

ANTIBIOTICOS

- *Dres. Omar Benítez y Luis Soto.*
Profesores de Clínica Médica de la Universidad del Zulia.
- *Br. Jesús Amado.*
(Estudiante invitado, Sexto año de Medicina).

I - Origen. Modo de acción. Resistencia bacteriana. — II - Inconvenientes de la terapéutica antibiótica. Precauciones. — III - Antibióticos recientes.

I. — Los antibióticos son agentes anti-infecciosos de aplicación diaria en Medicina. Generalmente utilizados como elemento terapéutico, sólo deberán usarse como profilácticos ocasionalmente; como en el caso de la fiebre reumática.

El origen de los antibióticos es de orden biológico: hongos y bacterias. Los de origen micótico provienen casi todos del género estreptomices. La tirotricina y bacitracina derivan de bacterias. Modernamente se han sintetizado algunos antibióticos. Fundamentalmente actúan limitando el crecimiento de los gérmenes patógenos (bacteriostáticos) o destruyéndolos (bactericidas). Algunos tienen las dos propiedades; mientras que para otros no está bien determinada su manera de actuar.

La efectividad del antibiótico se comprueba "in vitro" por su acción sobre cultivos de gérmenes (antibióticograma), e "in vivo", estudiando el efecto terapéutico en los pacientes. En forma general, cuando un germen es sensible in vitro, lo es también in vivo; sin embargo, con relativa frecuencia es diferente el comportamiento in vitro e in vivo.

Es conveniente tener presente el desarrollo de resistencia por los gérmenes patógenos. Esta resistencia se establece por dos mecanismos: mutación o elaboración de enzimas destructivas (la penicilinas que elabora el estafilococo). Influye en el establecimiento de resistencia, la dosis inadecuada y el tratamiento de larga duración. Se recomienda seguir tres pautas: identificación del germen, prueba de la sensibilidad a un antibiótico (antibióticograma), y utilización del antibiótico a dosis adecuadas. En líneas generales debe preferirse el uso de un sólo antibiótico. En casos muy graves de primera intención y cuando se ha comprobado sensibilidad

del germen a dos o más antibióticos, está justificado el uso de combinaciones de los mismos. Debe recordarse que esta práctica trae la posibilidad de resistencia cruzada. Inicialmente, como guía para las combinaciones terapéuticas, se habían dividido los antibióticos en dos grupos. El uno (penicilina, estreptomina, bacitracina, neomicina), formado por agentes terapéuticos de efecto aditivo y a veces sinérgico, usados juntos. El grupo dos (tetraciclinas, sulfas), constituido por antibióticos sinérgicos y aditivos entre sí. Actualmente, se sabe que no hay ninguna regla para las combinaciones. Solamente existen algunas combinaciones, que con bastante frecuencia son sinérgicas: estreptomina y tetraciclina en brucelosis; penicilina y estreptomina; novobiocina y tetraciclina contra estafilococcias.

II. — Los antibióticos representan un medio terapéutico tan importante, que es imprescindible un perfecto conocimiento de sus efectos tóxicos.

Nos ha parecido importante hacer una división en:

- 1) Efectos tóxicos específicos.
- 2) Fenómenos alérgicos o inmunológicos.
- 3) Intolerancia gastro-intestinal.
- 4) Flora de superinfección.

1) En el primer grupo cabe destacar la acción ejercida por la estreptomina sobre el VIII par craneal.

La dihidro-estreptomina lesiona preferentemente el nervio coclear en forma de alteraciones que a veces son progresivas y conducen a una sordera; mientras que la estreptomina base, ataca la rama vestibular, manifestándose este trastorno en forma de vértigo, nistagmus, ataxia, alteraciones del equilibrio, etc.

Para evitar tales acciones neurotóxicas, la solución ha sido, no abusar del uso prolongado y la elaboración de preparados combinados de ambas estreptominas, reduciéndose así la toxicidad. La adición de ácido pantoténico a la estreptomina aumenta su tolerancia. Se ha descrito una encefalitis tóxica, alteraciones renales, como: albuminuria, cilindruria, microhematuria.

La cloromicetina posee efecto tóxico sobre el sistema hematopoyético y puede provocar cuadros como: anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura trombopénica, o la panmielopatía global. Son fenómenos bastante raros.

