Oseas y de los Tejidos Blandos

1. ALTEMEIER, W. A. y LARGEN, T.: Antibiotic and chemotherapeutic agents in infections of the skeletal system, *J. A. M. A.* 150:1462, 13 de diciembre de 1952.
2. BUCHMAN, J. y FENTON, R. L.: The role of the surgical approach in the treatment of acute hematogenous osteomyelitis with antibiotic agents, *New York State J. Med.* 53:2632, 15 de noviembre de 1953.
3. BUCHMAN, J.: The use of oxytetracycline in infections of bones and joints and their soft-tissue coverings, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:213, abril de 1955.
4. BÖHLER, L.: Symposium on antibiotics. *Foreign Letters, J. A. M. A.* 158:764, 2 de julio de 1955.
5. WEBER, F.: Erfahrungen mit Terramycin in der Behandlung von Osteomyelitis, *Med. Klin.* 50:669, 15 de abril de 1955.
6. WRIGHT, L. T., PARKER, J. W., ALLEN, F. R. y BEINFELD, M. S.: Terramycin in soft tissue infections, *Antib. & Chemo.* 1:165, junio de 1951.
7. PARKER, J. W., JR., LORD, J. C., JR., DILORENZO, J. C., WRIGHT, L. T. y SHIDLOVSKY, B. A.: Further observations on soft tissue infections treated with Terramycin, *Antib. & Chemo.* 3:122, febrero de 1953.
8. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections. Informe sobre 200 casos, *J. A. M. A.* 149:35, 3 de mayo de 1952.
9. RITCHIE, H. D. y WALLACE, A. B.: Terramycin therapy in burns, *Antib. & Chemo.* 2:394, agosto de 1952.

10. WALKER, J. B.: The use of Terramycin in infections in diabetics, with special reference to gangrene, *Lancet* 1:521, 14 de marzo de 1953.
11. GROSS, R.: Erfahrungen mit Terramycin in der Frauenheilkunde, *Medizinische* 48:1669, 26 de noviembre de 1955.
12. LINSSELL, W. D. y FLETCHER, A. P.: Laboratory and clinical experience with Terramycin hydrochloride, *Brit. M. J.* 2:1190, 25 de noviembre de 1950.
13. JACKSON, D. M., LOWBURY, E. J. L. y TOPLEY, E.: Chemotherapy of *Streptococcus pyogenes* infection of burns, *Lancet* 2:705, 20 de octubre de 1951.
14. NIEDNER, F. F. y LANGE, H. P.: Ueber den Wert des neuen Antibiotikum "Terramycin" bei der Behandlung chirurgischer Infektionen, *Deutsche med. Wchnschr.* 77:242, 22 de febrero de 1952.
15. ZASLOW, J. y SACHS, F.: Cure of subphrenic abscess with large doses of oxytetracycline (Terramycin), *J. A. M. A.* 152:1213, 25 de julio de 1953.
16. ZELIGMAN, I. y SINESI, S. J.: Carbuncle caused by *Gaffkya tetragena* treated with oxytetracycline (Terramycin), *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.* 58:382, octubre de 1953.
17. DE MACEDO, J. J.: Terramicina intramuscular. Resultados terapéuticos, *Rev. méd. Rio Grande do Sul* 9:197, enero-febrero de 1953.
18. SPIER, R. y CLIFFTON, E. E.: Local ambulatory treatment of chronic leg ulcers with hyaluronidase, plasminogen, and antibiotics, *Surg., Gynec. & Obst.* 98:667, junio de 1954.
19. WADDINGTON, W. S., SMART, T. B. y KIRBY, W. M. M.: Clinical and pharmacologic studies of intramuscular oxytetracycline, *Antib. & Chemo.* 4:1037, octubre de 1954.
20. KNIGHT, V.: Clinical evaluation of Aureomycin, chloramphenicol, and Terramycin, *New York State J. Med.* 50:2173, 15 de setiembre de 1954.

