

LA 5-METHYL-3PHENYL-4ISOXAZOLYL PENICILINA EN INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESTAFILOCOCO PRODUCTOR DE PENICILINASA*

Por

Hernando Rocha Posada **

Durante el tiempo comprendido entre 1941 y 1959, sólo fue posible obtener 7 preparados penicilínicos, debido a ciertas limitaciones y dificultades de la técnica de fermentación biosintética. Estos compuestos o derivados fueron las penicilinas K, F, dihidro F, X, O, V y G, con semejanzas y diferencias antibacterianas frente a los diferentes microorganismos y por lo tanto con variada actividad terapéutica. A pesar de tratarse del más antiguo de los antibióticos y de ser el más extensamente usado, todavía no es empleado con el debido cuidado y rigor científico, impuesto por las experiencias clínicas y farmacológicas.

En general la penicilina es activa contra organismos gram positivos y su acción es más bactericida que bacteriostática. "In vitro", el neumococo, el estreptococo, muchos estafilococos

y ciertos *Clostridium*, son rápidamente inhibidos; las neisserias *meningitidis* y *gonorrhoeae* también son susceptibles. Sin embargo, tiene la penicilina G alguna actividad frente a la *Salmonella typhosa* y bacterias del género *Proteus*, especialmente el *mirabilis*.

La síntesis de varios preparados penicilínicos, en algo diferente a la penicilina G, ha permitido obtener cierta especificidad y selectividad en el tratamiento de algunas infecciones, especialmente estafilocócicas.

Luégo del año de 1959 se dispuso de abundantes cantidades de ácido-6-amino-penicilínico (6A.P.A.), núcleo básico de la penicilina (25), con el cual fue posible obtener muchos preparados biosintéticos para ensayo farmacológico y microbiológico. El primero en exhibir algunas propiedades significativamente superior a las penicilinas naturales fue la alpha-phenoxyethyl-penicilina, conocida como feneticilina (syncillin), la cual podía administrarse por vía oral proporcionando niveles sanguíneos aproximadamente del doble que los obtenidos con la penicilina V y mucho más elevados que con la penicilina G. Con esta primera penicilina sintética se inició la

* Trabajo llevado a cabo en la Unidad de Patología Infecciosa (Biopatología) de la Sección de Medicina Interna, Universidad Nacional, Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, con subvención de los Laboratorios Bristol.

** Instructor Asociado de Medicina Interna, Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

solución del problema que representaba en patología infecciosa la resistencia del estafilococo, ya que la misma se mostró activa contra el 30% de los estafilococos resistentes.

Posteriormente apareció la *alpha-amino-benzyl-penicilina*, rotulada como *pembritin* (comercial), activa contra un buen número de microorganismos gram negativos, exceptuando la *Klebsiella aerobacter* y la *Pseudomonas aeruginosa* (24), y gram positivas, salvo los estafilococos resistentes a la penicilina G.

También aparecieron la *alpha-phenoxyprophyl-penicilina* (rotulada como *propicilina*), la *alpha-phenoxyisopropyl-penicilina* (no rotulada), la *alpha-phenoxybutyl-penicilina* (no rotulada) y la *alphaphenoxyisobutyl-penicilina* (no rotulada), las cuales son destruidas totalmente por la penicilinas, aunque más lentamente. Su actividad podría capacitarlas eventualmente para ser utilizadas frente a estafilococos productores de penicilinas. Sin embargo, aparentemente no tienen mayores ventajas sobre otras penicilinas sintéticas (13).

Un tercer grupo de penicilinas, con características interesantes frente a estafilococos productores de penicilinas y otros cocos, está representado por la *dimethoxy-phenil-penicilina*, rotulada como *meticilina* (*stafcilina*) y la *5-methyl-3 phenyl-4-isoxazoly-penicilina* rotulada como *oxacilina* (*prostafilina*)*. La primera, mucho más resistente que la segunda a la acción de la penicilinas, tiene el inconveniente de ser hidrolizada por el medio ácido gástrico, razón por la cual no se le puede administrar por vía oral. Con la segunda, que sí resiste elevadas concentraciones de iones hidrógenos (26), parece haberse llegado

a la solución del problema del estafilococo productor de penicilinas y por lo tanto resistente a la penicilina G (6).

Otra nueva penicilina sintética, usada en la Gran Bretaña, mas no en los Estados Unidos, es la *alpha-phenoxy-benzyl-penicilina* (*pembencilina*). Posee el mismo espectro antibacteriano que las otras penicilinas y una buena absorción oral. Con ella se logran niveles séricos más elevados que los obtenidos con la penicilina V y la *feticilina*. Su efectividad frente a estreptococos y otros microorganismos sensibles a la penicilina G, es en general menor, comparada con la penicilina V (5-23-9); sin embargo, su uso en faringitis estreptocócica ha sido muy satisfactoria.

Muy recientemente otra penicilina sintética ha comenzado a utilizarse con resultados muy promisorios. Se trata de la D(-) *alpha-amino-benzyl-penicilina* rotulada como *ampicilina* (*pentrexyl*). Es soluble en el medio ácido gástrico y por lo tanto activa por vía oral. Posee efecto bactericida con bajas concentraciones orgánicas y se elimina en gran parte por la orina y la bilis, careciendo de efectos tóxicos. Su espectro antibacteriano abarca bacterias gram positivas tales como estafilococos resistentes a la penicilina G, estreptococo *fecalis*, neumococo y neisserias, además de actuar sobre gran número de bacterias gram negativas como son el *Alcaligenes fecalis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerobacter*, *Proteus vulgaris*, salmonellas y shigellas y algunos bacilos gram positivos como el *Bacillus anthracis*.