Un antibiótico de intensa acción tóxica es la Bacitracina. Su indicación se reduce a la aplicación local y a veces, la vía oral, cuando se hace una esterilización preoperatoria del tracto intestinal. Por vía parenteral produce lesiones renales en el 75% de los casos tratados.

La Polimixina da efectos tóxicos netos sobre el riñón, como: albuminuria, cilindruria y aumento de la retención ureica. Puede provocar alte-

raciones nerviosas centrales (cefalea, vértigos, parestesias, hipoestesis en boca y cara, ataxia), todo lo cual cede con la supresión del antibiótico; pero por vía intrarraquídea las lesiones pueden ser permanentes.

Con la Neomicina se puede observar: albuminuria, cilindruria y cuando el antibiótico ha sido usado mucho tiempo puede ocasionar nefropatías graves. Sobre el S. N. C. tiene acción parecida a la estreptomycin; por lo cual, debe evitarse la combinación de estos dos antibióticos.

Entre los de reciente aparición, tenemos la Ristocetina, con acción mielotóxica (referencia de un caso de anemia aplásica). La Kanamicina tiene acción tóxica igual a la estreptomycin.

2) En el segundo grupo hemos colocado los fenómenos alérgicos o inmunológicos. Todos los antibióticos son capaces de provocar reacciones alérgicas, pero la penicilina con mayor frecuencia. Entre las reacciones alérgicas podemos nombrar: fiebre, exantema, vasculitis alérgicas, púrpuras, inflamaciones de las mucosas, dermatitis exfoliatriz, parestesias en boca y cara; y lo de mayor gravedad: shock anafiláctico.

Se han preparado penicilinas con anti-histamínicos; hemos visto un caso de shock anafiláctico con este tipo de preparados. En reacciones alérgicas importantes lo mejor es, suspender el tratamiento y cambiarlo por otro antibiótico. Se tomarán otras medidas: anti-histamínicos, esteroides, etc.

En el shock anafiláctico se usa adrenalina: 1 cc. s.c. al 1 x 1.000. Así hemos tratado cuatro casos con buenos resultados. Algunos recomiendan esteroides (100 mgr. hidrocortisona I.V.). Vimos un caso tratado así, al cual hubo que prescribirle norepinefrina por hipotensión sostenida. Un nuevo medio de combatir las reacciones es el fermento antagonista Penicilinas (Neutrapen). Una inyección intravenosa de 100.000 unidades destruye toda la penicilina en pocos minutos. Este preparado existe entre nosotros.

La estreptomycin puede ser responsable de fenómenos alérgicos y en ocasiones inmediatamente después de la inyección, como: vértigo, parestesias, cefalea, ataxia, dificultad en la acomodación.

Las tetraciclinas dan reacciones alérgicas en raras ocasiones, como: inflamación de mucosas, prurito anal o vulvar, fiebre; sobre todo con la Aureomicina. Son raras las reacciones alérgicas con Cloromicetina (glositis, edema vulvar). El mayor responsable de reacciones alérgicas es la penicilina y la causa de mayor número de fatalidades.

3) En el grupo de intolerancia digestiva, son las tetraciclinas las que dan estas manifestaciones, como: náuseas, vómitos, diarrea, opresión epigástrica, eructos amargos. También se ven con Cloramfenicol, Eritromicina y Novobiocina. La intolerancia gastrointestinal a veces obliga a suspender la terapéutica. Con la supresión, estos efectos cesan.

4) El cuarto grupo incluye la aparición de especies bacterianas y hongos no susceptibles. Esta complicación es importante por su gravedad

Las tetraciclinas aniquilan la flora intestinal rompiendo el equilibrio entre las diferentes cepas que allí existen. Como consecuencia, la flora normal puede ser sustituida por proteus, piocianico, monilias, o por estafilococos resistentes con cuadros graves tipo coleriforme. Este inconveniente es frecuente con cloromicetina. Con el uso prolongado de cualquier antibiótico pueden aparecer gérmenes no susceptibles que dan cuadros muy graves.

Debemos comentar el abuso de los antibióticos en forma local, tan usados en afecciones de la garganta. En aplicaciones locales sólo son efectivos cuando los gérmenes son superficiales, lo cual no sucede en las amigdalitis estreptocócicas. La medicación no cura la afección, pero sí cambia la flora normal de la faringe, apareciendo moniliasis del paladar blando y la faringe, a veces fatales.