Capítulo XIV Infecciones Oftálmicas, Oícas, Nasales y Odontológicas

1. THYGESON, P.: Terramycin in ocular infections, *Tr. Am. Ophth. Soc.* 49:185, 1952.
2. TOWN, A. E.: Ophthalmic use of Terramycin, *Am. J. Ophth.* 34:723, mayo de 1951.
3. DOUVAS, N. G., FEATHERSTONE, R. M. y BRALEY, A. E.: The role of Terramycin in ophthalmology, *A. M. A. Arch. Ophth.* 46:57, 1951.
4. MITSUI, Y., TANAKA, C., TOYA, H., IWASHIGE, Y. y YAMASHITA, K.: Terramycin in the treatment of trachoma, *A. M. A. Arch. Ophth.* 46:235, setiembre de 1951.
5. BHADURI, B. N. y AGARWALLA, R.: Terramycin in ocular inflammations, *Calcutta M. J.* 48:363, noviembre de 1951.
6. NACCACHE, R.: Topical use of Terramycin ointment in trachoma, *Brit. J. Ophth.* 37:106, febrero de 1953.
7. AGARWAL, L. P. y GUPTA, B. M. L.: Sulphonamides and antibiotic drugs in the treatment of trachoma, *Brit. J. Ophth.* 38:119, febrero de 1954.
8. BILGER, I.: Terramycin therapy in trachoma, *J. A. M. A.* 149:1667, 30 de agosto de 1952.
9. AINSLIE, D.: The treatment of blepharitis, *Brit. M. J.* 2:582, 8 de setiembre de 1951.
- 9a. HALLETT, J. W. y LEOPOLD, I. H.: Oxytetracycline in ophthalmology: A review of the literature, *Internat. Rec. Med. & G. P. C.* 168:257, abril de 1955.
10. WILLCOCKSON, T. H. y COX, C. D.: Bacteriological studies in new borns using Terramycin, Terramycin-polymyxin-B and silver nitrate, *South Dakota J. Med. & Pharm.* 6:147, junio de 1953.
11. KOZINN, P. J., MINSKY, A. y SOLOMONS, E.: Oxytetracycline ophthalmic solution in the prophylaxis of ophthalmia neonatorum. *Er: Antibiotics Annual 1955-1956*, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 307.
12. ARSLAN, M. y DE VIDO, G.: Risultati dell'impiego della Terramicina in otorinolaringologia, *Athens, Roma* 18:1, enero de 1952.
13. MAWSON, S., GRAY, J. D. y HEWLETT, A. B.: Terramycin in the treatment of acute otitis media in children, *Brit. M. J.* 1:817, 11 de abril de 1953.
14. RUTTER, P. E. H. y BALLANTYNE, J. C.: Local use of antibiotics in chronic suppurative of the middle ear and mastoid, *Lancet* 2:314, 16 de agosto de 1952.
15. MAGAURAN, W. H. B.: Local application of antibiotics to the middle ear, *Lancet* 2:589, 20 de setiembre de 1952.
16. HELMENDINGER, E. y LAFON, J. C.: Traitement des otorrhées infectieuses par la

Terramycine et la Chloromycétine locale, Rev. de laryng. 73:112, marzo-abril de 1952.

17. HECK, W. E. y McNAUGHT, R. C.: Periauricular Bacteroides infection, probably arising in the parotid, J. A. M. A. 149:662, 14 de junio de 1952.
18. MENGER, H. C.: Intramuscular oxytetracycline in acute otorhinolaryngologic infections, Antib. Med. 1:476, agosto de 1955.
19. OSSERMAN, H. A.: Terramycin in dentistry, New York State Dent. J. 18:509, diciembre de 1952.
20. POLLOCK, S. L. y ARCHER, W. H.: Clinical experience with Terramycin in dentistry, Pennsylvania Dent. J. 20:10, marzo de 1953.
21. RIDDLE, A. C., JR.: The clinical evaluation of oxytetracycline in oral pathology and oral surgery. En: Antibiotics Annual 1954-1955, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 924.
22. JAFFE, F. B. y REDISH, C.: Terramycin in oral infections, Oral Surg. 7:350, abril de 1954.
23. SHPUNTOFF, H. y SHPUNTOFF, W.: Prolonged activity of topically administered oxytetracycline (Terramycin) in Vincent's infection: a preliminary report, J. Am. Dent. A. 48:169, febrero de 1954.
24. MORIN, G. E. y NATHANSON, I. G.: Use of oxytetracycline hydrochloride (Terramycin) in oral infections: a preliminary report, J. Oral Surg. 11:307, octubre de 1953.
25. JARAMILLO, E. B.: La Terramicina en el tratamiento de la piorrea alveolar y en diversa afecciones de la boca, An. españ. odontostomatol, 11:15, enero de 1952.

