

ANTIBIOTICOS

La sepsis debe ser considerada como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de un foco infeccioso con fallo unico pluriparenquimatoso. Este fallo se puede deber a:

1. Acción primaria (endotóxica) sobre las células (bloqueo de la cadena respiratoria).
2. Acción deletérea de ciertas drogas administradas durante el cuadro séptico (isquemia por dopamina, por ejemplo).
3. Deterioro de la función de un órgano al fallar otro del cual depende directamente (hígado y riñón en la claudicación miocárdica).

La posibilidad, sumamente frecuente, de que se encuentren afectados órganos encargados de la metabolización y/o excreción de las drogas antibacterianas, lleva a la necesidad de un manejo prudente y escrupuloso de las mismas. Esto se acentúa si consideramos que muchos de los antibióticos utilizados frecuentemente en sepsis pueden tener acción tóxica sobre los órganos de metabolismo y/o excreción (clindamicina y aminoglucósidos sobre hígado y riñón, respectivamente).

Los antibióticos lejos están de constituir una terapéutica ideal en la sepsis, ya que de los mecanismos aceptados de agresión bacteriana (virulencia, adherencia, acción tóxica primaria y acción tóxica secundaria y fenómeno necrohemorrágico) sólo actúan sobre los dos primeros.

De todas maneras, en la actualidad, constituyen el medio más eficaz en la lucha contra la sepsis, sólo superado por el drenaje quirúrgico del foco cuando ello es posible.

ELECCION DEL ANTIBIOTICO (8, 29, 54, 56, 49, 60)

Se hará en base al o los gérmenes sospechados. Se tendrán en cuenta:

1. **Criterios epidemiológicos:** infección comunitaria u hospitalaria.
2. **Criterio de foco:** según la flora patógena más frecuente de acuerdo al foco de sepsis ("estadística bacteriológica").⁽²⁹⁾
3. **Criterios clínicos:** evaluando el estado inmunitario del huésped. Edad. Embarazo. Defectos metabólicos. Función renal y hepática.
4. **Criterios bacteriológicos:** conocimiento de la sensibilidad de los gérmenes a las drogas antibacterianas en el área de trabajo.⁽²⁹⁾

Una vez recogidos los distintos especímenes para el estudio bacteriológico con métodos convencionales o rápidos, se iniciará una *terapéutica empírica* que será la

definitiva en ciertas afecciones (erisipela) o modificada según los resultados bacteriológicos (*terapéutica indicativa*). Ambos tipos de terapéutica deben cumplir varios requisitos en un enfermo séptico:

1. Utilizar antibióticos que aseguren no sólo una efectiva concentración en sangre, sino, más importante aún, en el foco de sepsis.^(2, 15, 19)
2. De la menor toxicidad posible.
3. Bactericidas. Condición indispensable en endocarditis, meningitis y granulocitopénicos.⁽⁵⁵⁾
4. Las dosis deben ser adecuadas según el estado de los órganos de metabolización o excreción y el peso de los pacientes (peso magro).
5. Asociación^(8, 16, 27, 29, 33, 46, 56, 60): sólo se deben asociar los antibióticos cuando:

- a) se traten infecciones mixtas difícilmente sensibles a un solo antibiótico (sepsis abdominal y ginecológica).
- b) se obtiene sinergismo. Debe demostrarse en cada paciente y con cada cepa. Comprobado con: ampicilina-gentamicina para el enterococo; penicilinas penicilinasas resistente-aminoglucósidos para estafilococo aureus; beta lactámicos antiseudomonas-aminoglucósidos para seudomonas; asociación trimetoprima-sulfametoxazol.
- c) previenen o contrarrestan la antibioticotolerancia (definida como una CBM superior en más de 32 veces la CIM). Está demostrado que la asociación de rifampicina adicionada a otro antibiótico antiestafilococo (cefalosporina, penicilina, metilicina, vancomicina) neutraliza este efecto.^(1, 2, 4, 12, 14, 22, 29, 33, 39)
- d) previenen resistencia: típico del tratamiento antituberculoso.
- e) disminuye toxicidad: sólo demostrado en la asociación de anfotericina B y 5-fluorocitosina en la meningitis criptocócica.
- f) acción antineutralizante: demostrado en la asociación de un betalactámico y un fármaco que neutralice beta-lactamasas (ácido clavulánico).
- g) se efectúe tratamiento a un paciente con sepsis a gram negativos y se detecte déficit inmune.⁽²⁹⁾

VIA DE ADMINISTRACION (29, 60)

Vía oral: en general se debe desechar esta vía por la irregular absorción demostrada durante la sepsis. Sólo se utilizará:

1. Cuando el fármaco indispensable no pueda administrarse por otra vía (rifampicina).

* Jefe de Trabajos Prácticos de la cátedra de Medicina Interna "C". Profesor titular Héctor V. Caino.

2. Cuando se desee ejercer acción tóxica: neomicina y otro aminoglucósido para lograr la "esterilización" intestinal en los neutropénicos. Vancomicina o metronidazol en la colitis pseudomembranosa.

Intramuscular: debe desecharse en los cuadros de inestabilidad hemodinámica o shock por la absorción irregular. Contraindicada en las discrasias sanguíneas. Incómoda cuando son más de cuatro aplicaciones diarias. No debe utilizarse esta vía para el cloranfenicol por su absorción impredecible.

Endovenosa: es la vía de elección, ya que asegura elevados niveles séricos del antibiótico. Dado que la toxicidad depende, en muchos casos, de estos picos máximos, es recomendable administrar la droga lentamente en 3 a 5 minutos o bien en goteo de 20 a 30 minutos.

Dosis: se hará de acuerdo a *kg de peso/día* (preferentemente referido al peso magro) y distribuido de acuerdo al conocimiento de la vida media de cada droga y según el estado funcional del riñón e hígado (existen tablas al efecto).⁽⁴⁾ Se debe considerar, además, el nivel de las proteínas plasmáticas, ya que tanto la acción tóxica como la terapéutica dependen de la droga no fijada a las proteínas (la hipoproteinemia aumenta el tenor de droga libre),^(8, 56) si bien este concepto es negado por otros autores.⁽¹⁵⁾

CONTROL TERAPEUTICO

Una vez decidida la terapéutica a instaurar se debe proceder al monitoreo de las drogas utilizadas. Dicho monitoreo es imprescindible en: endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, empiema y septicemia.⁽²⁷⁾ Constará de:

1. **Determinación de beta-lactamasas:** se utiliza en infecciones donde se sospeche *Hemophilus influenzae*, estafilococos o enterobacterias tratados con antibióticos betalactámicos. Se puede realizar a las 24 horas de recogida la muestra.

