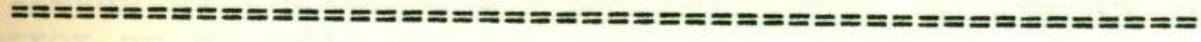




El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

NORMAS GENERALES SOBRE USO DE ANTIBIOTICOS



Dr. Guillermo Acuña L.

NORMAS GENERALES SOBRE USO DE ANTIBIOTICOS

Dr. Guillermo Acuña L.

El tratamiento con antibióticos, una práctica frecuente para todo médico clínico, es a veces tomado en forma superficial y se cometen errores que muchas veces llevan al paciente a complicaciones de importancia. El error no es sólo de los médicos, sino que de los propios pacientes o de personas no capacitadas para efectuar un diagnóstico correcto y una prescripción adecuada, dado que el uso de estas drogas ha caído, en nuestro país y en gran parte del mundo, en manos extrañas al médico (1, 2, 3, 4, 5).

La literatura médica a nivel mundial está abocada a lanzar esta voz de alarma y los datos se suceden con rapidez en cuanto a la aparición de resistencia bacteriana a múltiples antibióticos, el encarecimiento de los tratamientos por tener que usar drogas costosas en altas dosis, etc.

Por todo esto es que queremos hacer una revisión de las normas generales sobre uso de los antibióticos, pretendiendo contribuir a mejorar el modo de empleo de esta valiosa arma terapéutica.

1. Es muy importante tener en cuenta que se está tratando a un paciente que es portador de una enfermedad infecciosa y no sólo combatiendo a un determinado grupo de gérmenes. Por lo tanto, no sólo se requiere

el uso del antibiótico adecuado, sino que el paciente se alimente en forma cabal, que se le permita hacer reposo cuando esté indicado, que se le drenen las posibles colecciones purulentas y, en fin, que haya preocupación por sus condiciones generales de defensa (6, 7).

2. Es necesario precisar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. El diagnóstico debe ser idealmente clínico y de laboratorio general, corroborado por un diagnóstico bacteriológico.

Sólo en determinadas oportunidades se justifica dar tratamiento antibiótico basado en el mero diagnóstico clínico y/o de laboratorio general; ejemplo : amigdalitis purulenta, impétigo, erisipela, escarlatina , lues serológica.

En todo caso, la regla general es hacer el diagnóstico clínico y corroborarlo o corregirlo con la bacteriología; ejemplo : hacer el diagnóstico de EBSA y aislar, identificar y determinar la susceptibilidad a antibióticos del germen.

No hay que olvidar, por otra parte, que un gran porcentaje de los problemas febriles no tienen indicación de antibióticos per se, ya que o no son infecciosos (problemas tumorales, mesenquimopatías, simulación) o son virales.

De otro lado, es muy importante tener en cuenta que desde que se introdujeron los antibióticos en clínica, los gérmenes patógenos han cambiado importantemente y han aparecido en proporción apreciable anaerobios, hongos y parásitos, produciendo cuadros febriles, muchos de ellos prolongados y rebeldes al tratamiento antibiótico clásico (8, 9).

En cuanto a la toma de muestras y examen bacteriológico propiamente tal, se debe insistir fervientemente en la importancia del cuidado de la técnica y la rapidez en su procesamiento.

Es imperioso tratar de tomar los cultivos sin interferencia de antibióticos y si se hace durante terapia antibiótica, debe tenerse en cuenta que en esos casos es frecuentemente mucho más confiable el examen directo (Gram) que el cultivo, ya que el germen patógeno puede estar inhibido y no cultivarse, pero sí aparecer en buena proporción en el Gram. Asimismo es interesante destacar que en el antibiograma, casi de regla, el germen aparece como resistente a todos los antibióticos, a pesar de que existe una buena respuesta clínica.

3. Hay que tomar en cuenta las concentraciones del antibiótico alcanzadas en el plasma o en los líquidos o tejidos donde interesa su acción (ej.: orina , LCR , huesos, vía biliar, etc.)