Capítulo XV Terapia Asociada de Adrenocorticoides con Oxitetraciclina

1. ROBINSON, H. M. y ROBINSON, R. C. V.: Treatment of dermatoses with local application of hydrocortisone acetate, J. A. M. A. 155:1213, 31 de julio de 1954.
2. SHAPIRO, S. I.: Oxytetracycline-hydrocortisone ointment in dermatological therapy, Arizona Med. 12:406, setiembre de 1955.
3. ROBINSON, H. M., JR., ROBINSON, R. C. V. y STRAHAN, J. F.: Topical steroid-antibiotic therapy of dermatoses. En: Antibiotics Annual 1954-1955, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 62.
4. LEEDER, E. E.: Dermatoses, topical Terramycin-hydrocortisone therapy, M. Times, New York 83:1259, diciembre de 1955.
5. ROBINSON, H. M., JR., ROBINSON, R. C. V. y STRAHAN, J. F.: Antibiotic-steroid combinations for topical use. En: Antibiotics Annual 1955-1956, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pág. 302.
6. STRITZLER, C. y FRANK, L.: Topical hydrocortisone-oxytetracycline therapy, A. M. A. Arch. Dermat. & Syph. 71:736, junio de 1955.
7. DICKINSON, R. H.: Ophthalmic use of Terramycin and hydrocortisone, Am. J. Ophth. 39:839, junio de 1955.
8. WOLFF, J. E.: Ophthalmic cases treated with Terramycin-hydrocortisone ointment, South African M. J. 29:281, 19 de marzo de 1955.
9. HERSCHFUS, L.: A new approach to the treatment of common and refractory gingivitis, Oral Surg. 8:814, agosto de 1955.
10. KINSELL, L. W.: The use of corticoids in conjunction with antibiotics in infection of more than usual severity. En: Antibiotics Annual 1954-1955, Nueva York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, pág. 51.
11. MAX, H. E.: Use of ACTH in a case of Friedländer's pneumonia, Ohio State M. J. 49:501, junio de 1953.
12. RIDDELL, D. H. y MULLINS, D. M.: Appendicitis in the newborn infant, Surgery 25:270, febrero de 1954.

Capítulo XVI Resistencia y Reacciones a la Oxitetraciclina

1. PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E.: Terramycin and Aureomycin in surgical infections. Informe sobre 200 casos, J. A. M. A. 149:35, 3 de mayo de 1952.
2. HERRELL, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, W. E.: Some bacteriologic pharmacologic, and clinical observations on Terramycin, Ann. New York Acad. Sc. 53:448, 15 de setiembre de 1950.
3. MILLER, F. L. y WALKER, R.: The clinical toxicity of Terramycin, New England J. Med. 249:479, 17 de setiembre de 1953.