2. **Concentración inhibitoria mínima (CIM):** se realiza a las 48 horas.

3. **Concentración bactericida mínima (CBM):** se realiza a las 72 horas. Se considera antibiotolerancia cuando la CBM es igual o mayor a 32 veces la CIM.^(8, 22, 23, 29, 39)

Estas dos últimas determinaciones requieren procedimientos muy onerosos, por lo que pueden ser reemplazadas por métodos de dilución en tubo, determinándose:

4. **Poder bacteriostático del suero:** máxima dilución del antibiótico con la cual no se evidencia turbidez del medio.

5. **Poder bactericida del suero:** máxima dilución del antibiótico donde no logra desarrollar más del 99,9% de las cepas. Ambas determinaciones se pueden realizar también a las 48 y 72 horas de haber recogido la muestra. Es conveniente efectuar estos estudios en el pico máximo de la droga en sangre (30 a 60 minutos luego de la administración) y en el nivel residual (inmediatamente antes de la dosis próxima). Del nivel máximo dependerá el efecto terapéutico, en tanto que del nivel residual dependerá el intervalo entre dosis (acortar cuando esté bajo) y toxicidad (altos niveles).

En general se acepta que un poder bacteriostático en el suero de 1:8 o superior y en orina de 1:4 o superior, son compatibles con una CIM adecuada.^(8, 27, 28, 56, 60)

Permite establecer, también, la aparición de antibiotico-tolerancia cuando el poder bactericida del suero es mayor en dos diluciones que el poder bacteriostático.

6. Dosaje del nivel de antibióticos en secreciones, suero, orina, etc. Es de utilidad para drogas con escaso margen entre la dosis terapéutica y tóxica (aminoglucósidos, vancomicina)⁽⁵⁶⁾ o cuando se duda de la capacidad del antibiótico para acceder al foco de sepsis.

7. Comprobación "in vitro" del supuesto sinergismo entre las drogas utilizadas.

Se acepta que la concentración ideal de un antibiótico en el plasma es un múltiplo de la CIM y cuya cuantía dependerá del tipo de foco:

Endocarditis: 10 veces la CIM.

Sepsis grave: 5 veces la CIM.

Osteomielitis: 40 veces la CIM.^(8, 22, 25, 27, 29)

FALLO DE LA TERAPEUTICA^(27, 28)

Si recibe tratamiento electivo y el poder bacteriostático pico es de 1:8 o superior, el fallo puede deberse a:

1. Foco oculto o bloqueado: cirugía.
2. Niveles no bactericidas en el foco: determinación si es posible de niveles del antibiótico en el foco.
3. Déficit inmunitario: realizar valoración de la inmunidad celular (test de la ventana; tests cutáneos).
4. Tolerancia.
5. Sobreinfección.

Si recibe tratamiento electivo, pero el poder bacteriostático es menor de 1:8, considerar:

1. Mala administración del antibiótico: evaluar dosis, intervalo y vía de administración.
2. Interferencias metabólicas.
3. Interacciones medicamentosas.
4. Inactivación o consumo.
5. Resistencia.

PENICILINAS

Desde el punto de vista práctico consideraremos:

1. Penicilina G sódica.
2. Penicilinas antiseudomonas.
3. Penicilinas antiestafilococo.

PENICILINA G SODICA^(4, 8, 16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: interfiere en la biosíntesis de la estructura de peptidoglicano de la pared de los microorganismos gram positivos en crecimiento. Lo realizan uniéndose a proteínas (enzimas) inhibiendo la producción de la pared celular. Este mecanismo, con ligeras variantes, es común al resto de las penicilinas.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por todo el organismo pero no pasa casi a próstata, ojos, células fagocitarias y líquido cefalorraquídeo (en caso de meningitis lo hace en un 5 al 30% de la concentración sanguínea, logrando niveles terapéuticos). Circula unida a las proteínas en un 50% (90% en plasma y el resto en el glóbulo rojo).

Vida media: 30-60 minutos. Alcanza el pico máximo, luego de una inyección intramuscular a los 15-30 minutos, desapareciendo a las 3-6 horas.

Excreción: lo hace en su mayor parte por riñón. El 80-90% por secreción tubular y el 10-20% por filtración glomerular. En pacientes anúricos se inactiva en el hígado a razón de 7-10%/hora.

Diálisis: es removida por la hemodiálisis. No lo hace la diálisis peritoneal.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: con filtrado glomerular entre 10-50 ml/m, se debe utilizar el 75% de la dosis calculada. Con filtrado glomerular menor de 10 ml/m, se recomienda utilizar entre el 25-50% de la dosis. En los pacientes con anuria dar un máximo de 4-6 millones de unidades diarias.^(4, 16)

Volumen de distribución: 0.3-0.42 l/kg.

Resistencia: beta-lactamasas.

Indicaciones: cocos gram positivos y negativos, aerobios y anaerobios. No actúa sobre enterococo, estafilococo aureus y epidermidis beta-lactamasas positivos; bacilos gram negativos y *Bacteroides fragilis* (excepto en ubicación supradiafragmática, según algunos autores)^(29, 60)

Dosis: aporta 1.7 mEq de Na por millón de unidades.

Infecciones locales: 100.000 u/kg/día.

Sepsis no endocardíticas: 200.000 u/kg/día.

Endocarditis: 300.000 u/kg/día.

Meningitis: 500.000 u/kg/día.

Intervalo: cada 4 horas por vía endovenosa.

Toxicidad: reacciones de hipersensibilidad; neutropenia; eosinofilia; anemia hemolítica; nefritis intersticial.

PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCO

Comprende:

1. Meticilina

2. Isoxazolilpenicilinas

{ Oxacilina
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina

3. Nafcilina

En nuestro medio sólo se hallan disponibles la dicloxacilina y la metilina. Sólo se hará referencia a esta última por ser la más utilizada.

METICILINA^(8, 16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: similar a la penicilina G sódica.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por todo el organismo concentrándose en la bilis (si no hay obstrucción) y en orina. Normalmente no pasa al lí-

quido cefalorraquídeo y lo hace en un 10% si hay meningitis. Se une a las proteínas en un 40%.

Vida media: 30-60 minutos.

Excreción: se elimina por riñón entre el 60-75% de la dosis administrada, no acumulándose en plasma hasta que el filtrado disminuye a 15 ml/m, ya que se elimina por hígado.

Diálisis: no es modificado su nivel sanguíneo por la diálisis peritoneal ni hemodiálisis.

Insuficiencia renal: con filtrado glomerular menor de 10 ml/m se deben ampliar los intervalos de administración (aplicar cada 8-12 horas).