Penicilinas. En 1940 Abraham y Chain informaron que la resistencia a la penicilina de microorganismos como la *Escherichia coli* y otros gérmenes gram negativos del grupo tifoideo, era debido a la presencia de una enzima denominada penicilinas, la cual rompe el anillo beta-láctico de la pe-

* La oxacilina, comercialmente registrada con el nombre de prostafilina, fue proporcionada gentilmente por los Laboratorios Bristol.

nicilina transformándola en ácido penicilinoico sin actividad antibacteriana.

El estafilococo resistente produce, "in vitro", escasas cantidades de enzima, pero el agregado de penicilina G aumenta en cientos de veces la producción de la misma; luego la penicilina actúa como un estimulante en la producción de penicilinas.

La enzima es capaz de inactivar las penicilinas a diferentes velocidades. Así, las formas F y K son más lentamente destruidas que la X y la G. La penicilina V muestra sólo escasas diferencias con la G y D(-)alpha-amino-benzyl-penicilina (ampicilina). La dimethoxy-phenyl-penicilina (metecilina), virtualmente es resistente a la degradación por la enzima y la oxacilina en un grado ligeramente inferior (7) (cuadros Nos. 1-2). Finalmente, la alpha-phenoxy-ethyl-penicilina (feneticilina), la a-phenoxy-propyl penicilina (propicilina), la a-phenoxy-isopropyl-penicilina, la a-phenoxy-butyl-penicilina y la a-phenoxy-isobutyl-penicilina, muestran una resistencia intermedia entre la penicilina G y la oxacilina.

Aparentemente la resistencia de los estafilococos a la penicilina depende de la rapidez con que el microorganismo produce penicilinas capaz de destruir la penicilina, antes de ser destruido por la misma. Por lo tanto, las penicilinas que permanezcan activas por largos períodos de tiempo, tendrán mayor actividad antibacteriana frente al estafilococo que aquellas que son rápidamente destruidas. El bacilo cereus produce una penicilinas mucho más potente que la estafilocócica, la cual es utilizada en el laboratorio para inactivar la penicilina en los medios de cultivo (29-8).

Las pruebas de sensibilidad a la penicilina G, bien por el método del disco o por el método de las diluciones en tubo, pueden constituir un método indirecto para conocer la produc-

ción de penicilinas, cuando la determinación de la misma no puede hacerse por técnicas especiales y apropiadas (51). Si la concentración inhibitoria es superior a 0.39 mcgs. o no se observa una significativa zona de inhibición con discos de 2 mcgs., la cepa puede considerarse como productora de penicilinas (19).

Recientemente se ha descubierto otra enzima denominada penicilina-acylase, frecuentemente referida como penicilina-amidasa. Esta enzima hidroliza la penicilina G a ácido-phenyl-acético (P.A.C.) y a ácido-6-amino-penicilánico (6A.P.A.), que aunque posee alguna propiedad antibacteriana nunca es comparable a la ejercida por la penicilina G. Poca importancia se le ha asignado a esta enzima, ya que la reducción de la cadena lateral que su acción produce, es reversible, pudiendo actuar como catalizadora en la adición de nuevas cadenas laterales. Esto ha sido aprovechado comercialmente para la producción de varios tipos de penicilina (17). Algunos investigadores relatan resistencia a la penicilina de algunas cepas bacterianas penicilino-amidasa positivas.

MATERIALES Y METODOS

El grupo de pacientes sometidos a la terapia con metil-fenil-isoxazolyl-penicilina ascendió a 38 entre hombres y mujeres, en su mayoría adultos. Fueron cuidadosamente seleccionados bacteriológicamente, desechándose todos aquellos casos que demostraron asociación bacteriana con gérmenes gram negativos. Todos fueron controlados clínicamente y a la mayoría se les practicó uno o más exámenes bacteriológicos de control. El método de aislamiento fue el usual para cocos gram positivos, sometiéndose todas las cepas de estafilococo a las pruebas de coagulación del plasma y de sensibilidad antibiótica frente a la oxacilina, penicilina G y otros qui-

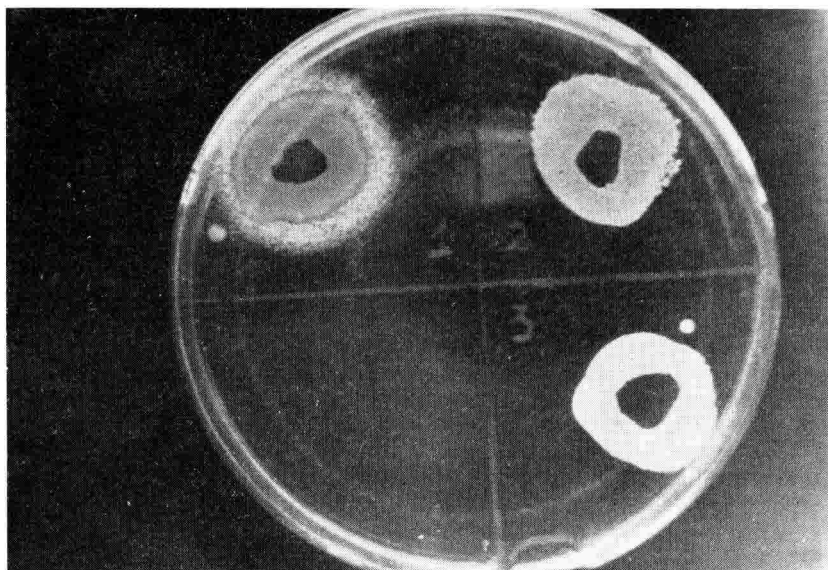
mio-antibióticos. Parte fundamental de esta observación clínica fue la investigación de la producción de penicilinas por parte de las cepas aisladas.