PRECAUCIONES: No abusar del uso de los antibióticos. Los virus no son susceptibles a ellos y por lo tanto no se deben usar en afecciones como: gripe, hepatitis viral, eruptivas, etc.

Otro problema es lo referente a su uso profiláctico. En el Hospital John Hopkins ingresaron 72 pacientes inconscientes, de los cuales 32 fueron tratados con penicilina, estreptomycinina o tetraciclinas y 10 con Sulfisoxazol o Nitrofurantoina. Los restantes 30 no recibieron tratamiento.

Del grupo que recibió antibióticos, 45% tuvieron complicaciones pulmonares, en contraste con sólo 15% del grupo control. Siete tuvieron infecciones cutáneas con estafilococo aureus y dos murieron de bacteriemia por gérmenes Gram negativos.

Se discute el uso de antibióticos en el post-operatorio.

Sin embargo, no solamente somos los médicos los que abusamos de los antibióticos, sino el público en general al automedicamentarse.

Otra precaución, es el preguntar al paciente si ha presentado algún trastorno anterior al inyectarse penicilina, pues en los estados de shock que hemos visto, siempre han referido como antecedente, trastornos al inyectarse el antibiótico.

Al usarse Cloromicetina por largo tiempo, deben efectuarse exámenes hematológicos.

El uso de antibióticos en forma prolongada, puede dar origen a cepas resistentes siendo necesario vigilar al paciente, puesto que estas complicaciones son graves y hay que descubrirlas a tiempo y poderlas tratar.

TOXICIDAD DE LOS ULTIMOS ANTIBIOTICOS

Colimicina: Toxicidad prácticamente nula.

Kanamicina:

- 1) Sordera.
- 2) Cilindros granulosos sin albuminuria significativa (Hematuria, retención aguda, piuria. Son rarísimos).

Las tetraciclinas aniquilan la flora intestinal rompiendo el equilibrio entre las diferentes cepas que allí existen. Como consecuencia, la flora normal puede ser sustituida por proteus, piociánico, monilias, o por estafilococos resistentes con cuadros graves tipo coleriforme. Este inconveniente es frecuente con cloromicetina. Con el uso prolongado de cualquier antibiótico pueden aparecer gérmenes no susceptibles que dan cuadros muy graves.

Debemos comentar el abuso de los antibióticos en forma local, tan usados en afecciones de la garganta. En aplicaciones locales sólo son efectivos cuando los gérmenes son superficiales, lo cual no sucede en las amigdalitis estreptocócicas. La medicación no cura la afección, pero sí cambia la flora normal de la faringe, apareciendo moniliasis del paladar blando y la faringe, a veces fatales.

PRECAUCIONES: No abusar del uso de los antibióticos. Los virus no son susceptibles a ellos y por lo tanto no se deben usar en afecciones como: gripe, hepatitis viral, eruptivas, etc.

Otro problema es lo referente a su uso profiláctico. En el Hospital John Hopkins ingresaron 72 pacientes inconscientes, de los cuales 32 fueron tratados con penicilina, estreptomina o tetraciclinas y 10 con Sulfisoxazol o Nitrofurantoina. Los restantes 30 no recibieron tratamiento.

Del grupo que recibió antibióticos, 45% tuvieron complicaciones pulmonares, en contraste con sólo 15% del grupo control. Siete tuvieron infecciones cutáneas con estafilococo aureus y dos murieron de bacteriemia por gérmenes Gram negativos.

Se discute el uso de antibióticos en el post-operatorio.

Sin embargo, no solamente somos los médicos los que abusamos de los antibióticos, sino el público en general al automedicamentarse.

Otra precaución, es el preguntar al paciente si ha presentado algún trastorno anterior al inyectarse penicilina, pues en los estados de shock que hemos visto, siempre han referido como antecedente, trastornos al inyectarse el antibiótico.

Al usarse Cloromicetina por largo tiempo, deben efectuarse exámenes hematológicos.

El uso de antibióticos en forma prolongada, puede dar origen a cepas resistentes siendo necesario vigilar al paciente, puesto que estas complicaciones son graves y hay que descubrirlas a tiempo y poderlas tratar.

TOXICIDAD DE LOS ULTIMOS ANTIBIOTICOS

Colimicina: Toxicidad prácticamente nula.