Volumen de distribución: 0.31 l/kg.⁽⁴⁾

Resistencia: es resistente a la acción hidrolítica de las beta-lactamasas producidas por *E. aureus* y epidermidis. Algunas cepas de *E. aureus* son resistentes (10%)l, pero pueden existir hasta un 50% de *E. epidermidis* resistentes por mecanismos no bien conocidos, quizá por alteración enzimática en la pared bacteriana. Si existe resistencia a la metilina se debe considerar resistente a todo el grupo, incluyendo cefalosporinas, aminoglicósidos, clindamicina, etc. En este caso, la terapéutica de elección es la vancomicina.^(7, 10, 12)

Indicaciones: únicamente infecciones por estafilococos betalactamasas positivo (penicilino-resistente). *Estafilococo sensible:* efecto bactericida a concentraciones de 1-6 µg/ml. *Estafilococo resistente:* inhibidos por concentraciones superiores a 12,6 µg/ml.

Dosis: 100-300 mg/kg/día. Dosis máxima en adultos: 12-14 g/día.⁽⁸⁾

Intervalo: cada 4-6 horas exclusivamente por vía parenteral. La vía intramuscular otorga niveles terapéuticos durante 4 horas aproximadamente, en tanto que la vía endovenosa provoca niveles más elevados pero con un rápido descenso de los mismos. Por ejemplo:⁽⁸⁾

1 g IM: 10-16 µg a los 30 minutos; 1-1,5 µg/ml a las 4 horas y no es detectable a las 8 horas.

2 g IM: 20-25 µg/ml a los 30-60 minutos; 3-7 µg/ml a las 4 horas y 1 µg/ml a las 8 horas.

2 g EV en infusión de 15 minutos: pico de 80 µg/ml y 5 µg/ml a la hora, lo que indica que la vía intramuscular es de elección.

Sinergismo: con aminoglicósidos para estafilococo.

Toxicidad: similar a penicilina.

PENICILINAS ANTISEUDOMONAS

Comprende:

1. Carbenicilina

2. Ticarcilina

3. Ureido penicilinas

{ Mezlocilina
Piperacilina
Azlocilina

CARBENICILINA^(16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: similar al de la penicilina, pero con receptores ubicados profundamente en la pared

celular exponiéndose a las betalactamasas periplásmicas.⁽⁸⁾

Farmacocinética: se distribuye en forma similar a la penicilina, pasando la barrera meníngea en un 20 % si está inflamada (niveles subterapéuticos). Se une a las proteínas en un 50 %.

Vida media: 60 minutos.

Excreción: se elimina por riñón por filtración glomerular. Se recupera hasta el 85 % de la dosis en 10 horas. Se acumula si hay disminución del filtrado glomerular.

Diálisis: la hemodiálisis reduce la concentración de la droga entre el 60-75 %.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: si el clearance de creatinina es menor a 10 ml se alcanzan niveles terapéuticos con dosis de 2 g cada 12 horas. Si, además, se asocia disfunción hepática (ictericia), son suficientes 2 g en 24 horas.

Volumen de distribución: 0.12-0.2 l/kg.⁽⁴⁾

Resistencia: beta-lactamasas.

Indicaciones: activo contra ciertas cepas de *P. aeruginosa*, *Proteus indol* positivo, *Enterobacter* y anaerobios (no es droga de elección). El resto del espectro es similar a la penicilina pero menos efectiva.

La CIM para los gérmenes Gram negativos sensibles es de 10-25 $\mu\text{g/ml}$, en tanto que para *Pseudomonas* es de 25-100 $\mu\text{g/ml}$ o más, lo que obliga a altas dosis. Con estas concentraciones inhibe *Acinetobacter* pero son resistentes *P. maltophilia* y cepacia.

Dosis: 400-500 mg/kg/día. En infecciones urinarias puede optarse por la vía IM dadas las altas concentraciones alcanzadas.

5 g EV: niveles superiores a 100 $\mu\text{g/ml}$, manteniéndose los niveles terapéuticos durante 4 horas. Aporta 4,7 mEq de Na por gramo.

1 g IM: niveles de 2.000-4.000 $\mu\text{g/ml}$ en orina.

Sinergismo: con aminoglucósidos contra varias enterobacterias, en especial *P. aeruginosa*.

Toxicidad: anafilaxia (rara); rush; neutropenia; eosinofilia; defectos de agregación plaquetaria; hipototemia; nefritis intersticial.

TICARCILINA^(8, 16, 29, 33, 37, 53, 59)

Los aspectos farmacológicos, mecanismo de acción y el espectro son similares al de la carbenicilina, pero es de 2 a 4 veces más activa contra *P. aeruginosa*, lo que permite utilizarla a dosis menores y con baja toxicidad.

Vida media: 70 minutos.

Unión a proteínas: 60 %.^(4, 8)

Diálisis: es removida por la hemodiálisis y diálisis peritoneal.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: si el filtrado glomerular es mayor de 50 ml/m, se debe indicar el 75 % de la dosis calculada; si se encuentra entre 10-50 ml/m se indicará el 50 % y si es inferior a 10 ml/m será el 25 %.

Volumen de distribución: 0.14 l/kg.

Dosis: 300 mg/kg/día. Aporta 5,2 mEq de Na por gramo de droga, pero libera menos sodio que la carbenicilina.

2 g EV: provoca niveles de 218 $\mu\text{g/ml}$, que se prolongan durante 7 horas con niveles terapéuticos.

UREIDO PENICILINAS^(16, 27, 28, 33, 37, 53, 59)

Sólo existen en nuestro medio la mezlocilina y piperacilina. Son las llamadas penicilinas de 4ª generación. Son derivados de la ampicilina, cuyas características son: mayor espectro, mayor actividad antipseudomonas, menor toxicidad que los aminoglucósidos, mayor penetración tisular, pero mayor susceptibilidad a las betalactamasas que el resto de los antibióticos betalactámicos.⁽²⁷⁾

Farmacocinética: se distribuyen en forma uniforme por todo el organismo. Pasan la barrera meníngea, alcanzando niveles terapéuticos si está inflamada. Se unen a las proteínas entre el 20-40 %.

Vida media: mezlocilina: 0.8 horas; piperacilina: 1 hora.

Excreción: se excretan en forma no metabolizada por riñón en un 70-80 % pero, además, en altas concentraciones por vía biliar,^(8, 37) lo que se acentúa durante el fallo renal actuando como freno al ascenso de las concentraciones séricas y requiriendo, por lo tanto, escasa corrección en la insuficiencia renal.

Diálisis: la hemodiálisis remueve entre el 35-50 % de ambas drogas.