El método empleado se basa fundamentalmente en la difusión de la substancia inhibitoria de los organismos en crecimiento, dentro de un medio de agar-penicilina, sembrado con organismos penicilo-sensibles.

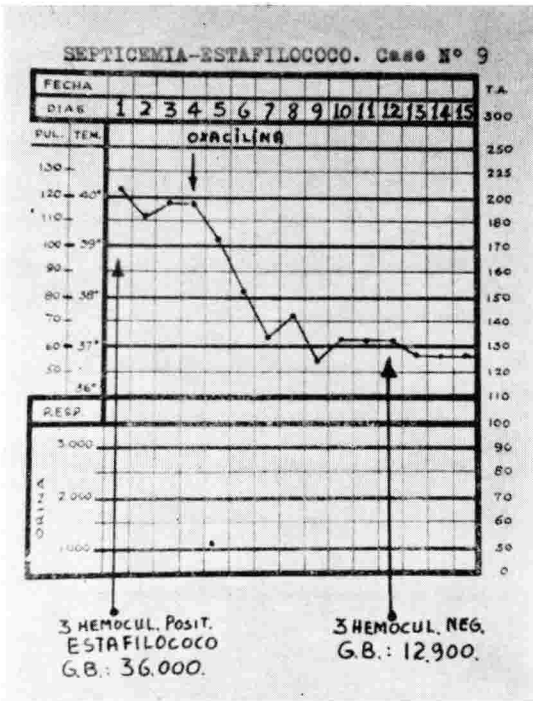
Se utilizó: a) infusión de cerebro-corazón-agar, el cual fue licuado y enfriado a una temperatura aproximada de 45°C ; b) una cepa de *Sarcina lútea*, aislada en el laboratorio, que se mostró sensible a una concentración de penicilina cristalina de 0.003 mcgs. por c.c. (equivalente a 0.005 U. por cc.). Esta cepa se sembró en caldo nutritivo y luego de 18 horas de incubación se agregó al medio de cultivo, hasta lograr una dilución final de 1:100. Conjuntamente se adicionó una solución fresca de penicilina G hasta obtener una concentración en el medio de 0.005 mcgs. (0.008 U.) por cc. La mezcla se virtió rápidamente

en cajas de petri estériles, dejándose enfriar y endurecer a la temperatura ambiente. El organismo a investigar, cultivado en caldo nutritivo durante 18 horas, se extendió con asa redonda sobre el agar, formando un círculo o una elipse y luego se incubó a 37°C . por 36 a 48 horas. La lectura se efectuó a las 24 horas.

Si el microorganismo sembrado en la superficie produce penicilinas, se desarrollará una zona de colonias satélites de *Sarcina lútea* en el agar bajo la superficie de crecimiento, que se extenderá hacia el centro y la periferia del anillo delineado. Esta cepa de *Sarcina* crece formando colonias opacas, con pigmento amarillo carmelita. Si no existe producción de penicilinas, la superficie y el fondo permanecen definitivamente claros: el crecimiento de la sarcina fue inhibido por la penicilina del medio. En el caso de que la cepa produzca penicilinas, ésta transformará la penicilina en ácido penicilinoico, inactivo, permitiendo el libre crecimiento de la sarcina.



Cepa No. 1: productora de penicilinas A. Cepas 2-3: controles negativos.
Cuadrante vacío: control del medio.



Septicemia Estafilocócica - Exito

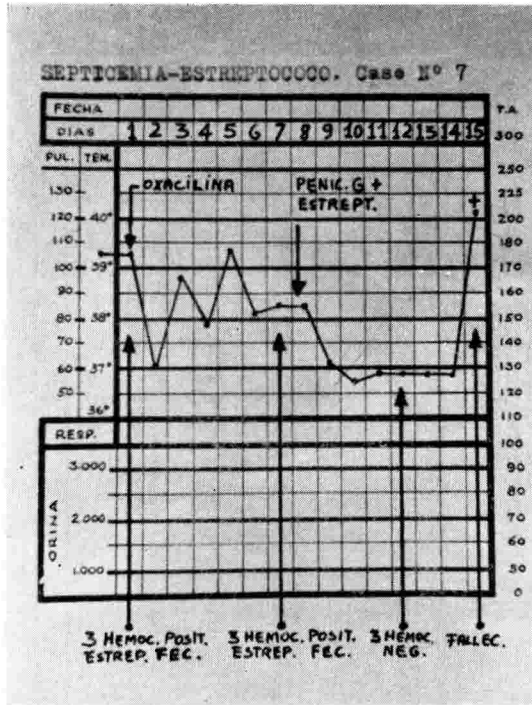
RESULTADOS

Sobre el total de casos estudiados, que ascendió a 38 entre hombres y mujeres, los resultados fueron satisfactorios en el 71.05%. A efectos de hacer más comprensibles los mismos, se han establecido grupos de enfermedades afines, anotándose en cada caso la gravedad del proceso, la dosis empleada, la duración del tratamiento, así como la vía de administración. Todas las cepas de estafilococo aisladas se mostraron resistentes a la penicilina G, mientras que el 90.9% de las mismas fue sensible a la oxacilina.