Kanamicina:

- 1) Sordera.
- 2) Cilindros granulosos sin albuminuria significativa (Hematuria, retención aguda, piuria. Son rarísimos).

Spontin-Ristocetina:

- 1) Irritación en el sitio de inyección: flebitis.
- 2) Erupciones cutáneas.
- 3) Neutropenias. Púrpuras trombocitopénicas.

Vancomicina:

- 1) Escalofríos.
- 2) Flebitis.
- 3) Dermatitis.
- 4) Sordera.

Cicloserina: Neurotóxico. Convulsiones.

III. — En los últimos cuatro años, han aparecido nuevos antibióticos útiles en algunas enfermedades de terapéutica difícil, acerca de los cuales nos referiremos brevemente.

Colimicina. — Soluble en agua, no requiere refrigeración y no tiene plazo de vencimiento. Es un agente bacteriológico activo y bactericida, contra gérmenes Gram negativos. Los más sensibles son los géneros shigela, escherichia y salmonela. Tiene poco poder de actividad contra estafilococo, estreptococo y proteus. Por vía intramuscular se obtienen niveles máximos de concentración sanguínea de media a una hora después de inyectada. Niveles que se mantienen por seis horas o más. Eliminación urinaria lenta. Se elimina totalmente a las catorce horas. Está indicado en infecciones del aparato digestivo, del aparato urinario. (Rovecky y Fabro han obtenido excelentes resultados en infecciones urinarias por colibacilo, a veces asociado a otros gérmenes), y en la tosferina. Su toxicidad es prácticamente nula y no se observan superinfecciones por candida albicans. Se presenta en comprimidos de 250.000, 500.000 y 1.500.000 unidades y frasco ampolla de 500.000 y 1.000.000 de unidades. Dosis intramuscular: 50.000, 100.000 unidades por kg. de peso; inyecciones cada 6, 8 o 12 horas. Por vía intraperitoneal e intrapleural, 500.000 a 1.000.000 de unidades disueltas en 20 a 50 cc. de solución salina isotónica. Dosis oral, adultos 100.000 unidades por kg. de peso por día. Dosis oral, niños 100.000, 150.000 unidades por kg. de peso por día repartidos en 4 tomas diarias.

Vancomicina. — Derivada del streptomyces orientalis. Introducida en 1958. Elimina la flora Gram positiva del tracto gastrointestinal. No tiene acción sobre la flora Gram negativa. Esencialmente bactericida para los estreptococos, estafilococos y neumococos. No parece ocasionar resistencia cruzada. Vía intravenosa exclusiva. Acumulación de la droga cuando hay insuficiencia renal. Debe dosificarse periódicamente la úrea en pacientes que reciban más de dos gramos diarios. Su uso está restringido casi con exclusividad a las infecciones estafilocócicas graves resistentes a otros antibióticos. Droga de elección en la enterocolitis necrotizante-estafilocócica. Sus efectos tóxicos se manifiestan por escalofríos, flebitis en el sitio de la inyección, dermatitis y sordera. Se presenta

en frascos de 10 cc. que contienen 500 miligramos. Se diluyen en 150 a 200 cc. de suero salino isotónico o solución con dextrosa al 5%. Dosis media: 2 gramos al día en los adultos. Ha sido usada con éxito en la endocarditis por enterococo y estafilococo dorado (Geraci, Clínica Mayo).

Ristocetina. — Bactericida contra estafilococo, estreptococo, neumococo y enterococo. Uso endovenoso. Está indicada en infecciones graves por estafilococo y neumococo y en la endocarditis bacteriana por enterococo. Su toxicidad se manifiesta por irritación en el sitio de la inyección (a veces flebitis) y hematopatías del tipo de la púrpura trombocitopénica, neutropenia, y agránulocitosis. Puede dar erupciones cutáneas. Se presenta en forma de polvo en frascos de 500 miligramos, que se disuelven en 100 a 150 cc. de solución iso o hipotónica salina, o de glucosa al 5%. Cuando se inyecte por la vena (cosa que debe evitarse en lo posible), debe hacerse en un lapso de 5 minutos como mínimo. La concentración nunca deberá exceder de un gramo por 40 cc. de solución. Lo ideal es administrarla gota a gota, cuando se use la vía intravenosa. La dosis es de dos a cuatro gramos diarios, fraccionados. Su uso debe limitarse a las indicaciones precisas.