Insuficiencia renal: sólo requieren corrección en caso de fallo renal y hepático concomitante.⁽³⁷⁾

Volumen de distribución: mezlocilina: 18-19 l; piperacilina: 16-19 l.

Resistencia: Beta-lactamasas. 30-40 % de resistencia primaria en enterobacterias, lo que limita su uso y contraindica la utilización como monodroga en sepsis. Se deben considerar drogas de 2ª línea y siempre combinadas con aminoglucósidos.

Indicaciones: la mayor ventaja es su actividad contra *P. aeruginosa* y *Klebsiella*. Actúan también contra el enterococo y el *B. fragilis*. Cubren el 80-95 % de las cepas de *P. aeruginosa* y sólo el 40-60 % de *Klebsiella*. La piperacilina es más activa que mezlocilina sobre las enterobacterias y *P. aeruginosa*; es tan activa como la ticarcilina y es ocho veces más activa que la carbenicilina.

Dosis: 200-300 mg/kg/día.

Administración: sólo parenteral.

Niveles séricos a los 30 minutos luego de 1, 2, 3, 4 y 5 g EV: 15-40; 82-100; 109-300 y 226 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Toxicidad: similares a carbenicilina y ticarcilina, pero menos frecuentes.

CEFALOSPORINAS

La aparición continua en el mercado de nuevas cefalosporinas induce fácilmente a confusión. En general las diferencias son sutiles pero los costos elevadísimos. Es difícil establecer una clasificación adecuada; quizá la más útil es la de O'Callaghan,^(28, 36) que las agrupa en cinco categorías según el comportamiento ante las betalactamasas, actividad antipseudomonas, vía y estabilidad metabólica.

Grupo 1: Cefalotina
Cefacetrilo
Cefapirina

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Uso parenteral
Metabólicamente inestables

Grupo 2: Cefazolina
Cefaloridina
Cefazaflur
Ceforanide
Cefotiam

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Uso parenteral
Metabólicamente estables

Grupo 3: Cefalexina
Cefaclor
Cefadroxil
Cefradina
Cefraticina

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Activas por vía oral
Metabólicamente estables

Grupo 4: grupo ideal, no existen drogas disponibles aún:
Resistentes a las beta-lactamasas
Activas contra pseudomonas
Activas por vía oral
Metabólicamente estables

Grupo 5: son las llamadas cefalosporinas de 2ª y 3ª generación. Como esta denominación puede inducir al error de considerar que las cefalosporinas pertenecientes a las últimas generaciones superan en todas las indicaciones a las anteriores, es conveniente agruparlas según el espectro:

Enterobacterias fermentadoras:

Cefotaxima
Cefuroxima
Cefamandol
Moxalactam
Cefotiam
Cefoperazona
Ceftizoxima
Cefmetazola

Pseudomonas:

Cefoperazona
Ceftazidina
Cefsulodina

Anaerobios:

Cefoxitina
Moxalactam

Nota: se subrayan las drogas más importantes de cada grupo.

Las drogas del grupo 5 se caracterizan por:

Alta resistencia a las beta-lactamasas
Algunas activas contra pseudomonas

Uso parenteral
Metabólicamente estables.

GENERALIDADES (4, 8, 16, 27, 28, 29, 30, 33, 35, 52, 53)

Mecanismo de acción: similar a la penicilina, pero uniéndose a receptores distintos, lo que permite asociar beta-lactámicos.

Farmacocinética: se distribuyen ampliamente en el organismo pero no pasan adecuadamente al líquido cefalorraquídeo⁽³⁰⁾ (excepto moxalactam y en menor grado cefotaxima) y ojos. Circulan unidas a las proteínas entre un 50-70%, si bien algunas como la cefradina, lo hace en un 10% y otras un 80% (cefazolina, cefamandol).^(4, 15)

Vida media: tienen un promedio de 40 minutos, excepto cefazolina (100 minutos) y moxalactam (120 minutos), lo que permite intervalos de administración más amplios.

Excreción: la mayoría de las cefalosporinas son excretadas por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular. Sin embargo, la cefoperazona se excreta en un 80% por hígado, obteniéndose los niveles más altos alcanzados por una cefalosporina en la vía biliar, incluso con obstrucción. En general no se metabolizan, excepto la cefuroxima, que lo hace en un 40% en el hígado y cefalotina en un 30%.

Diálisis: la hemodiálisis remueve a estas drogas en un porcentaje variable pero significativo (30-50%), por lo que las dosis deben ajustarse.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: deben ajustarse las dosis según el clearance de creatinina, si bien algunas sólo en grados extremos de insuficiencia (cefalotina)⁽⁴⁾ y otras (cefoperazona) no requieren ajuste por su excreción casi total por la vía biliar.

Resistencia⁽⁴⁷⁾: 1. Impermeabilidad de la pared bacteriana.

2. Modificación de la proteína fijadora.

3. Beta-lactamasas (la más importante).

En general las cefalosporinas de los grupos 1, 2 y 3 son estables ante las beta-lactamasas del estafilococo (cefalotina es superior a cefazolina), pero son altamente sensibles contra las beta-lactamasas de los bacilos gram negativos. Esto ha cambiado sensiblemente con la aparición de las cefalosporinas del grupo 5, resistentes a las beta-lactamasas, si bien algunos autores⁽⁴⁷⁾ les atribuyen la inducción enzimática de beta-lactamasas en bacilos gram negativos altamente activas contra otros antibióticos beta-lactámicos.

Indicaciones^(8, 16, 25, 52): es importante tener en cuenta que las cefalosporinas son sólo excepcionalmente fármacos de primera elección ante un germen desconocido, ya que, generalmente, existe otro antibiótico más potente y económico. Su amplia utilización se debe, fundamentalmente, a su reconocida actividad contra los patógenos más frecuentes: las escasas reacciones adversas y la posibilidad de utilizarlas en los pacientes alérgicos a la penicilina. Su elevado costo obliga a un uso racional.

1. **Sepsis estafilocócica:** de elección en las cepas beta-lactamasas positivas, meticilino sensibles. Utilizar de preferencia cefalotina, cefazolina o cefradina.

2. **Sepsis por probables enterobacterias:** utilizar las cefalosporinas del grupo 5 (cefotaxima, por ejemplo) o cefoperazona si se sospecha *Pseudomonas*. No superan a los aminoglucósidos. Se pueden dar asociados a éstos, en especial en neutropénicos o neoplásicos infectados. (5, 55)

3. **Sepsis por flora mixta (aerobia-anaerobia):** de origen ginecológico o colónico, puede utilizarse ceftioxitina como droga única.