Septicemia. Este grupo comprendió 15 casos de sepsis, de los cuales 12 eran producidos por estafilococo, 2 por estreptococo (viridans y fecalis

respectivamente) y uno por la asociación de estafilococo y estreptococo viridans.

Habían sido tratados previamente con uno o varios antibióticos, once de ellos sin resultado. Fallecieron tres pacientes (casos 1, 2 y 4 referidos en la tabla I) a los cuales se les practicó autopsia. El primero sólo recibió oxacilina parenteral por 4 días (16 gms. en total) y la autopsia (N° 123/63) demostró una pielonefritis aguda abscedada, bronconeumonía severa, además de todos los cambios orgánicos propios de septicemia. El segundo caso, un craneofaringioma con sepsis postquirúrgica muy severa, había recibido previamente 222 millones de penicilina cristalina además de varios gramos de tetraciclina y novobiocina.



Septicemia Estreptocócica - Fracaso

Fue tratado con 6 gramos parenterales diarios de oxacilina por 12 días sin ningún resultado. La autopsia (N° 124/63) demostró trombosis del seno longitudinal superior, edema cerebral muy severo y cambios generales de septicemia. El último caso, también de pronóstico reservado desde un principio por la gravedad clínica (temperatura de 40.7° C. y avanzado estado de toxemia), no mejoró en ningún momento, luego de 7 días de tratamiento parenteral. La autopsia (N° 376/63) reveló trombosis de la vena safena interna, pericarditis y miocarditis aguda severa, además de múltiples abscesos musculares.

Los otros fracasos contabilizados (Nos. 3-5-6 y 7) eran igualmente casos muy graves con gran toxemia e

hipertermia y varios días de evolución. La falta de respuesta clínica a la administración de oxacilina obligó al cambio de antibiótico. Así, en un caso se administró aureomicina, en otro oxitetraciclina más penicilina cristalina y en el último estreptomina más penicilina. Todos los tres casos respondieron favorablemente. Es interesante anotar que el caso tratado con estreptomina era causado por estreptococo fecalis, germen éste que creció repetidamente en los cultivos de control cuando se administraba oxacilina, desapareciendo finalmente luego de la administración de penicilina más estreptomina.

En ocho casos (53.3%) la respuesta a la oxacilina fue excelente. Se trataba de pacientes igualmente con sep-

sis muy severa, fiebre de 39° a 40.5° C. y cuadro toxémico acentuado. La temperatura descendió entre el primero y el sexto días de tratamiento. Sólo un paciente recibió el antibiótico por vía parenteral exclusiva; en tres casos se inició parenteral combinándose al 3°-4° días por vía oral y en cuatro casos el tratamiento fue exclusivamente oral. Los hemocultivos seriados de control, practicados a cuatro de ellos, fueron negativos.

Afecciones óticas supuradas. (Tabla II). Este grupo comprendió siete pacientes con supuración ótica, a partir de la cual se aisló exclusivamente estafilococo patógeno. Tenían compromiso mastoideo dos de ellos y supuración bilateral tres de los cinco restantes. Todos los casos fueron clasificados clínicamente como leves y la terapia antibiótica fue exclusivamente oral, variando la dosis entre 1 y 4 gms. por día, por períodos de tiempo que oscilaron entre 7 y 15 días. Tres de ellos habían recibido previamente sulfas y antibióticos sin ningún resultado, mejorando dos luego de la terapia con oxacilina. En el 57.1% la otorrea desapareció totalmente. En un caso el antibiótico se asoció al tratamiento quirúrgico por tratarse de un colesteatoma, y en tres casos no se obtuvo ninguna mejoría clínica ni bacteriológica, ya que los cultivos seriados de control demostraron persistentemente el estafilococo.

Afecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo. (Tabla III). De este grupo fue tratado por vía parenteral sólo un caso y por vía oral los seis restantes, con una dosis más o menos semejante a la empleada en las afecciones óticas: 2 a 4 gms. diarios por períodos de tiempo de 4 a 15 días. En seis casos se aisló estafilococo patógeno puro y sólo en un paciente este germen se asoció a estreptococo beta hemolítico. Clínicamente todos fueron clasificados como leves. Los resulta-

dos en forma global fueron satisfactorios en el 85.79%.

Se refieren los resultados como mejoría en dos casos en los cuales se asoció la oxacilina al drenaje quirúrgico (abscesos de pared) y curación en los restantes, en los cuales el proceso cedió completamente. El fracaso referido (caso N° 7) correspondió a una fistula infectada luego de una laminectomía y tratada previamente con dosis elevadas de penicilina y eritromicina. A pesar de la oxacilina parenteral y local, la supuración persistió y el estafilococo se aisló en repetidos estudios bacteriológicos de control. Reoperado el paciente, se le halló una gasa, olvidada en la primera intervención, la cual se extrajo, cesando de inmediato la supuración.