INDICE

- Acné, tratamiento con oxitetraciclina, 42
- Adrenocorticoides—Véase también Hidrocortisona
- asociaciones con oxitetraciclina, 44, 119-124
- administración general, 121-124
- administración tópica, 119-121
- Ambiasis, tratamiento con oxitetraciclina, 88-91
- Antibióticos
- asociaciones de, 24-25, 33-35
- historia, 14-15
- modo de acción, 21-23
- resistencia a los, 23-24
- tratamiento del resfriado común, 80
- Antrax, tratamiento con oxitetraciclina, 45
- Artritis
- aguda supurada:
- tratamiento con oxitetraciclina, 108
- Asma
- infecciones:
- tratamiento con oxitetraciclina, 78
- Bacilar, disentería—Véase Disentería bacilar
- Bacteriemia, tratamiento con oxitetraciclina, 81-84
- Barba, sicosis de la; tratamiento con oxitetraciclina, 39
- Bejel, tratamiento con oxitetraciclina, 51
- Biliar, tracto—Véase Vías biliares
- Bilis, excreción de la oxitetraciclina por la, 97-98
- Blandos, tejidos—Véase Tejidos blandos
- Boca, infecciones de la,
- profilaxis y tratamiento con oxitetraciclina, 118
- tratamiento asociado con oxitetraciclina e hidrocortisona, 121
- Botonosa, fiebre—Véase Fiebre botonosa
- Broncopulmonares, infecciones crónicas:
- tratamiento con oxitetraciclina, 76-78
- Brucelosis, tratamiento con oxitetraciclina, 45-47
- Cefalorraquídeo, líquido—Véase Líquido cefalorraquídeo
- Celulitis, tratamiento con oxitetraciclina, 63
- Cirugía—Véase también Heridas
- infecciones quirúrgicas:
- uso profiláctico de la oxitetraciclina, 59-61
- uso terapéutico de la oxitetraciclina, 61-66
- Colecistitis—Véase Vías biliares
- Conjuntivitis, tratamiento con oxitetraciclina, 114-115
- Corazón
- infecciones:
- tratamiento con oxitetraciclina, 84-86, 87
- Chancro blando, tratamiento con oxitetraciclina, 107
- Dentales
- infecciones:—Véase también Boca, infecciones de la
- profilaxis y tratamiento con oxitetraciclina, 63-64
- tratamiento asociado con oxitetraciclina e hidrocortisona, 121
- Dermatosis
- impetiginizada:
- tratamiento con oxitetraciclina, 40
- Diabéticos
- infecciones en los:
- tratamiento con oxitetraciclina, 112-113
- Diarrea
- como reacción a la oxitetraciclina, 126-127
- infecciosa:
- tratamiento con oxitetraciclina, 93-94
- Difteria, tratamiento con oxitetraciclina, 47
- Digestivo, aparato
- infecciones:
- tratamiento con oxitetraciclina, 88-100
- Disentería
- ambiana—Véase Ambiasis
- bacilar, tratamiento con oxitetraciclina, 91-93
- Encefalitis, tratamiento con oxitetraciclina, 70
- Endocarditis
- bacteriana subaguda:
- tratamiento con oxitetraciclina, 84-86
- Enterobiasis, tratamiento con oxitetraciclina, 95-97
- Eritema polimorfo, tratamiento con oxitetraciclina, 41
- Escarlatina, tratamiento con oxitetraciclina, 48-49
- Estreptomina, asociada con oxitetraciclina para la tuberculosis, 78