4. **Meningitis neonatal o adquirida en el hospital:** puede utilizarse cefuroxima, cefotaxima o moxalactam como monodrogas.

Dosis	Intervalo (hs.)
Cefalotina: 4-12 g/día	4-6
Cefazolina: 2-6 g/día	6-8
Ceftioxitina: 4-12 g/día	4-6
Cefotaxima: 4-12 g/día	4-8
Cefuroxima: 4-12 g/día	4-8
Moxalactam: 2-6 g/día	8-12

Toxicidad: reacciones alérgicas: daño hepático; nefritis intersticial; prolongación del tiempo de protrombina (moxalactam); reacción tipo disulfiram; déficit de adhesión plaquetaria.

AMINOGLUCOSIDOS (16, 18, 29, 33, 40, 50, 51, 53)

Los más importantes son: gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, dibekacina y amikacina. Dado que comparten la mayoría de las características farmacológicas, se describirán en conjunto. Son los antibióticos de elección en la sepsis por bacilos gram negativos.

Mecanismo de acción: actúan uniéndose en forma irreversible con la subunidad ribosomal 30S, impidiendo la síntesis proteica.

Farmacocinética: la distribución por el organismo no es uniforme, no pasando, prácticamente, al líquido cefalorraquídeo aun con meningitis inflamadas; lo hace pobremente en el aparato respiratorio y alcanza niveles terapéuticos en pleura, articulaciones y vía biliar, salvo que exista obstrucción. Se acumula en la corteza renal y oído, donde ejerce sus efectos tóxicos más notables. Se concentra en orina 100 veces. Circulan unidos a las proteínas en forma mínima.

Vida media: es de aproximadamente 2,5 horas para todos ellos, y dependen estrictamente de la función renal. (4)

Excreción: se eliminan por riñón por filtración glomerular y se recupera el 90% de la droga en la orina de 24 horas. (4)

Volumen de distribución: varía entre 0,08 l/kg (amikacina) y 0,20 l/kg (gentamicina).

Insuficiencia renal (4, 27, 28, 51): la concentración sérica depende estrictamente de la función renal, debiendo ajustarse la dosis de acuerdo al nivel de creatinina en sangre o clearance de creatinina utilizando algunos de los nomogramas:

1. **Peso corporal sin corregir × dosis/kg por aplicación:** dosis cada 8 horas creatinina endógena.

Más exacto es determinar la dosis según el cálculo del peso magro del paciente:

Cálculo de peso magro:

$$\text{Hombre: } 1.1 \times \text{peso actual} - 128 \times \frac{p^2}{a^2}$$

$$\text{Mujer: } 1.07 \times \text{peso actual} - 148 \times \frac{p^2}{a^2}$$

Siendo: **p:** peso; **a:** altura

En base a este resultado se puede utilizar el siguiente nomograma:

$$2. \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso magro}}{72 \times \text{creatininemia (mg\%)}} : \% \text{ de la dosis a administrar.}$$

Diálisis: todos los aminoglucósidos son removidos por la hemodiálisis y menos por la diálisis peritoneal, debiendo ajustarse la dosis de acuerdo a la utilización de este procedimiento.

Resistencia

1. Disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana.
2. Mutación ribosomal.
3. Inactivación enzimática.

La amikacina es inactivada sólo por dos de los ocho sistemas enzimáticos bacterianos. De aparecer resistencia a la amikacina se debe considerar resistente a todo el grupo. Por ello, la amikacina será mantenida como droga de reserva.

Indicaciones: Sepsis a bacilos gram negativos incluidos *Pseudomonas*, si bien el uso indiscriminado de estos antibióticos ha provocado una disminución de la actividad contra este germen (amikacina en menor grado).

Pueden ser asociados con:

1. Penicilinas antipseudomonas (en especial en neutropénicos y neoplásicos). (26)
2. Cefalosporinas de primera generación, meticilina o vancomicina en la sepsis por estafilococo.
3. Ampicilina o vancomicina en la sepsis por enterococo.
4. Cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima) en la sepsis por el grupo *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia*. (5)
5. Cloranfenicol, clindamicina, metronidazol o ceftioxitina en la sepsis de origen ginecológico o colónico.

Dosis: gentamicina-tobramicina: 3-5 mg/kg/día.

Netilmicina: ídem.

Amikacina: 15 mg/kg/día.

Intervalo: gentamicina, tobramicina y netilmicina: cada 8 horas.

Amikacina: cada 8-12 horas.

Toxicidad: los efectos tóxicos dependen del nivel sérico, por lo que se sugiere infundir el antibiótico en 50 ml de solución dextrosa al 5% o fisiológica a pasar en 30 minutos.

Toxicidad mayor: renal, vestibular, auditiva, bloqueo neuromuscular.

Toxicidad menor: erupción cutánea, fiebre.

Los antibióticos menos tóxicos parecen ser tobramicina y netilmicina.

La toxicidad se potencia con la edad, hipotensión, cefaloridina (discutido), diuréticos de asa y otros antibióticos nefrotóxicos.

ANAEROBIOS

La utilización de antibióticos en cuyo espectro estén incluidos los gérmenes anaerobios, es un hecho frecuente en el tratamiento de la sepsis.

Debe sospecharse la acción de anaerobios en la sepsis de origen sinusal, respiratoria (neumonía aspirativa), ginecológica y colónica entre otras. En general se encuentran asociados a otros gérmenes (flora mixta) y requieren habitualmente asociación de antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos).

Muchas drogas antibacterianas tienen acción sobre los anaerobios "in vitro", pero no tienen utilidad práctica "in vivo", dado que no es factible lograr los niveles terapéuticos o bien, logrados esos niveles, presentan efectos tóxicos.

Desde el punto de vista práctico es interesante considerar que la mayoría de los anaerobios (esporulados y no esporulados) son sensibles a la penicilina con los niveles séricos obtenidos en la práctica médica. La excepción a esta simplificación es el *Bacteroides fragilis*, el anaerobio por excelencia de los procesos sépticos intraabdominales. A pesar de ello existen comunicaciones que indican que en los procesos supradiafragmáticos responde al tratamiento con penicilina.^(1,3)

Se pasará una ligera revista a los principales antibióticos con acción contra los anaerobios.

CLORANFENICOL (8, 16, 29, 33, 53, 57)

Mecanismo de acción: actúa sobre la subunidad 50S de los ribosomas 70S inhibiendo la unión peptídica por suprimir la actividad de la peptidiltransferasa. La lincomicina, clindamicina y los macrólidos ejercen inhibición competitiva sobre estos receptores, por lo que no deberán asociarse al cloranfenicol.