Afecciones varias. (Tabla IV). Este grupo comprendió a cuatro pacientes con osteomielitis crónica, una aguda, dos pacientes con sinusitis maxilar aguda, un caso de adenitis inguinal supurada y uno de pitoráx derecho. Clínicamente fueron clasificados como leves siete de ellos y dos como graves (osteomielitis 2 y 3). Los resultados fueron satisfactorios en todos los casos. Recibieron oxacilina oral ocho de ellos, a la dosis de 3 gms. por término medio y por períodos de tiempo que oscilaron entre 5 y 16 días. Los procesos sinusales agudos y la adenitis inguinal curaron completamente. Los casos de osteomielitis mejoraron notoriamente su supuración y, si bien no desapareció, sí se demostró la ausencia del estafilococo en cultivos de control, aunque aparecieron gérmenes gram negativos (*E. coli*, *Paracolobactrum*, *Klebsiella aerobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*). La persistencia de la supuración, atribuible a esta variación bacteriológica es debida a que los pacientes permanecen en sala séptica. Es posible que con un aislamiento adecuado se eviten las sobreinfecciones. Finalmen-

te, al paciente con piotórax se le asoció a la terapia antibiótica la decorticación, saliendo por curación.

COMENTARIOS

La oxacilina es la sal sódica del monohidrato 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-penicilina, preparada por acetilación a partir del ácido 6-amino penicilina (6A.P.A.) (31) y del ácido 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl carboxílico. Es considerablemente más resistente a la acción ácida que la meticilina, pero menos que la feneticilina. Su espectro antibacteriano es cualitativamente similar al de la penicilina G (16-15-1). Al igual que la feneticilina, es menos activa que la penicilina G frente a cepas sensibles, pero muy efectiva frente a cepas resistentes (19).

El estreptococo fecalis (18) y otros estreptococos, así como el neumococo, son menos sensibles a la oxacilina que a la penicilina G (7-14-26). Su efectividad ante espiroquetas y clostridias (14) no ha sido comprobada, careciendo de acción totalmente frente a bacterias de los géneros *Proteus*, *Escherichia* y *Hemophilus*.

Su más interesante propiedad es la firme actividad frente a cepas de estafilococo productoras de penicilinas (25), la mayoría de las cuales son inhibidas "in vitro" por concentraciones inferiores a los 0.78 mcg. White y col. (30), en un reciente estudio, demostraron, sobre 30 cepas de estafilococo productoras de penicilinas, una inhibición de todas ellas con concentraciones de 6.25 mcgs. de oxacilina, mientras que con las mismas concentraciones de meticilina, feneticilina y penicilina G, eran inhibidas sólo el 86%, 33% y 30% de las cepas respectivamente. Aun con una concentración de 3.12 mcgs. la oxacilina inhibió todas las cepas, mientras que sólo un 63% era inhibido por la meticilina y ninguna por la feneticilina

y la penicilina G. Aparentemente no se han desarrollado cepas resistentes de microorganismos que sean susceptibles a la oxacilina (7-2-4-11).

Algunas investigaciones recientes han permitido observar que la meticilina y la oxacilina desarrollan efectos nocivos no vistos por el uso de la penicilina G, como son cierta nefrotoxicidad (cit. 19) y granulocitopenia (22-27) con la meticilina y sólo ocasional elevación de la transaminasa glutámica sérica con el uso de la oxacilina (cit. 19); náuseas, vómito y diarrea, son efectos colaterales de excepción luego de su administración oral (19).

Esta mínima toxicidad, la relativa escasez de trastornos alérgicos (7-10-21-19), la rápida absorción por el tracto gastrointestinal y la resistencia a la acción de la penicilinas, hacen de la oxacilina la droga antibiótica de elección en el tratamiento de los procesos sépticos producidos por estafilococo resistente a la penicilina G. Luego de una simple dosis oral de 250 mgs., los niveles sanguíneos son elevados y efectivos a la hora de la ingestión, persistiendo por lo menos durante 4 horas. Cuando se administra una dosis de 500 mgs. cada seis horas, se obtienen niveles sostenidos de 0.5 mcgs. por cc. (7). Sin embargo, en aquellos casos en que se desee obtener niveles más altos sostenidos de oxacilina sin aumentar la dosis, la administración de probenecid que "bloquea" la excreción renal del antibiótico, está indicada (28). Numerosos investigadores (21-20-19-12) recomiendan minimizar el uso de las penicilinas sintéticas como forma de evitar la aparición de resistencia. Martin y Welman (21) aconsejan su uso cuando el estafilococo se muestre resistente a la penicilina G, utilizando esta última electivamente cuando la cepa se muestra sensible. Dividen las afecciones estafilocócicas en tres grupos, con el objeto de puntualizar