Kanamicina. — Bactericida contra gérmenes Gram negativos y Gram positivos. Sumamente activo contra estafilococo dorado, colibacilo, aerobácter, aerógenes, *Klebsiella Pneumoniae*, gonococo, Bacilo anthracis, salmonelas y shigelas. Bastante activo contra algunas cepas de proteus, enumococo y bacilo de Koch. Buena absorción por vía intramuscular. Niveles máximos a la hora. Mala absorción por vía gastrointestinal. Eliminación urinaria. Mantiene concentración efectiva hasta las doce horas. Entre sus efectos tóxicos se han descrito: cilindros granulosos en orina, sordera por lesión del VIII par craneano. La hematuria es excepcional. Estos efectos se observan con dosis de más de dos gramos diarios o más de cuarenta gramos como dosis total. Está indicada en estafilococcias graves, salmonelosis, shigelosis, septicemias colibacilares graves, neumonías a bacilo Friedlander. Se administra por vía oral para esterilización preoperatoria del tracto digestivo; prefiriendo siempre en otros casos la vía intramuscular. No se debe usar en infecciones o pseudomonas. En la tuberculosis es inferior a la triple cura. Se presenta en cápsulas de medio gramo y en ampollas de 2 c.c. (medio gramo) y de 3 c.c. (un gramo). En estafilococcias graves e infecciones urinarias, se usa en dosis de 0.015 gr. por kilo de peso, repartido en dos dosis al día. En casos necesarios, puede duplicarse esta dosis. La Kanamicina es un antibiótico de amplio espectro, de utilidad contra estafilococcias y colibacilosis fulminantes, resistentes a los antibióticos.

Cicloserina. — Sustituye el PAS con alguna ventaja en la triple cura de tuberculosis. Se ensaya en lepra. Es neurotóxico (tics, convulsiones, movimientos involuntarios). A dosis de medio gramo diario, se aminoran los efectos secundarios.

Amphotericin B. — Es la droga más útil contra la mayoría de las micosis profundas más graves, como la criptocosis, coccidiomicosis, moniliasis diseminada, histoplasmosis, blastomicosis norte y suramericana. Droga tóxica que debe administrarse bajo control hospitalario, vigilando la suficiencia renal y las reacciones de intolerancia, como cefalea, náuseas, vómito. Puede haber flebitis en el sitio de inyección. Debe hacerse estudio hematológico y de función hepática. Vía endovenosa, gota a gota. Se presenta en frascos de 15 cc. con 50 mgrs. de Amphotericin B. El polvo estéril se reconstituye con soluciones de dextrosa al 5% (10 cc. de solución), hasta obtener una concentración de 5 mgr. por cada cc. y luego agitar, se sigue diluyendo en la misma solución hasta obtener una cantidad de 0,1 mg. por cada cc. No se debe usar solución salina porque precipita al antibiótico. Dosis inicial: 0,25 mg. por kg. de peso y por día. Subir gradualmente a 1 mg. por kg. de peso y por día sin sobrepasar 1,5 mg. por kg. peso diario.

Griseofulvin. — Activo por vía oral contra las micosis superficiales comunes causadas por tricophytones. Efectivo; poco tóxico. Dosis: 1 tableta cuatro veces al día.

INTERVENCIONES

P — *Dr. J. R. Amado:* Dr. Benítez, usted mencionó que no se deben usar los antibióticos en forma preventiva. Quiero hacer énfasis al respecto. Nuestra experiencia nos dice que es un grave error usar antibióticos preventivamente, porque generalmente no se han hecho previamente pruebas de sensibilización (Antibiótico-grama) y porque si el paciente se complica, los gérmenes pueden haberse hecho resistentes.

R — *Dr. Benítez:* No hice suficiente énfasis por la cortedad del tiempo disponible; sin embargo sólo justifiqué el uso preventivo de penicilina en fiebre reumática. En cambio descarté su uso en infecciones de tipo general ni siquiera determinadas. No podemos prevenir una neumonía en un paciente quirúrgico porque sabemos que la pueden producir cocos, bacilos, virus.

P — *Dr. Amado:* Dr. Benítez, referente al uso de antibióticos combinados a las sulfas, ¿cuál es su experiencia? ¿Qué resultados ha obtenido? ¿Ha tenido algún problema?

R — *Dr. Benítez:* Es una experiencia bien fundada y admitida el uso de tetraciclinas con sulfas. Frecuentemente es una combinación aditiva y sinérgica.