Farmacocinética: su distribución por el organismo es uniforme y excelente, de forma tal que pasa al líquido cefalorraquídeo en un 30-50 % con las meninges inflamadas. Se une a las proteínas entre el 50-60 %.^(4, 8, 13)

Vida media: 2,5 horas.

Volumen de distribución: 1.4 l/kg.^(4, 8)

Excreción: se metaboliza en el hígado. Se elimina por bilis en forma inactiva y por el riñón sólo se elimina entre el 5-10% de la droga activa y el resto como metabolitos inactivos.⁽⁸⁾

Insuficiencia renal: no modifica sus valores séricos.

Insuficiencia hepática: se deben adecuar las dosis.⁽⁸⁾

Diálisis: la hemodiálisis remueve la droga significativamente.⁽⁴⁾

Resistencia: 1. *Pseudomonas* y *Klebsiella*: disminución de la permeabilidad de la pared.

2. **Otros gérmenes gram negativos:** acetilación enzimática.

Indicaciones: es activo contra la mayoría de los anaerobios, por lo que puede utilizarse en la sepsis abdominal

que incluya a *B. fragilis* (inferior que clindamicina). Asociar aminoglucósidos.

– Sepsis por *Salmonella*.

– Meningitis por *H. influenzae* beta-lactamasa positivo.

Dosis: 20 mg/kg/día. Máximo: 3 g/día. En hepatopatías: 2 g/día (máximo). Se acepta como dosis total máxima 30 g.

Intervalo: cada 6 horas.

Toxicidad: aplasia medular (dosis dependiente e idiosincrasia). Se calcula que aparecerá un caso sobre 25.000-40.000 tratamientos.

– Síndrome gris del recién nacido.

– Neuritis óptica.

– Polineuritis.

CLINDAMICINA (16, 29, 35, 53, 57)

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis proteica uniéndose la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente en todo el organismo, pero no pasa prácticamente al líquido cefalorraquídeo aun con las meninges inflamadas. Se une a las proteínas un 60-95 %. No logra buenas concentraciones en el cerebro, pero sí en el hueso.^(4, 8)

Vida media: 2-2,5 horas.^(4, 8)

Excreción: la mayoría de la droga se inactiva en el hígado y se elimina por riñón, haciéndolo sólo un 5-10 % en forma activa.

Volumen de distribución: no se ha determinado.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: sólo reducir a la mitad de la dosis en los pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática: la vida media se prolonga unas 3 a 5 veces en la insuficiencia severa, debiendo adecuarse las dosis.

Resistencia: probablemente por modificación de la zona blanco, mediado por plásmidos.⁽¹⁷⁾

Indicaciones: sepsis por anaerobios (excepto absceso cerebral y meningitis). Es efectiva contra la mayoría de los anaerobios. Inhibe más del 98 % de las cepas de *B. fragilis*. No es efectiva contra el 10 % de los peptococos y de los clostridium.^(8, 13, 17)

Dosis: 900-4.800 mg/día.

Intervalo: cada 6 horas. Se debe diluir la dosis en 50 cc. de solución dextrosa al 5 % o solución fisiológica e infundir en 30 minutos.

Toxicidad: colitis pseudomembranosa; reacciones por hipersensibilidad; elevación de transaminasas.

METRONIDAZOL (3, 8, 16, 29, 33, 43, 53)

Mecanismo de acción: formación de intermediarios intracelulares sumamente tóxicos al ser reducido su grupo nitroso.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente en el organismo, penetrando en el líquido cefalorraquídeo aun con meninges sanas y obtiene niveles similares a los

séricos durante la meningitis.^(20, 24) Lo mismo sucede en el tejido cerebral. Se une a las proteínas en un 20%.

Vida media: 6-14 horas.

Excreción: se metaboliza en el hígado por acetilación y conjugación con ácido glucurónico, eliminándose por riñón. Algunos de sus metabolitos son activos.⁽⁸⁾

Volumen de distribución: 0.80 l/kg.

Insuficiencia renal: lo afecta mínimamente y no deben ajustarse las dosis.

Insuficiencia hepática: se elevan las concentraciones séricas, debiéndose ajustar las dosis.

Diálisis: es removido por la hemodiálisis, por lo que las dosis no deben ser disminuidas en anúricos sometidos a este procedimiento.

Indicaciones: es el agente bactericida más rápido contra *B. fragilis*. Es activo, además, contra clostridios, peptococos y peptoestreptococos. Poco efectivo contra actinomicos y propionobacterium.^(8, 13)

Dosis: inicial: 15 mg/kg/día. Mantenimiento: 7,5 mg/kg/día.

En forma práctica, se deben administrar a un adulto 1 g como dosis inicial y 500 mg en cada dosis de mantenimiento.

Intervalo: cada 6-8 horas.

Toxicidad: neuropatía periférica; acción disulfiram símil; potencia a los dicumarínicos; carcinogénesis;⁽³⁾ mutagénesis; neurotoxicidad.⁽²⁴⁾

CEFOXITINA^(8, 13, 16, 29, 33)

Para sus características farmacocinéticas remitirse a cefalosporinas. Tiene como ventaja sobre las restantes drogas, la escasa toxicidad y su espectro que involucra, además, a los bacilos gram negativos más habituales (excepto pseudomonas), por lo que puede ser utilizado como monodroga en las sepsis por flora mixta.

MISCELANEA

RIFAMPICINA^(1, 2, 4, 8, 11, 12, 22, 27, 31, 33, 44, 48)

Mecanismo de acción: actúa por inhibición del DNA dependiente de la RNA polimerasa.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por el organismo, obteniéndose niveles terapéuticos en pulmón, pleura, bronquios, hígado, bilis, orina, ganglios y células fagocitarias. Pasa al líquido cefalorraquídeo y cruza la barrera placentaria. Se une a las proteínas entre el 60-90%.

Vida media: 2-5 horas.

Excreción: 40% se excreta por bilis y 30-40% por orina. Se metaboliza por desacetilación.

Insuficiencia renal: no se deben modificar las dosis.

Insuficiencia hepática: deben ajustarse las dosis.

Volumen de distribución: se calcula en 160% del peso corporal atribuido a su excelente distribución intracelular.

Diálisis: no son modificados sus niveles.

Resistencia: rápida si se utiliza como monodroga.

Indicaciones: es el antibiótico de elección en las afecciones a estafilococo, epidermidis y en cepas tolerantes de estafilococo aureus, siempre asociado a otra droga antiestafilocócica para prevenir resistencia. Especialmente útil en infecciones protésicas.