normas terapéuticas. La endocarditis estafilocócica, la única representante del primer grupo, debe ser tratada en primera instancia con penicilina G, debido a que su poder bactericida es superior al de las penicilinas sintéticas. Si la cepa se muestra resistente debe usarse electivamente la oxacilina, antes que drogas que poseen cierta toxicidad como son la kanamicina, vancomicina y ristocetina. El segundo grupo incluye bacteremia, meningitis, neumonía, abscesos viscerales, peritonitis, mastoiditis, artritis y ciertas infecciones del tracto urinario. Si bien las mencionadas infecciones pueden tratarse con antibióticos del tipo de la eritromicina y la novobiocina, el uso de las penicilinas sintéticas debe tenerse en consideración, aunque su indicación no es primordial como en el caso de la endocarditis. Sin embargo, opinan, su uso es preferible al empleo de drogas más tóxicas como son la vancomicina, la kanamicina, el cloranfenicol, la ristocetina, etc. Finalmente, en el tercer grupo incluyen infecciones cutáneas, abscesos dentales, otitis, mastoiditis, sinusitis, enteritis, faringo-amigdalitis, osteomielitis y algunas infecciones urinarias. Debido al hecho de que estas afecciones requieren una terapéutica menos heroica, que puede complementarse con drenaje quirúrgico, es aconsejable escoger entre la eritromicina, la triacetiloleandomicina y la novobiocina, si el germen es resistente a la penicilina G. Ahora bien, si no es posible su aplicación, utilizar las penicilinas sintéticas. El empleo de kanamicina, vancomicina, cloranfenicol, ristocetina, tetraciclina y nitrofuranos debe considerarse en último término.

Algunos autores (19) recomiendan iniciar el tratamiento con penicilina G, asociada a una penicilina sintética, cuando no se conoce la sensibilidad bacteriana a la primera. Si el microorganismo se muestra sensible, continuar con Benzyl-penicilina, desconti-

nuando la forma sintética; en caso contrario continuar ésta por vía parenteral, si el caso lo requiere, o bien cambiar por vía oral.

White y Smith (30) utilizaron la oxacilina oral en un grupo de pacientes con infecciones producidas esencialmente por estafilococo resistente a la penicilina G, previamente tratados con otros antibióticos. La observación clínica se hizo en osteomielitis, bacteremias, celulitis, piodermis e infecciones respiratorias. La respuesta fue favorable en todos. Bunn y col. (7) relatan igualmente excelentes resultados en un grupo similar.

Gadner y col. (12) recomiendan la oxacilina como el antibiótico de elección en el tratamiento de la enteritis estafilocócica o enteritis pseudomembranosa. En 12 de 18 casos observados, la respuesta clínica a la eritromicina y cloranfenicol fue muy pobre, ya que la fiebre, la diarrea y la toxemia persistieron. Esta misma situación persistió aún con el uso de otros antibióticos como la kanamicina, la ristocetina y la novobiocina. Por el contrario, con el uso de la oxacilina la respuesta fue dramática: la fiebre y la distensión abdominal cedieron en 48 horas y la diarrea en 72; todos los seis casos sobrevivieron mientras que fallecieron 8 de los 12 casos tratados con otros antibióticos. Klein y col. (18) relatan una casuística más numerosa de pacientes con infecciones estafilocócicas del tracto respiratorio bajo, bacteremia, endocarditis, neumonía y traqueobronquitis. De los 124 casos tratados, fallecieron el 35% de los clínicamente graves. La mortalidad en las infecciones respiratorias ascendió a 44% y en la bacteremia al 56%. En la Unidad de Patología Infecciosa la mortalidad ascendió al 46.7% en el grupo de septicemia tratado.

Schumer (26) evalúa clínicamente 56 casos de celulitis, abscesos, infección de fístulas, peritonitis y septicemia

mias, producidas exclusivamente por estafilococo. Los resultados globales satisfactorios ascendieron al 83%, cifra esta que se halla dentro del 75 al 85% de éxitos relatados por numerosos investigadores con el uso de la oxacilina. Estas cifras son comparables al 71.05% de los éxitos que se relatan en el presente trabajo.

RESUMEN

Se ensayó la 5-methyl 3-phenyl-4-isoxazolyl-penicilina en un grupo seleccionado de pacientes con infección