Daremos aquí datos sobre algunos antibióticos y las concentraciones que pueden alcanzar, en términos cualitativos (6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19).

CONCENTRACION EN HUMORES

D R O G A	L C R		Líqu. Pleural		Líqu. Peri cardíaco		Líqu. Peritoneal		Líqu. Sinovial Inf.	Bilis	Leche	Conc. Suer. µg/ml	Activ. Orina µg/ml
	Inf.	NO Inf.	NO Inf.	Inf.	NO Inf.	NO Inf.	NO Inf.						
SULFONAMIDA	+++	++ +	+++ ++ +++	++ 0	++	++	+++	+++	+++			100 - 150	
PENICILINA	++	+	+++	++	+	+	++	+	+++	+++	+++	2-200	300 - 1000
ESTREPTOMICINA	++	0	+++	+	+	0	+++	+	0 0 +	+++		2-10	
KANAMICINA Y NEOMICINA	0 0 +	0	+++					++		+		Kana 10-20	20-100
C A F	+++	++	+++	++		++		++		++		10-12	60-240
ERITROMICINA	++	+	++		++		+++	++		+++		2-10	
POLIMIXINA	0	0	+	-	+	-		+	0			2-8	20-110
GENTAMICINA	0 0 +	0 0 +	+++ +++ +++	+++ +++ +++	+++	+++	+++	+++	+++			4-8	50-80

4. Formas de metabolización y excreción

Deben conocerse estos parámetros, ya que en gran parte, de ellos dependerá el grado de toxicidad que una droga pueda tener en un paciente determinado.

Por ejemplo, la Tetraciclina (salvo Doxyciclina = Vibramicina) es excretada fundamentalmente por filtración glomerular, por lo que puede acumularse importantemente en los casos de insuficiencia renal, aumentando su toxicidad. Por este motivo se la contraindica en pacientes con insuficiencia renal. Lo mismo sucede con la Cefaloridina (Ceporan) y la Vancomicina (2, 20a).

Otras drogas de excreción renal y que requieren de un ajuste importante en sus dosis son la Gentamicina, Kanamicina, Estreptomina y Carbenicilina (2, 21, 22, 23).

Las penicilinas (Penicilina G., Ampicilina, Meticilina), algunas cefalosporinas, como Cefalotina (Keflin) y Cefalexina (Keflex), la Lincomicina y Clindamicina, deben reducirse sólo levemente. La Eritromicina, Cloramfenicol y Doxyciclina (Vibramicina), Rifampicina, Ac. Nalidixico, no necesitan reducción de dosis, ya que su metabolización y detoxificación es fundamentalmente hepática (24, 25).

Es preciso recordar que la forma de excreción es un factor que puede favorecer muchas veces la elección de una droga, por las concentraciones que se pueden alcanzar; ej.: la Ampicilina, que al igual que otras penicilinas es excretada por el riñón (no sólo por filtración, sino que además por secreción tubular), alcanza altas concentraciones urinarias, que pueden ser 10 a 50 veces mayores que los niveles plasmáticos. Es además excretada por el hígado, alcanzando muy buenas

concentraciones en la vía biliar, en donde su utilidad es importante.

Por otra parte, las drogas metabolizadas preferentemente en el hígado aumentan su vida media cuando la función hepática está comprometida, exacerbando su toxicidad al acumularse. Es el caso del Cloramfenicol, Tetraciclinas, Lincomicina, Eritromicina y Rifampicina (24, 2).

5. Interacción de antibióticos (26, 26a, 27, 28)

En esta parte de interacción de antibióticos con otras drogas sugerimos al lector revisar el tema desarrollado en el Volumen N° 11 del Boletín del Hospital Clínico. Aquí sólo resumiremos algunas de las conclusiones.