3Dosis: 600-1.200 mg/día. Sólo se dispone para administrarse por vía oral. Intervalo: cada 12 horas.

Toxicidad: múltiples efectos adversos. Sumamente anti-génica e interacciones con diversas drogas (anticoagulantes, anovulatorios, antidiabéticos orales, etc.).

VANCOMICINA^(4, 8, 7, 10, 13, 14, 33, 34, 44)

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis del peptidoglicano (polímero de la pared bacteriana).

Farmacocinética: se distribuye uniformemente por el organismo pero sólo accede al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos si las meninges están inflamadas. Se une a las proteínas entre un 10-60%.^(4, 8)

Vida media: 6-8 horas.

Excreción: se excreta exclusivamente por riñón.

Insuficiencia renal: deben ajustarse estrictamente las dosis.

Diálisis: no es removida.

Indicaciones

1. Sepsis por estafilococo meticilino-resistente.
2. Sepsis por enterococo, asociado a aminoglucósidos.
3. Colitis pseudomembranosa.

Dosis: 1 g cada 12 horas. Puede indicarse 1 g cada 8 horas durante las primeras 72 horas. Asociado a aminoglucósidos: 0.5 g cada 8 horas. Se debe disolver en 100 cc. de solución dextrosa al 5% o solución fisiológica a pasar en 30-60 minutos.

Toxicidad: neurotoxicidad, nefrotoxicidad.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL (TMP-SMX)^(4, 6, 8, 9, 18, 45, 58)

Mecanismo de acción: inhiben pasos sucesivos en la síntesis del ácido tetrahidrofólico, que es un cofactor esencial para la formación de purinas. Aisladamente son bacteriostáticos, juntos son bactericidas.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente pero en distinta proporción cada uno de los componentes. Pasan al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos. TMP se concentra en próstata, siendo uno de los pocos agentes antibacterianos que lo hacen.

TMP se une a las proteínas entre el 40-70%.

SMX lo hace entre el 60-70%.

Vida media: TMP: 8-15 horas. SMX: 9-11 horas.

Excreción: se eliminan por riñón. TMP: 50% sin cambios y el resto en metabolitos conjugados. SMX: 30% sin cambios y el resto como metabolitos.

Volumen de distribución: TMP: 1-2 l/kg. SMX: 0.14-0.28 l/kg.

Insuficiencia renal: se deben ajustar las dosis. (4, 8)

Diálisis: la hemodiálisis remueve la droga.

Indicaciones: Sepsis por gérmenes Gram negativos, excepto *Pseudomonas*.

Infecciones por *Pneumocystis carinii*. Droga de elección en pacientes inmunodeprimidos (profilaxis y tratamiento).

Dosis: habitual. TMP: 160 mg. SMX: 800 mg cada 12 horas.

Pneumocystis carinii: TMP: 320 mg. SMX: 1.600 mg cada 6 horas. Actualmente no se dispone de presentación endovenosa.

Toxicidad: reacciones alérgicas, gastrointestinales, hematológicas.

COLISTINA (4, 8, 33, 60)

Mecanismo de acción: actúa como detergente catiónico que hidroliza la membrana citoplasmática de las bacterias.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente pero no pasa al líquido cefalorraquídeo. Se une a las proteínas entre el 70-80%.

Vida media: 3-8 horas.

Excreción: renal.

Insuficiencia renal: debe ajustarse estrictamente la dosis.

Diálisis: es removida por la diálisis peritoneal, pero no lo hace la hemodiálisis.

Volumen de distribución: se ignora.

Indicaciones: sepsis por bacilos Gram negativos, siendo en la actualidad, junto a la amikacina, el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*.

Dosis: 3-5 mg/kg/día. **Intervalo:** cada 12 horas.

Toxicidad: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, bloqueo muscular.

FOSFOMICINA (41, 28)

Actúa a nivel de la pared bacteriana. Sus dos principales ventajas son su excelente difusibilidad (ingresa al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos) y atoxicidad.

La desventaja radica en inducir rápidamente resistencia, que se controla indicando altas dosis. Su espectro incluye, esencialmente, *E. coli* y estafilococo, aun los meticilino-resistente.

Su indicación más útil son los procesos que involucren a estos dos gérmenes, en especial meningitis.