P — *Dr. Amado:* Dr. Benítez, ¿cuál es su experiencia usando antibióticos combinados con vacunas?

R — *Dr. Benítez:* No tengo experiencia al respecto porque generalmente no las uso.

- P — *Dr. Amado:* Dr. Soto, ¿influye la procaína en las reacciones alérgicas aparecidas con el uso de la penicilina?
- R — *Dr. Soto:* Siempre se ha dicho que las reacciones alérgicas de la penicilina son debidas a la procaína. Pero un paciente del Servicio de Traumatología del Hospital Central presentó una dermatitis exfoliativa con el uso de la penicilina procaínica. El paciente curó y cuando de nuevo necesitó el uso de antibióticos se le inyectó penicilina sódica, excenta de procaína, haciendo otra vez una dermatitis exfoliativa.
- I — *Br. Amado:* A propósito de esto se han visto casos de alergia a la penicilina por vía oral.
- P — *Dr. Amado:* Br. Amado, sería bueno que en el futuro pudiéramos hablar con experiencia propia sobre el uso de antibióticos modernos en nuestro medio.
- R — *Br. Amado:* A propósito, para fines del año en curso, el Br. Avendaño y yo, como actividad de la Cátedra de Clínica Médica de la Universidad del Zulia, tendremos terminado un trabajo sobre efectividad de la colimicina en las afecciones gastrointestinales.
- I — *Dr. Quintero:* En lo referente a las reacciones a la penicilina, no es necesario que el paciente previamente la haya recibido por vía oral o parenteral, sino que puede ser en las comidas, como se ha visto en animales que han recibido penicilina en leche materna, cuando el antibiótico ha sido inyectado a la madre.
- P — *Br. Rubio:* Cuando el Dr. Benítez se refiere a la resistencia de los gérmenes adquiridos por mutación, ¿a qué tipo de mutación se refiere?
- R — *Dr. Benítez:* Cuando nos referimos al tipo de mutaciones metabólicas, no hay alteraciones morfológicas ni estructurales de la bacteria. Está demostrado que el mecanismo principal de la bacteriostasis por los antibióticos, es la supresión de los procesos metabólicos de la bacteria. Entonces, se entiende que la bacteria elabora nuevas enzimas que le permiten crecer y multiplicarse. Nuevas enzimas que el antibiótico no ataca.
- P — *Br. Rubio:* Dr. Soto, ¿tiene Ud. alguna experiencia en cuanto al efecto tóxico de la estreptomina sobre el nervio vestibular y de la dihidroestreptomina sobre el nervio coclear?
- R — *Dr. Soto:* Nosotros usamos estreptomina en las neumonías, y en el Servicio de Medicina N° 3 del Hospital Central hemos tenido bastantes casos de neumonía en el curso de un año y tres meses y no hemos observado ninguna reacción tóxica con estreptomina. Sin embargo, como son tratamientos muy utilizados en tuberculosis, creí conveniente consultar con los fisiólogos, por ser ellos los que hacen terapia más larga. Hablé con el Dr. Wintila Pérez, el cual refiere en un caso de tratamiento prolongado,

haber encontrado sordera y mareos. Ellos utilizan la estreptomycinina en dosis de un gramo cada tres días y precisamente por esa forma de utilizarla no tienen tantos inconvenientes. Vimos un caso en Clínica Oto-rino-laringológica, en el cual un paciente presentaba mareos, debido quizás al uso de estreptomycinina, por cuanto no se consiguió otra causa. Probablemente había una idiosincrasia del paciente, muy peculiar, por cuanto apenas había recibido cuatro o cinco ampollas de una combinación de penicilina-estreptomycinina.

P — *Br. Serrano*: Refiriéndome a lo que el Dr. Soto Pirela dijo sobre toxicidad de la cloromicetina, Godman y Gillman dicen: que ésta produce con mucho más frecuencia de lo que se cree, anemia aplásctica. Recomienda, además, en el tratamiento de la fiebre tifoidea, no prolongarlo más allá de los 14 ó 15 días. Quisiera saber qué experiencia hay al respecto en nuestro medio. Si hay algún caso de anemia aplásctica por cloromicetina, y lo que la práctica médica recomienda en cuanto a la duración de la terapia de la fiebre tifoidea con cloromicetina.