5.1. En cuanto a la entrada del antibiótico (20) :

- a) Por vía oral : en general deben darse alejados de las comidas y sin agregar ninguna droga en forma simultánea (6, 23). Esto es crítico en cuanto a la absorción de las penicilinas orales, que disminuyen importantemente su absorción cuando se alcaliniza el pH gástrico. También es un factor a tener en cuenta en el caso de las Tetraciclinas que forman compuestos insolubles (e inabsorbibles) con iones di y trivalentes (Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++}). Hace excepción a esto la Vibramicina. La Lincomicina ve reducida su absorción en presencia de Ciclamatos o Kaopectatos.
- b) Por vía intramuscular : en general no se presenta la posibilidad de interactuar localmente con otras drogas, entendiéndose que en la

jeringa nunca se mezclarán drogas ; vale la pena recalcar que esta vía está contraindicada en casos de trastornos circulatorios graves, en los que será imprevisible su distribución.

- c) Por vía endovenosa : podemos decir que debe tratarse de dar la droga por vía endovenosa directa, pudiendo tenerse una vía venosa permeable con un suero. Debe evitarse el uso de los antibióticos disueltos en los sueros, ya que la cantidad de interacciones no deseables es muy importante. Daremos algunos ejemplos :

Penicilina G : incompatible en sueros con Aminofilina, Anfotericina B, Acido Ascórbico, Cefalotina, Clorfeniramina, Clorpromazina, Difenhidantoína, Gentamicina, Heparina, Lincomicina, Metaraminol, Novobiocina, Oxytetraciclina, Fenilefrina, Polimixina B, Promacina, Prometazina, Hidrolizados Proteicos, Bicarbonato de Sodio, Sales sódicas de Barbitúricos, Sulfadiazina, Tetraciclina, Tiopental Sódico, Vancomycin, Vitaminas del complejo B.

Es estable por 12 horas a un pH de 5,5 a 6,5 ; no es estable en sueros glucosados o glucosalinos con pH alcalino. La actividad se pierde rápidamente a pH bajo 5,5 y sobre 7,5. Estable en agua destilada estéril por una semana bajo refrigeración (28).

Cefalotina Sódica : incompatible con Ringer Lactato, Gluconato Cálcico y Cloruro de Calcio (6, 28).

Sin embargo, hay drogas que para su uso endovenoso es necesario que se disuelvan en sueros. Ej.: Lincomicina y Clindamicina. Si la Lincomicina es inyectada en forma brusca al torrente sanguíneo, se puede producir paro cardíaco (28).

- 5.2. Los antibióticos también interactúan con otras drogas en su transporte ; por ejemplo : CAF : aumenta las concentraciones de Fenitoína, Tolbutamida, Dicumarol y Etanol por competencia con el transportador, haciendo que el efecto (y potenciales tóxicos) aumente. Es conocida también la potenciación en el efecto relajante muscular de los aminoglicósidos (Genta, Kana, Neomicina, Estreptomina) y el Curare o Succinilcolina (2, 26, 26a, 23, 29).

En general, hay que tener presente la interacción de los antibióticos con drogas potencialmente tóxicas, como los hipoglicemiantes (Sulfonilureas) y los anticoagulantes.

- 5.3. La competencia por el sitio de metabolización o excreción también afecta la farmacocinética de la droga. Un ejemplo clásico de esto es la potenciación del efecto de la Isoniacida (HIN) por el PAS (Ac. Aminosalicílico), ya que este último inhibe y compite por la enzima hepática metabolizadora del HIN.
- 5.4. En cuanto a la competencia por la excreción, el ejemplo más conocido es el de la Penicilina y Probenecid, que compiten por la secreción tubular, aumentando la vida media de la Penicilina en el plasma (6, 10).

Otra interacción de interés práctico es la de las sulfas con los acidificantes de la orina (como la Mandelamina). Esta interacción produce precipitación de las sulfas.

Los Aminoglicósidos y la Eritromicina aumentan su actividad antimicrobiana, cuando se alcaliniza la orina.

Finalmente, una interacción recientemente demostrada seña la que los niveles plasmáticos de Gentamicina, en voluntarios humanos y ratas a los que se les indujo fiebre (con Etiocolanolona en humanos), bajan en un 40 % comparado con los niveles alcanzados y controlados en los mismos pacientes sin fiebre. Se piensa que la fiebre es el principal factor asociado con la baja de la concentración , ya que el clearance renal del antibiótico no estaba afectado (30).