- Fiebre:**
 botonosa, tratamiento con oxitetraciclina, 52
 moteada de las Montañas Rocosas, tratamiento con oxitetraciclina, 53-54
 por mordedura de rata, tratamiento con oxitetraciclina, 47-48
 por rasguño de gato, tratamiento con oxitetraciclina, 55-56
 Q (Queensland), tratamiento con oxitetraciclina, 52-53
 recurrente, tratamiento con oxitetraciclina, 52
 reumática, profilaxis con oxitetraciclina, 48, 87
 tífica — Véase tífus
- Foliculitis,** tratamiento con oxitetraciclina, 39
- Frambesia (Pian),** tratamiento con oxitetraciclina, 50-51
- Gastroenteritis,** tratamiento con oxitetraciclina, 94
- Genitourinario, aparato infecciones:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 101-106
- Ginecológicas, infecciones**
 tratamiento con oxitetraciclina, 105-106
- Gonorrea,** tratamiento con oxitetraciclina, 106
- Granuloma inguinal,** tratamiento con oxitetraciclina, 107
- Heces, excreción de la oxitetraciclina por las,** 29
- Heridas,** tratamiento con oxitetraciclina, 59-61, 64
- Herpes zóster,** tratamiento con oxitetraciclina, 56-57
- Hidrocortisona, en asociación con oxitetraciclina para administración tópic,** 44, 119-121
- Hígado**
 concentración de la oxitetraciclina en el, 29
infecciones:
 tratamiento con oxitetraciclina, 97-98
- Huesos — Véase Infecciones óseas**
- Impétigo,** tratamiento con oxitetraciclina, 40
- Infecciones bacterianas:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 45-49
espiroquetósicas: — Véase también Sífilis
 tratamiento con oxitetraciclina, 49-52
- graves:**
 tratamiento asociado con oxitetraciclina y adrenocorticoides, 121-124
- óseas:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 108-111
- rickettsiósicas:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 52-55
- virales:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 55-58
- Intestino**
cirugía del:
 uso profiláctico de la oxitetraciclina, 59-61
- Leptospirosis,** tratamiento con oxitetraciclina, 51-52
- Linfogranuloma — Véase granuloma inguinal**
- Linfogranuloma venéreo,** tratamiento con oxitetraciclina, 58, 107
- Líquido cefalorraquídeo, concentraciones de la oxitetraciclina en el,** 27-28
- Malaria — Véase Paludismo, 87**
- Mastitis,** tratamiento con oxitetraciclina, 63, 113
- Meningitis,** tratamiento con oxitetraciclina, 67-70
- Microorganismos:**
 en pruebas biológicas con oxitetraciclina, 29-30
 resistencia a los antibióticos, 23-24
 resistencia a la oxitetraciclina, 125-126
 sensibilidad a la oxitetraciclina, 18-21, 99
- Molusco contagioso,** tratamiento con oxitetraciclina, 42-43
- Mordedura de rata — Véase Fiebre por mordedura de rata**
- Moteada de las Montañas Rocosas — Véase Fiebre moteada de las Montañas Rocosas**
- Náuseas, reacción a la oxitetraciclina,** 126-27
- Nervioso, sistema infecciones:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 67-71
- Neumonía bacteriana:**
 tratamiento con oxitetraciclina, 73-74
por bacilos de Friedländer:
 tratamiento asociado con oxitetraciclina y ACTH, 122-123
primaria atípica:
 tratamiento con oxitetraciclina, 75
- Neurosífilis,** tratamiento con oxitetraciclina, 70-71

- Odontológicas, infecciones — Véase también Boca, infecciones de la**
- Oftalmía neonatorum, profilaxis con oxitetraciclina,** 115-116
- Ojos**
infecciones:
 tratamiento asociado con oxitetraciclina e hidrocortisona, 120-121
 tratamiento con oxitetraciclina, 114-116
- Orina, excreción de la oxitetraciclina por la,** 28
- Osteomielitis,** tratamiento con oxitetraciclina, 108-111
- Otitis media,** tratamiento con oxitetraciclina, 116, 117
- Oxitetraciclina**
 absorción de la, 26, 28-29
 después de la administración intramuscular, 27-28
 después de la administración intravenosa, 27
 después de la administración oral, 26-27
actividad antimicrobiana — Véase Microorganismos
 acción bactericida, 18, 22-23
 acción bacteriostática, 18, 22-23
 administración intramuscular, 37
 posología, 37
 administración intravenosa, 36
 posología, 37
 administración por vía oral, 36
 posología, 36
 administración tópica, 38
asociaciones con:
 adrenocorticoides, 119-121
 estreptomycin, 78
 hidrocortisona, 44, 119-121
 polimixina, 44
 concentración en el hígado, 29
 concentración en el líquido cefalorraquídeo, 27-28
 concentración en la sangre, 26, 27, 28
 estructura y propiedades químicas, 15
excreción:
 por la bilis, 97-98
 por las heces, 29
 por la orina, 28
 historia, 14
 métodos de prueba, 29
 modo de acción, 21
 propiedades físicas, 15
 reacción a la, 126-127
 resistencia a la, 125-127
 sensibilidad a la, 19-20, 99
uso profiláctico:
 en cirugía, 59-61
 en cirugía del tracto urinario, 102
 en el shock, 87
 en la fiebre reumática, 48, 87
- en la oftalmía neonatorum, 115-116
 uso terapéutico: — Véase también bajo el nombre de las enfermedades específicas
 en infecciones del aparato digestivo, 88-100
 en infecciones del aparato genitourinario, 101-107
 en infecciones del aparato respiratorio, 72-80
 en infecciones del corazón y de la sangre, 81-87
 en infecciones de la piel, 39-44
 en infecciones del sistema nervioso, 67-71
 en infecciones del sistema óseo y de los tejidos blandos, 108-113
 en infecciones generales, 45-58
 en infecciones quirúrgicas, 59-66
 en infecciones venéreas, 106-107
- toxicidad:**
 en animales de laboratorio, 30-31
 en el hombre, 31-32, 35-36
- Oxiuriasis — Véase Enterobiasis**
- Paludismo,** tratamiento con oxitetraciclina, 87
- Paroniquia,** tratamiento con oxitetraciclina, 41
- Penicilina, historia,** 13
- Pénfigo,** tratamiento con oxitetraciclina, 44
- Pericarditis,** tratamiento con oxitetraciclina, 86
- Peritonitis,** tratamiento con oxitetraciclina, 64-65, 98-100
- Peste bubónica,** tratamiento con oxitetraciclina, 47
- Pian (Frambesia),** tratamiento con oxitetraciclina, 50-51
- Piel**
infecciones:
 tratamiento asociado con oxitetraciclina e hidrocortisona, 119-120
 tratamiento con oxitetraciclina, 39-44
 Pinta, tratamiento con oxitetraciclina, 51
 Polimixina, asociada con oxitetraciclina, 44
 Psitacosis, tratamiento con oxitetraciclina, 57-58
 Psoriasis, tratamiento con oxitetraciclina, 43
 Quemaduras, tratamiento con oxitetraciclina, 112
 Queratitis, tratamiento con oxitetraciclina, 115
 Rasguño de gato — Véase Fiebre por rasguño o arañazo de gato
 Recurrente, fiebre — Véase Fiebre recurrente