localizada o sistematizada producida por estafilococo productor de penicilina; se describe la técnica para investigar la producción de penicilinas por una cepa bacteriana. Los resultados fueron satisfactorios en el 71.05% del total de los casos estudiados que incluían 15 septicemias, 7 afecciones óticas supuradas, 7 infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo y 9 infecciones varias. El uso oral o parenteral de la oxacilina no conllevó ninguna manifestación de intolerancia o de toxicidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Abu-Nassar, H., William, T. W., and Yow, E. M. — "Comparative: laboratory and clinical observations on two oral penicillins oxacillin and ancillin". *Am. J. M. Sc.* 245: 459, 1963.
2. Allen, J. D., Roberts, C. E., and Kerby, W. M. M. — "Staphylococcal septicemia treated with methicillin". *New Eng. J. Med.*, 266: 111, 1962.
3. "Appraisal of the penicillins". *Lancet* 2: 562, Sep. 14, 1963.
4. Artz, C. P., and Grogan, J. B. — "Staphylococcal infections, incidence environmental and laboratory studies". *Ann. Surg.*, 154: 573, 1961.
5. Barber, M., and Watworth, P. M. — "Antibacterial Activity of penicillins". *Brit. M. J.*, 1: 1159, 1962.
6. Bulger, R. J., Lindholm, D. D., Murray, J. S., and Kerby, W. M. M. — "Effect of uremia on methicillin and oxacillin blood levels". *J. A. M. A.* 187 (5): 319, Feb. 1, 1964.
7. Bunn, P. A., and Amrerg, J. — "Initial Clinical and laboratory experiences with methyl-phenyl. Isoxazolyl-penicillin (P-12)". *New York State J. of Med.* 61 (24): 4158, Dec. 15, 1961.
8. Cartelon, J., and Hanburger, M. — "Unmasking of false-negative blood cultures in patients receiving new penicillins". *J.A.M.A.*, 186 (2): 157, 1963.
9. Carter, M. J., and Brumfitt, W. — "Bacteriological and clinical studies with phenoxy-benzyl penicillin". *Brit. M. J.*, 1: 80, 1962.
10. Cockcroft, W. H. — "Antibiotics for staphylococcal infection". *Canad. Med. Ass. J.* 89: 1033, Nov. 16, 1963.
11. Dickinson, J. M., and Pride, M. B. — "Treatment of staphylococcal infections with methicillin". *Brit. Med. J.*, 1: 432, 1962.
12. Gardner, R. J., Hanegar, G., and Preston, F. W. — "Staphylococcus, enterocolitis". *Arch. of Surg.*, 87 (1): 58, July, 1963.
13. Gourevitch, A., Hunt, G. A., Luttinger, J. R., Cormack, C. C., and Lein, J. — "Activity of a-phenoxyalkyl-penicillins against sensitive and resistant staphylococci". *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 107: 455, 1961.
14. High, R. H., and Huang, N. N. — "Penicillin G and related compounds". *Ped. Clin. of N. Am.*, 10 (3): 745- Aug., 1963.
15. Kirby, W. M. M., Rosenfeld, L. S., and Brodie, J. — "Oxacillin: laboratory and clinical evaluation". *J. A. M. A.*, 181: 739, 1962.
16. Klein, J. O., Sabath, L. D., and Finland, M. — "Laboratory Studies on oxacillin. In vitro activity against staphylococci and some other bacterial pathogens. Absorption and urinary excretion in normal young men". *Am. J. N. Sc.* 245: 399, 1963.
17. Klein, J. O., and Finland, M. — "The new penicillins". *The New Eng. J. of Med.*, 269 (19): 1019, Nov. 7, 1963.
18. Klein, J. O., Sabath, L. D., Steinhaver, B. W., and Finland, M. — "Oxacillin treatment of severe staphylococcal infections". *The New Eng. J. of Med.*, 269 (23): 1215, Dec. 5, 1963.

19. Koenig, M. G. — "The treatment of staphylococcal infections". *The Med. Clin. of N. Am.*, 47 (5): 1231, Sep., 1963.
20. Louria, D. B. — "The treatment of endocarditis". *Am. Heart J.*, 66 (3): 429, Sep., 1963.
21. Martin, W. J., and Wellman, W. E. "Clinically useful antimicrobial agents. A selection of regimen". *Postgrad. Med.*, 33 (5): 507, May, 1963.
22. McElfresh, A. E., and Huang, N. N. Bone-marrow depression resulting the administration of methicillin". *New Eng. J. Med.*, 266: 246, 1962.
23. Rollo, I. M., Somers, G. F., and Burley, D. M. — "Bacteriological and pharmacological properties of phenoxy-benzyl-penicillin". *Brit. M. J.*, 1: 76, 1962.
24. Ross, S., Lovien, E. W., Zaremba, E. A., Burgeois, L., and Puig, J. R. — "Alpha-aminobenzyl penicillin: New Broad Spectrum Antibiotic". *J. A. M. A.*, 182: 238, 1963.
25. Sabath, L. D., Klein, J. O., and Finland, M. — "Ancillin (2-biphenyl-penicillin): Antibacterial activity and clinical pharmacology". *The Am. J. of the Med. Sc.*, 246 (2): 129, Aug., 1963.
26. Schumer, W. — "Sodium oxacillin in surgical infections. Clinical evaluation". *Arch. of Surgery*, 87 (3): 507, Sept., 1963.
27. Simon, H. J., and Rantz, L. A. — "The newer penicillins. II. Clinical experiences with methicillin and oxacillin". *Ann. Int. Med.* 57: 344, 1962.
28. Simon, H. J., and Rantz, L. A. — "The newer penicillins. I. Bacteriological and clinical pharmacological investigation with methicillin and oxacillin". *Ann. Int. Med.* 57: 335, 1962.
29. Stewart, G. T., Harrison, P. M., and Halt, R. J. — "Microbiologic studies on sodium 6- (2,6- dimethoxybenzamida) penicillinate monohydrate (BRL 1241) in vitro and in patients". *Brith. Med. J.*, 2: 694, 1960.
30. White, A. C., and Smith, J. — "Antistaphylococcal Activity of Penicillin P12". *Am. J. of the Med. Sc.*, 241 (2): 124, Feb., 1962.

CUADRO N° 1.

Grupo de penicilina	Inactivación por penicilinasas	Acción contra estafilococo no productor de penicilinasas y otros cocos
I. Benzyl-penicilina (G) Phenoxymethyl-penicilina (V) Alpha-aminobenzyl penicilina (pembritin)	Rápida y completa.	Muy efectiva.
II. A-phenoxyethyl-penicilina (feneticilina) A-phenoxypropyl-penicilina (propicilina) A-phenoxisopropyl-penicilina (no rotulada) A-phenoxybutyl-penicilina (no rotulada) A-phenoxisobutil-penicilina (no rotulada)	Lenta pero usualmente completa.	Algunas veces tan efectivas como las penicilinas del grupo I.
III. Dimethoxyphenyl-penicilina (meticilina) Methyl-phenyl-isoxazolyl penicilina (oxacilina).	Ausente o lenta incompleta.	Moderadamente efectiva.

CUADRO N° 2.