R — *Dr. Soto*: En los casos de fiebre tifoidea que hemos tenido no hemos visto efecto tóxico por la cloromicetina. Creo que al principio se creía que la cloromicetina producía más efectos tóxicos de los que en realidad produce. En los Servicios de Pediatría se usó cloromicetina para todas las diarreas. En niños creo que uno de los antibióticos más usados es la cloromicetina y sin embargo no he oído decir que hayan presentado efecto tóxico. El Dr. Varela puede decir algo al respecto.

R — *Dr. Valera*: Debo decir que en el Hospital de Niños hemos tenido casos de tratamiento largo con cloromicetina y hasta la fecha no se han presentado casos de anemia aplásctica por esta terapia intensiva. Además, creo estar seguro de que en Venezuela no se ha descrito ningún caso de anemia aplásctica por tratamiento intensivo con cloromicetina.

I — *Dr. Quintero*: Ya que hablamos de la cloromicetina, me permitiré decirles que su uso fué restringido hace 10 años; y en un sólo ejemplar de la Revista Americana de Medicina aparecieron cinco artículos refiriendo trombocitopenias por cloromicetina. Quizás sea debido a esta restricción el por qué las bacterias hayan hecho menos resistencia a ella.

I — *Br. Amado*: En el Hospital Central ingresó un caso, hace una semana, con púrpura trombocitopénica y anemia grave, que murió a las 24 horas de haber ingresado, y que no cedió a ningún tratamiento con esteroides. En los antecedentes se encontraba la administración de cloromicetina dos semanas y un mes antes de ingresar al Hospital. Este caso es sospechoso de haber sido causado por la

cloromicetina. Posteriormente se comprobó anatomopatológicamente, que era una leucemia.

- I — *Dr. Valera*: Sería necesario comprobar si en verdad fué la cloromicetina. En el Hospital de Niños hubo un caso que fué tratado por 5 semanas con cloromicetina y se temió desarrollara una anemia con el tratamiento, por lo que se consultó con otros médicos y tratamos de averiguar si en Venezuela se había descrito algo sobre esto, no consiguiendo en la literatura nada al respecto.

Con respecto a lo dicho por el Dr. Quintero sobre la sensibilización de un muchacho a la penicilina ingerida con la leche materna, quiero informarles, al respecto, de casos en el Hospital de Niños, en los cuales, niños que no habían recibido previamente penicilina, antibiótico, a la primera inyección de ésta presentaron reacciones alérgicas que generalmente no fueron graves.

Con respecto a lo dicho por el Br. Amado sobre los nuevos antibióticos, sé de un caso tratado en el Hospital Coromoto de un niño de 9 meses que ingresó con un cuadro gastrointestinal agudo; posteriormente como complicación presentó un cuadro meníngeo y fué tratado con diferentes antibióticos. Más tarde tuvo una bronconeumonía y, finalmente, una serie de microabscesos demostrados radiológicamente. En vista de que este cuadro no cedía con ningún antibiótico, el médico tratante solicitó de los laboratorios Abbott unas muestras de Ristocetina. Con un tratamiento de 10 días aproximadamente, el cuadro fué dominado; quedando sólo las secuelas del cuadro meníngeo.

- I — *Dr. Negrette*: Quiero hacer hincapié en el punto donde se hablaba de la posibilidad de que un antibiótico activo in vitro contra algunas bacterias, según el antibiogram, no lo sea después in vivo. Esto es interesante, porque en nuestra práctica médica se acostumbra tener fe ciega en el antibiogram. Pensando en esa posibilidad, se podrían evitar errores terapéuticos.
- P — *Br. Rubio*: ¿Se justifica el uso de complejo B con estos antibióticos? ¿Tienen experiencia al respecto?
- R — *Dr. Soto*: La flora normal sintetiza complejo B. El uso excesivo y prolongado de antibióticos origina avitaminosis B. De modo que sí se justifica su uso. La destrucción de la flora trae otro inconveniente y es la proliferación de otros gérmenes perjudiciales.
- I — *Dr. Benítez*: Las reacciones alérgicas, sin causa aparente, posiblemente sean debidas a la presencia del antibiótico (paraciencia) en alimentos o en vacunas como la poliomielítica.
- I — *Br. Amado*: A veces los gérmenes no sólo se hacen resistentes a los antibióticos, sino que además, éstos (los antibióticos) se transforman en sus metabolitos esenciales. Como ocurre por ejemplo con la estreptomycin en ocasiones.