- Resfriado común, tratamiento con anti-
bióticos, 80
- Respiratorio, aparato
infecciones:
tratamiento con oxitetraciclina, 72-
80
- Reumática, fiebre —*Véase Fiebre reu-
mática*, 72-80
- Rickettsiosis pustulosa o erupción por
rickettsias, tratamiento con oxi-
tetraciclina, 53
- Sangre, concentración de la oxitetraci-
clina en la, 26, 27, 28
infecciones:
tratamiento con oxitetraciclina, 81-
84
- Septicemia —*Véase Bacteriemia*
- Shigelosis —*Véase Disenteria bacilar*
- Shock, profilaxis con oxitetraciclina, 87
- Sicosis de la barba, tratamiento con oxi-
tetraciclina, 39
- Sífilis, tratamiento con oxitetraciclina,
49-50, 106
- Sinusitis, tratamiento con oxitetraciclina,
116
- Sistema óseo —*Véase Infecciones óseas*
- Stevens-Johnson, síndrome de; trata-
miento con oxitetraciclina, 43
- Streptomyces rimosus*, aislamiento de la
oxitetraciclina del, 15
- Tejidos blandos
infecciones:
tratamiento con oxitetraciclina, 111-
113
- Terramicina —*Véase Oxitetraciclina*
- Tifus, fiebres tíficas; tratamiento con oxi-
tetraciclina, 54-55
tifus epidémico, 54
tifus murino, 54-55
tifus tsutsugamushi (tifus "scrub"), 55
- Tos ferina, tratamiento con oxitetraci-
clina, 75-76
- Tracoma, tratamiento con oxitetraciclina,
115
- Tuberculosis
pulmonar:
tratamiento con oxitetraciclina, 78
- Tularemia, tratamiento con oxitetraci-
clina, 49
- Uretritis
no específica:
tratamiento con oxitetraciclina, 104-
105
- Urinario, tracto
infecciones:
tratamiento con oxitetraciclina, 101-
105
cirugía del:
uso profiláctico de la oxitetraciclina,
102
- Venéreas, enfermedades; tratamiento con
oxitetraciclina, 106-107
- Verrugas, tratamiento con oxitetraciclina,
43-44
- Vías biliares
infecciones:
tratamiento con oxitetraciclina, 97-
98