Dosis: 200-300 mg/kg/día. **Intervalo:** cada 4 horas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ARCHER, G.; TENEMBAUM, M.: Rifampin therapy of staphylococcus epidermidis. Use in infections from indwelling artificial devices. *JAMA*, vol. 240, Nº 8, pág. 751, Aug. 25, 1978.
- 2 BEAM, T.: Sequestration of staphylococci at inaccessible focus. *The Lancet*, October 25, págs. 792-94, 1975.
- 3 BEARD, M.; NOLLER, M.: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *The New England Journal of Medicine*, vol. 301, Nº 10, págs. 519-22, Sept. 6, 1979.
- 4 BENNET, W.: Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Antimicrobial agents. *Annals of Internal Medicine*, 931 (part II), págs. 62-89, 1980.
- 5 BODEY, G.; KETCHER, S.: A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *The American Journal of Medicine*, vol. 67, págs. 608-16, Oct. 1979.
- 6 COCKERILL, F.; RANDALL, E.: Trimetropima-sulfametoxazol. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 147-53, 1983.
- 7 CRAVEN, D.; KOLLISH, N.: Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant staphylococcus aureus. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 1, Jan. 1983.
- 8 CUNHA, B. (ed. huésped): Antimicrobial therapy. *The Medical Clinics of North America*, vol. 66, Nº 1, Jan. 1982.
- 9 ENNO, A.; CATOVSKY, D.: Co-Trimoxazole for prevention of infection in acute leukemia. *The Lancet*, págs. 195-97, August 19, 1978.
- 10 ESPOSITO, A.; GLECKMAN, R.: Vancomycin. A second look. *JAMA*, vol. 238, Nº 16, págs. 1756-57, Oct. 17, 1977.
- 11 FALLON, R.; LEES, A.: Probenecid and rifampin levels. *The Lancet*, October 25, págs. 792-94, 1975.
- 12 FAVILLE, R.; ZASKE, D.: Staphylococcus aureus endocarditis. *JAMA*, vol. 240, Nº 18, Oct. 27, 1978.
- 13 FINEGOLD, S.: Management of anaerobic infections. (UCLA conference). *Annals of Internal Medicine*, vol. 83, págs. 375-89, 1975.
- 14 GERACI, J.; HERMANS, P.: Vancomycin. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 55, págs. 88-91, 1983.
- 15 Gillet, A.; WISE, R.: Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man. *The Lancet*, pág. 962, May 6, 1978.
- 16 GOODMAN GILMAN, A.; GOODMAN, L.: The pharmacological basis of therapeutics. Sixth edition. Macmillan Publishing Co., Inc., 1980.
- 17 GUINEY, D.: Genetic analysis of clindamycin resistance in bacteroides species. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 47, Nº 3, March 1983.
- 18 GURWITH, M.; BRUNTON, J.: A prospective controlled investigation of prophylactic TMP/Sx in hospitalized granulocytopenic patients. *The American Journal of Medicine*, vol. 68, págs. 248-56, February 1979.
- 19 IANNINI, P.; CROSSLEY, K.: Therapy of staphylococcus aureus bacteremia associated with removable focus of infection. *Annals of Internal Medicine*, vol. 84, págs. 558-560, 1976.
- 20 INGHAM, H.; SELKON, J.: Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *British Medical Journal*, vol. 2, págs. 991-93, 1977.
- 21 INGHAM, H., et al.: Bacteroides fragilis resistant to metronidazole after long term therapy. *The Lancet*, vol. 1, pág. 214, Jan. 1978.
- 22 KAYE, D.: The clinical significance of tolerance of staphylococcus aureus. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, Nº 6, págs. 924-26, Dec. 1980.
- 23 KING, T.; KROGSTAD, D.: Spectrophotometric assessment of dose response curves for single antimicrobial agents and antimicrobial combinations. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 4, April 1983.
- 24 KUSUMY, R.; PLOUFFE, J.: Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, Nº 1, págs. 59-60, July 1980.
- 25 LANDESMAN, S.; CORRADO, M.: Difussion of a new beta-lactam (moxalactam) into cerebrospinal fluid. *The American Journal of Medicine*, vol. 69, págs. 92-98, July 1980.
- 26 LOVE, L.; SCHIMPF, S.: Randomized trial of empiric antibiotic therapy with ticarcillin in combination with gentamicin, amikacin or netilmicin in febrile patients with granulocytopenia and cancer. *The American Journal of Medicine*, vol. 66, págs. 603-10, April 1979.
- 27 MAGLIO, F.: Curso de antibiototerapia. Segundo Congreso Panamericano-Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Buenos Aires, 1983.
- 28 MAGLIO, F.: Curso de Terapia Intensiva y Medicina Crítica. Universidad del Salvador, Buenos Aires, años 1981 y 1982.
- 29 MANDELL, G.; DOUGLAS, G.; BENNET, J.: Principles and practice of Infectious diseases, Part. I. *Wiley Medical Publication*, 1979.
- 30 MANGI, R.; KUNDARGI, R.: Development of meningitis during cephalosin therapy. *Annals of Internal Medicine*, vol. 78, págs. 347-51, 1973.
- 31 MASSANARI, M.; DONTA, S.: The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. *Chest*, vol. 73, Nº 3, págs. 371-75, March 1978.
- 32 MEISEL, S.; BROWER, R.: Rifampin: a suicidal dose. *Annals of Internal Medicine*, vol. 92, Nº 2, pág. 262, February 1980.
- 33 MEYERS, B.: Antimicrobial prescribing. *Publishing by Antimicrobial Prescribing, Inc.* Princeton, N. Jersey, USA, 1983.
- 34 MOELLERING, R.; KROGSTAD, D.: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Annals of Internal Medicine*, vol. 94, págs. 343-46, 1981.
- 35 MORENO, E.; DE VEDIA, J.: Nuevas cefalosporinas. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 3, pág. 30, 1979.
- 36 O'CALLAGHAN, Ch.: Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the stabilised compounds. *J. Antimicrob. Chemoter.*, vol. 5, págs. 635-71, 1979.
- 37 PANCOAST, S.; JAHRE, J.: Mezlocillin in the Therapy of serious infections. *The American Journal of Medicine*, vol. 67, págs. 747-52, Nov. 1979.
- 38 POWEL, S.; THOMPSON, W.: Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 5, May 1983.
- 39 RAJASHEKARIAH, K.; RICET, T.: Clinical significance of tolerant strains of staphylococcus aureus in patients with endocarditis. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, págs. 796-801, 1980.

- 40 RANDALL, E.; KEYS, T.: The aminoglycosydes. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 79-87, 1983.
- 41 RODRIGUEZ, A.; OLAY, T.: Fosfomicina. Estudios clínicos controlados. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 2, pág. 70, 1979.
- 42 ROSENBLAT, J.: Laboratory test used to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 14-20, 1983.
- 43 ROSENBLAT, J.; RANDALL, E.: Metronidazole. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 154-57, 1983.
- 44 RYAN, J.; PACHNER, A.: Enterococcal meningitis. Combined vancomycin and rifampin therapy. *The American Journal of Medicine*, vol. 68, págs. 449-51, March 1980.
- 45 RUBIN, R.; SWARTZ, M.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *The New England Journal of Medicine*, págs. 426-32, Aug. 21, 1980.
- 46 SANDE, M.; SCHELD, M.: Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. *Annals of Internal Medicine*, vol. 92, págs. 390-95, 1980.
- 47 SANDERS, Ch.: Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 3, March 1983.
- 48 SANDERS, E.: Rifampin. *Annals of Internal Medicine*, vol. 85, págs. 82-86, 1976.
- 49 Septicaemia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Suppl. 31:7, 1982.
- 50 TCHOULAMJAN, A.: Nuestra experiencia con sisomicina. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 2, pág. 42, 1979.
- 51 TCHOULAMJAN, A.: Uso de los antibióticos oligoaminoglicósidos. *Anuario Iberoamericano de Infectopatología*, año 1980.
- 52 THOMPSON, R.; WRIGHT, A.: Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 79-87, 1983.
- 53 VAN SCOY, R.; WILKOWSKA, C.: Prophylactic use of antimicrobial agents. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 241-45, 1983.
- 54 VAN SCOY, R.; WILSON, W.: Antimicrobial agents in patients with renal insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 246-48, 1983.
- 55 WIERNIK, P.: The management of injections in the cancer patient. *JAMA*, vol. 244, Nº 2, págs. 185-87, July 11, 1980.
- 56 WILKOSKE, C.; HERMANS, P.: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 6-13, 1983.
- 57 WILSON, W.; COCKERILL, F.: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and clindamycin. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 92-98, 1983.
- 58 WORMSER, G.; KEUSCH, G.: Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. *Annals of Internal Medicine*, vol. 91, págs. 420-29, 1979.
- 59 WRIGHT, A.; WILKOWSKA, C.: The penicillins. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 21-32, 1983.
- 60 YOUMANS, G.; PATERSON, P.; SOMMERS, H.: The biologic and clinical basis of infectious diseases. W. B. Saunders Company, 1980.