Combinación de Antibióticos (6, 27, 31)

Tal vez sea el tema más controvertido y que más interés tiene para el clínico.

Se ha tratado de puntualizar las indicaciones que tienen el uso de dos o más antibióticos (6, 31).

1. Tratamiento de infecciones con flora mixta :

El caso más claro es tal vez el de la infección peritoneal por contenido fecal. En un trabajo experimental reciente, en el que se produjo una infección intraabdominal inoculando a ratas una dosis standard de contenido colónico de ratas, se vió que los animales no tratados evolucionaron su enfermedad en dos etapas : primero hubo una peritonitis aguda asociada a 37 % de mortalidad y todos los animales que sobrevivieron desarrollaron un absceso intraabdominal. En un grupo tratado con Gentamicina a dosis adecuadas, se redujo la mortalidad aguda a un 4 %, pero 98 % de los sobrevivientes hicieron absceso. Otro grupo , tratado con Clindamicina (Dalacin), la mortalidad aguda fue de un 35 %, pero el absceso intraabdominal bajó a sólo 5 %. Usando la terapia combinada, pudo obtenerse la suma de los efectos beneficiosos bajando la mortalidad

aguda a un 7 % y la incidencia de abscesos a un 6 % . La explicación de estos resultados está en el efecto específico de ambas drogas sobre determinada parte de la flora bacteriana. Así, es bien conocido el efecto bactericida de la Gentamicina sobre gérmenes gram-negativos ; sin embargo, su efecto es muy pobre sobre la flora anaeróbica que se encuentra en gran proporción en la flora intestinal. La Clindamicina, por el contrario, se caracteriza por su buen efecto sobre anaerobios. Por lo tanto, usando ambas drogas se logra cubrir ambas floras (32).

2. Disminución de la incidencia de reacciones indeseadas de los antibióticos :

Se supone que al usar dos o más antibióticos se pueden disminuir las dosis de cada uno, disminuyendo así la incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, en las reacciones de tipo hipersensibilidad esto no se cumple, ya que no necesariamente hay relación con la dosis. Por otra parte, como veremos posteriormente , uno de los inconvenientes de la combinación de antibióticos es la tendencia a reducir las dosis, haciendo que la terapia sea inadecuada.

Donde sí es útil en este sentido la combinación de quimioterapéuticos es en el caso de las sulfas, ya que usando la combinación de tres sulfas (Sulfadiazina , Sulfamerazina y Sulfametazina) se suma la actividad antimicrobiana, mientras que la solubilidad es individual, protegiéndose así de la precipitación de estas drogas en la orina.

3. Retardo en la aparición de resistencia microbiana :

Esto ha sido demostrado claramente en el caso del tratamiento antituberculoso, donde todavía se considera indispensable el tratamiento asociado de dos o tres drogas.

4. Efecto sinérgico :

Es tal vez el objetivo más ambicioso de la asociación de antibióticos ; sin embargo, por desgracia son escasas las combinaciones que cumplen con el objetivo de que la suma de los efectos de ambas drogas juntas sea mejor que el de cada una sumada por separado.

Algunos de estos ejemplos : Trimetoprim + Sulfametoxazol son dos drogas que actúan bloqueando una misma cadena metabólica bacteriana (Folatos), pero en diferentes etapas, de modo que el bacterio que logre sobrepasar una etapa puede ser bloqueado en la siguiente (18)

Penicilina + Estreptomina (o Gentamicina) en el tratamiento de endocarditis a enterococo. La penicilina favorece la entrada al intracelular del aminoglicósido que bloquea al microbio (33).

Penicilina + Cloxacilina o Meticilina : la Cloxacilina o Meticilina son drogas pobremente hidrolizadas ; las Beta-Lactamasas tienen mayor avidez por estas drogas que por la Penicilina, de manera que estas enzimas, que son un factor de resistencia muy importante, son consumidas o bloqueadas por las drogas ya mencionadas, permitiendo que la Penicilina ejerza su efecto antimicrobiano. Esto se demostró en infecciones urinarias a estafilococo y en infecciones por Pseudomonas aeruginosa (15, 20, 31).