GRADOS DE DESTRUCCION DE LAS PRINCIPALES PENICILINAS

Penicilina	Penicilinasas estafilococo	Penicilinasas bacilo cereus
Penicilina G	100 %	100 %
Feneticilina	87 %	90 %
Meticilina	0.4 %	2.3 %
Oxacilina	0.6 %	1.2 %

TABLA N° I
SEPTICEMIA

Caso	Germen	Trat. previo	Dosis	Oxacil.	Dosis día gms.	Duración días	Dosis total gms.	Evolución
1	Estaf.	Estrep-Acrom.	3-6 gms.	I. M.	4	4	16	Fracaso *
2	Estaf.	Tet. Pen. Nov.	2-222 mill. 3 g.	I. M.	4	19	76	Fracaso *
3	Estaf.	Pen.	12 mill.	I. M.	3	6	18	Fracaso *
4	Estaf.	Pen. Tetrac.	112 mill. 12 g.	I. M.	3	7	21	Fracaso *
5	Estaf.	Pen. Estrep.	62 mill.	I. M.	1,5	14	88	Fracaso
			6 g.	Oral	4,5			
6	Estaf.	Ninguna	—	I. M.	3	10	30	Fracaso
7	Enteroc.	Ninguna	—	I. M.	4	7	28	Fracaso
8	Estaf.	Pen.	11 mill.	I. M.	3	7	21	Curación
9	Estaf.	Pen. Clor.	36 mill.	I. M.	4	20	100	Curación
			4 g.	Oral	6			
10	Estaf.	Ninguna	—	Oral	6	16	96	Curación
11	Estaf.	Pen.	40 mill.	I. M.	3			
			84 mill.	Oral	4	16	61	Curación
12	Estaf.	Pen.	120 mill.	Oral	6	25	150	Curación
13	Estaf.	Pen.	—	Oral	6	12	72	Curación
14	Estrep virid.	Ninguna	—	Oral	5	20	100	Curación
15	Estaf. *	Pen. Sulf.	73 mill.	I. M.	2	13	44	Curación
	Estrep virid.		4 g.	Oral	4			

* Fallecidos.

TABLA N° II
AFECCIONES OTICAS SUPURADAS

Caso	Afección	Trat. ant. previo	Oxacil.	Dosis dia. gms.	Dosis total	Días	Evolución
1	Otit. med. sup. cron.	Ninguno	Oral	1	7	7	Curación
2	Otit. med. sup. cron.	Pen. 17 mill. sulf. 7 g.	Oral	3	21	7	Curación
3	Otit. med. sup. cron.	Cloranf. pen.	Oral	1.5	22.5	15	Fracaso
4	Otit. med. sup. cron. bilateral	Pen.	Oral	1.3	19	9	Curación
5	Otit. med. sup. cron. bilateral	Ninguno	Oral	2	20	10	Fracaso
6	Otomast. cron.	Ninguno	Oral	4	36	9	Fracaso
7	Colecteotoma- Otomast. cron. *	Ninguno	Oral	2	14	7	Curación

* Asociado con tratamiento quirúrgico.

TABLA N° III
AFECCIONES BACTERIANAS DE LA PIEL Y TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO

Caso	Afección	Germen	Trat. previo	Oxacil.	Dosis gms.	Durac. días	Evolución	Control bacteriol.
1	Absceso de pared *	Estaf.	Pen. 17 mill. clorf. 18 g.	Oral	2	7	Mejoría	No
2	Absceso de pared *	Estaf.	Ninguno	Oral	2	15	Mejoría	Negativo
3	Herida infectada	Estaf. *	Ninguno	Oral	2	7	Curación	Negativo
4	Deshidrosis impet.	Estrep. B.	Ninguno	Oral	4	4	Curación	No
5	Piodermitis folic.	Estaf.	Ninguno	Oral	3	6	Curación	No
6	Piodermitis folic.	Estaf.	Ninguno	Oral	2	6	Curación	No
7	Fistula lumbar	Estaf.	Pen. 10 mill. erit. 28 g.	I. M.	2	8	Fracaso	Estaf.

* Asociado con drenaje quirúrgico. Los casos que figuran como no controlados no tenían supuración alguna para cultivar.

TABLA N° IV
AFECCIONES VARIAS

Caso	Afección	Trat. previo	Oxacil.	Dosis por día gms.	Duración	Dosis total	Evolución	Control bacteriol.
1	Osteom. costal cron.	Ninguno	I. M.	2	12	24	Mejoría	No
2	Osteom. iliaca cron.	Pen. 2 mill. clorf. 15 g. tetrac. 8 g.	Oral	2	16	32	Mejoría	Negativo
3	Osteom. tibial aguda	Ninguno	Oral	4	12	48	Mejoría	Negativo
4	Osteom. tibial cron.	Tetrac.	Oral	2	11	22	Mejoría	Negativo
5	Osteom. tibial cron.	Ninguno	Oral	2	14	28	Mejoría	Negativo
6	Sinusitis max. ag. unit.	Ninguno	Oral	1	13	13	Curación	No
7	Sinusitis max ag. bil.	Ninguno	Oral	1.5	15	21.5	Curación	No
8	Adenitis inguinal sup.	Ninguno	Oral	3	7	21	Curación	No
9	Pitórax der. *	Pen. 70 mill. estrept. 17 g.	Oral	4	5	20	Mejoría	Negativo

* Asociado a decorticación.