- I — *Dr. Negrette*: A pesar de la observación del Dr. Soto sobre toxicidad de la tetraciclina, tengo experiencia diferente de sus efectos. La he usado profusamente durante cinco años en brotes epidémicos que suponía sensibles a esta droga, y nunca he tenido inconvenientes en su aplicación.
- I — *Dr. Soto*: A ese respecto, en la Sala 6 del Hospital Central, tuvimos un caso tratado como rectocolitis amibiana y que no respondió a ningún tratamiento, muriendo con cuadro de tipo coleriforme. Tenía en sus antecedentes uso de tetraciclina.
- P — *Dr. Negrette*: ¿Solamente tetraciclina?
- R — *Dr. Soto*: Sí.
- I — *Dr. Negrette*: Precisamente, el efecto tóxico pudo deberse al uso de tetraciclina sin complejo B.
- I — *Dr. Soto*: No se usó complejo B.
- I — *Dr. Quintero*: Las manifestaciones propias de avitaminosis B como pelagra, beriberi, no se presentan en días ni semanas sino en meses. Las toxicidades orales son más bien del tipo de cambios de flora intestinal que quizás confundimos a veces con avitaminosis. Naturalmente, si la persona está mal nutrida, el tiempo será menor.
- P — *Br. Castejón*: El uso prolongado o no de penicilina podría originar un lupus eritematoso diseminado?
- R — *Dr. Soto*: Se ha dicho que han aparecido células parecidas a las del lupus con el uso de penicilina; pero que el uso de ella puede conducir al lupus, personalmente, no lo creo así.
- I — *Dr. Quintero*: Es un punto muy interesante y casi imposible de refutar clínicamente. Parece ser que últimamente ha aumentado la incidencia del lupus y quizás vaya aparejado esto al incremento del uso de antibióticos.
- P — *Br. Rubio*: He oído mencionar el antagonismo existente entre la penicilina y la aureomicina y entre el cloramfenicol y la estreptomina. ¿Conocen Uds. algún caso con respecto a eso?
- R — *Dr. Benítez*: Dije antes que se clasificaban los antibióticos en dos grupos I y II. Y se decía que los del grupo I no presentaban sinergismo con los del grupo II, muchas veces se antagonizaban; sin embargo, esos no son datos absolutos y se sabe que no hay regla de combinación de antibióticos.
- R — *Dr. Quintero*: No se ha comprobado que dos antibióticos sean antagonísticos entre sí, ni que uno neutraliza el efecto del otro. Tenemos algo relativo a esto que no es propiamente un antagonismo, en el caso de la eritromicina y la oleandomicina. La segunda es mucho menos efectiva, pero causa mayor resistencia, no sólo a ella sino también a la eritromicina que es más efectiva.

I — *Br. Amado:* Personalmente conozco casos de estafilococcias graves en las que se han usado estos antibióticos satisfactoriamente. Un caso de un flegmón de la cara cedió fácilmente con la administración de penicilina y tetraciclina y usamos con bastante frecuencia estreptomycinina y cloromicetina en afecciones intestinales por gérmenes Gram negativos y no creo que se antagonicen.

EMILIO ABDERHALDEN

Fisiólogo suizo. Se educó en la Universidad de Basilea y obtuvo el título de médico en la de Berlín. Fué profesor en las universidades de Halle y Viena. Su labor de investigador es inmensa. Se destaca por sus estudios sobre la integración y desintegración de las sustancias albuminoideas y de los ácidos nucleínicos. Descubrió los fermentos defensivos, para cuya investigación propuso la reacción que lleva su nombre. Esta reacción se basa en el hecho de que cuando ingresa en la sangre una proteína extraña al cuerpo, éste reacciona elaborando un fermento protector específico contra la proteína que le ha dado origen, y la destruye. La reacción se ha aplicado al diagnóstico del embarazo (fermentos placentarios), del cáncer, de la demencia precoz (sustancias originadas en el cerebro degenerado), etc. Sus primeros trabajos de investigación fueron hechos junto al Profesor Emilio Fisher. Ha escrito gran número de trabajos, siendo muy difícil que entre los investigadores contemporáneos haya alguno cuya actividad pueda compararse con la de Abderhalden.

(Médicos Célebres)