Otro efecto sinérgico demostrado es el de la Carbenicilina, más Gentamicina, en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas. Hay que recalcar, sin embargo, que si ambas drogas se inyectan en la misma jeringa o en el mismo suero se inactivan (34, 35). También son sinérgicas las acciones del HIN + PAS, Tetraciclina Estreptomina en el tratamiento de la Brucelosis y la mezcla Rifampicina + Estreptomina + HIN en el tratamiento antituberculoso (36).

Tratamiento de infecciones severas, en las que se desconoce agente causal (37). Este debe ser el punto más frecuente de indicación de mezcla de antibióticos en un Hospital. No debe nunca dejar de intentarse la búsqueda del agente causal, ya que el pronóstico puede cambiar trascendentalmente en el caso de aislar el germen. También es muy importante elegir la terapia pensando en los posibles gérmenes causantes según el punto de origen de la infección. Así por ejemplo, siempre que se sospeche una puerta de entrada abdominal con flora intestinal, no debe olvidarse la gran población de anaerobios que aquí existe, de modo que la terapia debe incluir antibióticos activos contra estos gérmenes (Penicilina, Cloramfenicol, Clindamicina). (Nota : menciono la Clindamicina al final, por ser una droga muy cara, pero tal vez sea la de elección en los casos que la vida del paciente dependa de la efectividad y rapidez de acción de la terapia indicada). (6, 31, 37, 38, 39, 41)

En general, las terapias frente a gérmenes desconocidos tratan de ser con antibióticos que cubran el más amplio espectro ; así se ha preconizado la mezcla de antibióticos penicilinasas resistentes (Cloxacilina, Meticilina), o Cefalosporinas más Aminoglicósidos (Gentamicina, Kanamicina, o más recientes, Tobramicina o

Aminosidina). Tal vez una de las combinaciones más usadas por nosotros es la de Penicilina en altas dosis, (que es efectiva en la mayor parte de las infecciones a Gram (+) y anaerobios, excepto Bacteroides Fragilis) y Gentamicina, que tiene muy buena acción sobre Gram (-); se agrega a esto Cloxacilina cada vez que hay sospecha de la presencia de Estafilococo (40, 42, 43, 44).

Factores en contra del uso de combinación de antibióticos

1. Lo primero que se debe mencionar es la "confianza excesiva que el médico pone en una determinada combinación de drogas"; esto hace que no se preocupe lo suficiente en tratar de encontrar el germen causal y a veces olvide principios básicos, como el de drenar colecciones, etc. (31).
2. Debe tenerse en cuenta que el uso de varias drogas favorece las posibilidades que aparezcan fenómenos de tipo alérgico, lo que además se agrava por el hecho que frecuentemente desconoce cuál de todas las drogas es el alérgeno. También pueden sumarse otros efectos indeseables, como es la nefrotoxicidad en el caso de usar Aminoglicósido + Cefaloridina o dos aminoglicósidos (Genta + Kana) (2).
3. Al usarse drogas de amplio espectro se ha notado aumento en la aparición de resistencias mediadas por factor R-episómico (4, 5).
4. Finalmente y tal vez el mayor peligro es emplear una combinación en la que sus componentes, en vez de sumarse o potenciarse, se antagonicen. Hay que tener presente

que para hablar de potenciación o antagonismo de antibióticos siempre debe referirse a una cepa específica, ya que los efectos pueden cambiar. Es así como se demostró dramáticamente el efecto del CAF sobre la Ampicilina, al antagonizar aquél el efecto bactericida de esta última sobre el Neumococo en la meningitis. En el estudio doble ciego efectuado se demostró un 4.3 % de mortalidad en los tratados con Ampicilina sola y un 10.5 % en los tratados con Ampicilina + CAF (31). Fuera de esto, aumentó mucho el porcentaje de secuelas neurológicas en el grupo tratado con la combinación. Sin embargo, vemos que en la práctica en nuestro país el uso de la Penicilina con el Cloramfenicol continúa siendo una asociación muy popular y los médicos que la usan refieren una buena experiencia clínica. Esto puede explicarse de la siguiente manera : en el caso del Neumococo, el agente efectivo es la Ampicilina, que es un antibiótico bactericida que actúa alterando la producción de la pared celular de la bacteria. Necesita entonces que la bacteria se divida para actuar. El CAF, por el contrario, es bacteriostático y por lo tanto no permitirá el buen efecto de la Penicilina. Sin embargo, en la mayoría de las infecciones el CAF, que tiene un espectro de acción bastante amplio, es una buena droga y su efecto no es inhibido por la Penicilina ; por ello es posible que los buenos resultados puedan obtenerse con sólo el CAF o también puede disminuirse el efecto antagónico, separando la administración de ambas drogas por un lapso adecuado de tiempo (2 horas).

Otros efectos antagónicos se han descrito entre drogas bacteriostáticas con bactericidas, por lo que deberá tratar de evitarse su uso combinado.

En general, no hay antagonismo entre dos drogas bactericidas.

Cuando se use una mezcla de antibióticos deben usarse las dosis indicadas para cada uno por separado, ya que si no la posibilidad de obtener malos resultados es muy grande.

PRECIO DE ANTIBIOTICOS DE DISTRIBUIDORES

Agosto 1976

ANTIBIOTICO	PRESENTACION	PRECIO UNITA - RIO	DOSIS DIARIA	COSTO DIARIO
RIFAMPICINA	Caps. 150 mgr.	2,50	600 mgr.	10,00
TETRACICLINA	Caps. 250 mgr.	0,40	2 gr.	3,20
SULFAMETOXAZOLE	Comp. 500 mgr.	1,34	4 gr.	10,72
SULFIZOXAZOLE	Comp. 500 mgr.	1,43	4 gr.	11,44
SULFIZOXAZOLE + TRIMETOPRIM	Comp. 500 mgr.	2,71	2 gr.	10,84
SULFIZOXAZOLE + TRIMETOPRIM	Fco.Amp. 500 mgr.	37,74	2 gr.	150,96
NITROFURANTOINA	Comp. 100 mgr.	0,56	300 mgr.	1,68
AC. NALIDIXICO	Comp. 500 mgr.	0,56	4 gr.	4,48
CLINDAMICINA	Caps. 150 mgr.	3,68	900 mgr.	22,08
CLINDAMICINA	Fco.Amp. 300 mgr.	71,58	900 mgr.	214,74
CEFRADINA	Caps. 250 mgr.	7,34	4 gr.	117,44
CEFRADINA	Fco.Amp. 1 gr.	99,13	4 gr.	396,52
EPICILINA	Caps. 250 mgr.	2,94	4 gr.	47,04

ANTIBIOTICO	PRESENTACION	PRECIO UNITA - RIO	DOSIS DIARIA	COSTO DIARIO
ANFOTERICINA B	Caps. 100 mgr.	2,22	6 gr.	13,32
AMPICILINA	Caps. 250 mgr.	1,50	4 gr.	24,00
AMPICILINA	Fco.Amp.500 mgr.	7,50	4 gr.	60,00
CLORAMFENICOL	Caps. 250 mgr.	0,86	2 gr.	6,88
CLORAMFENICOL	Fco.Amp. 1 gr.	10,45	2 gr.	20,90
CLOXACILINA	Caps. 250 mgr.	1,88	6 gr.	45,12
CLOXACILINA	Fco.Amp.500 mgr.	10,00	6 gr.	120,00
DICLOXACILINA	Caps. 250 mgr.	4,15	6 gr.	99,60
DICLOXACILINA	Fco.Amp.500 mgr.	22,92	6 gr.	275,04
PENICILINA G Benzatina	Fco.Amp.1.200.000	6,67	2.400.000	13,34
PENICILINA G Sódica	Fco.Amp.1.000.000	3,75	10.000.000	37,50
PENICILINA Oral	Tab. 400.000	0,70	4.000.000	7,00
ERITROMICINA	Caps. 500 mgr.	5,93	2 gr.	23,72
ESTREPTOMICINA	Fco.Amp. 1 gr.	8,59	2 gr.	17,18
GENTAMICINA	Fco.Amp. 80 mgr.	15,00	240 mgr.	45,00
DOXICICLINA	Caps. 100 mgr.	8,25	200 mgr.	16,50
KANAMICINA	Fco.Amp. 1 gr.	13,00	1 gr.	13,00

B I B L I O G R A F I A

1. CHRETEIN J.: Abuse of antibiotics. A study of patients attending a University Clinic.
Arch. Int. Med., 135 ; 8 : 1063 - 5 ; August 1975.
2. VAN OMMEN R.A.: Untoward effects of antimicrobial agents on major organ systems.
Med. Clin. North Am., 50 ; 3 : 465 - 476 ; May 1974.
3. MC ENERY J.: Use and misuse of antibiotics in treating children.
Post Grad. Med., 55 ; 3 : 161 ; March 1974.
4. WATANABE : Infectious drug resistance in enteric bacteria.
New Engl. J. Med., 275 : 888 ; 1966.
5. GARDNER-SMITH : Studies on epidemiology of resistance (R) factors.
Ann. Int. Med., 71 : 1 ; 1969.
6. WEISTEIN L.: The pharmacological basis of therapeutics.
5th. ed., Goodman L.S.; Gilman A.
7. ELI-GOLD : Infections associated with immunologic deficiency diseases.
Med. Clin. N. Am., 58 : 3 ; May 1974.
8. STEINMETZ-BALK : Therapeutic implications of the intestinal microflora.
New Engl. J. Med., 289 : 622 - 628 ; Sept. 20, 1973.

9. CHOW A. & GUZE L.: Bacteroidase bacteremia : clinical experience with 112 patients.
Medicine, 53 : 3 ; March 1974.
10. MC CABE & LEPPER M.: Communicable and infectious diseases. Chemoterapeutic and antibiotic agents.
F. TOP., P. WEHRLE, MOSBY, 7th. ed.
11. CHISHOLM G.D. & CALNA J.S.: Distribution of Gentamicin in body fluids.
Brit. Med. J., 2 : 22 - 24 ; 1968.
12. STRAFFON R.A.: Urinary tract infections. Problem in diagnosis and management.
Med. Clin. N. Am., 58 N° 3 : 545 - 553 ; May 1974.
13. MC CABE & JACKSON : Treatment of pielonefritis: bacterial, drug and host factors in success and failures among 252 patients.
New Engl. J. Med., 272 : 1037 ; 1965.
14. WAGNER J.G.: Relevant pharmacokinetics of antimicrobial drugs.
Med. Clin. N. Am., 58 N° 3 : 479 - 492 ; May 1974.
15. STAMEY T.; GOVAN D. & PALMER : The localization and treatment of urinary tract infections. The role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels.
Medicine, 44 : 1 ; 1965.
16. BOURCHAL J. & FERONE : Antibacterial chemotherapy.
Ann. Review of Pharm., 5 : 53 ; 1965.
17. KEIGHLEY M.R.J.: Antibiotic treatment of biliary sepsis.
Surg. Clin. N. Am., 1379 - 1390 ; December 1975.

18. FINLAND & KASS (ed.) : Trimethoprin - Sulfamethoxazole.
J. Infect. Dis., 128 ; Suppl.; Nov. 1973.
19. FINLAND (ed.) : International Symposium on Gentamicine.
J. Infect. Dis., 119 : 335 ; 1969.
20. SABATH L.D. : Synergistic action of penicillins and cefalosporins against pseudomona pyocyana.
Nature, 204 : 1066 - 1069 ; 1964.
- 20a. BOSTON : Collaborative drug surveillance program: tetracyclin drug-attributed rises in blood urea nitrogen.
JAMA, 220 : 3 ; April 17, 1973.
21. BENNETT W.M. : Practical guide to drug usage in patients with impaired renal function.
JAMA, 214 : 1468 ; 1970.
22. BENNETT W.M. : A guide to drug therapy in renal failure.
JAMA, 230 : 1544 ; 1974.
23. JAWETZ E.: Current Medical Diag.and Treatment. Chapter 28: Antiinfective chemotherapy and antibiotic agents.
Lange Medical Publication ; 1976.
24. KUNIN; GLAZKO & FINLAND : Persistence of antibiotics in the blood of patients with acute renal failure. II : CAF and its metabolic products in the blood of patients with several renal disease or hepatic cirrhosis.
J. Clin. Invest., 38 : 1498 - 1508 ; 1959.

25. BRAUN P.: Hepatotoxicity of erithromycin.
J. Infect. Dis., 119 : 300 ; 1969.
26. ACUÑA G.: Interacción de drogas : antibióticos.
Boletín del Hospital Clínico para sus Graduados en
Provincia, Universidad Católica, 2 : 119 ; Dic.1971.
- 26a. RAISFELD I.H. : Clinical pharmacology of drug inter-
action.
Ann. Review of Medicine, 24 ; 1973.
27. BRUMPITT W.: Antibiotic combinations.
Lancet, p. 387 ; Feb. 1971.
28. MEDICAL LETTER : Drug antibiotics.
1974.
29. PITTINGER C. & ADAMSON R. : Antibiotic blockade of
neuromuscular function.
Ann. Review of Pharm., 12 ; 1972.
30. PENNINGTON J. : Gentamicin sulfate pharmacokinetics.
Lower levels of Gentamicin in blood during fever.
J. of Inf. Dis., 132 : 3 ; Sept. 1975.
31. JAWETZ E. : The use of combinations of antimicrobial
drugs.
Ann. Review Pharmacol., 8 : 151 - 169 ; 1968.
32. WEINSTEIN W. : Antimicrobial therapy of experimental
intraabdominal sepsis.
J. Infect. Dis., 132 : 3 ; Sept. 1975.
33. MOELLERING R. & WEINBERG A. : Studies on antibiotic
synergism against enterococci.
J. of Clin. Invest., 50 N° 12 : 2580 ; 1971.

34. WINTERS R. & CHOW A. : Combined use of gentamicin and carbenicillin.
Ann. Int. Med., 75 : 6 ; 1971.
35. RIFF L.J. & JACKSON G.G. : Conditions for gentamicin inactivation by carbenicillin.
Arch. Int. Med., 130 : 887 ; 1972.
36. HOBBY G. & LENERT F. : Observations on the action of rifampin and ethambutol alone and in combination with other drugs.
Am. Rev. of Resp. Dis., 105 : 292 ; 1972.
37. WEINSTEIN L. : Common sense (clinical judgment) in the diagnosis and antibiotic therapy of etiologically undefined infections.
P. Clin. North Am., 15 : 141 ; 1968.
38. BENNET L. : The bacteriology of intraabdominal infections.
Surg. Clin. N. Am., 1349 - 1354 ; Dec. 1975.
39. MC CABE W. : Gram negative bacteremia.
Disease a Month ; Dec. 1973.
40. DUPONT H. & PINK W. : Infection due to G (-) organism. An analysis of 860 patients. 1958 - 1966.
Medicine, 48 N° 4 ; 1969.
41. BARTLETT : Treatment of anaerobic infection with clindamycin.
New Engl. J. Med., 287 : 1006 ; 1972.
42. GRAHAM R. : Antibiotics for treatment of infections caused by gram positive cocci.
Med. Clin. N. Am., 58 N° 3 : 505 - 517 ; May 1974.

43. BOXERBAUM B. : Antimicrobial drugs for treatment of infections caused by aerobic gram negative bacilli .
Med. Clin. N. Am., 58 N° 3 : 519 - 531 ; May 1974.
44. LERNER P. : Antimicrobial considerations in anaerobic infections.
Med. Clin. N. Am., 58 N° 3 : 533 - 544 ; May 1974.