

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"USO DE FENOXYMETIL PENICILINA EN INFECCIONES RESPIRATORIAS EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL".

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos

Por

BEATRIZ TEJEDA VASSAUX DE ARGUETA

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Mayo de 1969.

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS
- III. MATERIAL Y METODOS
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS:

Se ignora con exactitud cuando y como fueron concebidas las primeras ideas sobre antibióticos. En 1874, Roberts describió por primera vez la acción antagónica de una bacteria sobre otra. En 1877, Pasteur y Joubert presentaron trabajos similares. En 1885, Babés, describe en un artículo, sus observaciones acerca de como una bacteria produce sustancias químicas o modifica el medio, propiciando la destrucción de otra y luminosa^{mente} sugiere la posibilidad del uso terapéutico de esta observación en enfermedades del género humano.

Desde Pasteur se tenía, pues la idea de la Antibiosis, pero el uso clínico de tales trabajos fué más que limitada por la toxicidad de las sustancias, su limitada eficacia y por el mayor énfasis que por ese entonces se le daba al uso de vacunas, sueros inmunes y otros métodos destinados a aumentar la resistencia del huésped.

Alrededor de cincuenta años después, Sir Alexan-

der Fleming, reabrió de nuevo el interés en este campo y su célebre descubrimiento al observar como un cultivo de Estafilococos, era inhibido en su crecimiento -- por áreas de contaminación micótica, inició la era moderna de los antibióticos, al comprobar que extractos de dicho hongo, inhibían el crecimiento de ciertas especies bacterianas. El hongo con el cual trabajó fué del género *Penicillium* y de allí el nombre : Penicilina.

En 1940, el grupo de Oxford (Chain, Florey, Abraham), aislaron pequeñas cantidades del hongo y determinaron su efectividad sobre gérmenes gram positivos. Sin embargo, las cantidades del medicamento eran muy escasas y dedicadas en su mayoría a fines experimentales.

No fué sino hasta los años de 1941-45, en que por necesidades bélicas, los Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra, lograron una producción a gran escala para uso terapéutico.

A pesar de que en 1947, Du Vigneaud y colaboradores, sintetizaron la molécula de la penicilina, la producción seguía siendo por biosíntesis y hasta los inicios de la década del cincuenta solo eran usados a nivel práctico, la Benzyl-penicilina (Penicilina G) y la penicilina V ó Fenoximetil-Penicilina.

Para ese entonces la resistencia que había desarrollado el estafilococo alcanzaba niveles alarmantes y esto provocó otro brillante período en la historia de las penicilinas: en 1953, Cato, determinó que el hongo *Penicillium chrysogenum* sintetizaba el núcleo antes de fijar -- las cadenas laterales de su estructura y diseñó un método para bloquear la fijación de estas cadenas. Bachelor y colaboradores determinaron en 1959 que este núcleo era el ácido 6 amino penicilánico (6 APA). Produciendo variaciones en las cadenas laterales, se llegó a la creación de penicilinas semisintéticas de amplio uso terapéutico en la actualidad.

A este respecto, debemos dejar asentado en estos preliminares que en líneas generales, las infecciones que antes respondían a las penicilinas naturales, lo siguen haciendo con excelentes resultados clínicos, exceptuando desde luego, el estafilococo penicilino-resistente. En igualdad de circunstancias, la eficacia terapéutica de las penicilinas semisintéticas, no mejora la de las penicilinas naturales y se debe insistir en que el uso indiscriminado de las penicilinas semisintéticas planteará a la larga problemas de difícil resolución puesto que ya se conocen, incluso, ciertas cepas de estafilococos resistentes a estos medicamentos. Es en parte por eso que decidimos analizar en este pequeño trabajo la eficacia de una de las penicilinas naturales: la Fenoximetil-Penicilina o penicilina V, cuya gran característica es de ser estable en medio ácido que agregado a su fácil absorción gastrointestinal la hace un antibiótico de amplio uso por vía oral.

Decidimos, pues analizar en una corta serie de casos, si en nuestro medio hospitalario, ciertas infecciones en pacientes pediátricos y que fueran sensibles a la penicilina, respondían adecuadamente al uso de este antibiótico, ahorrando así al niño enfermo y angustiado un nuevo sufrimiento en su ya torturado organismo; el dolor que una inyección hipodérmica representa. Esto último parecerá "vano sentimentalismo femenino" pero jamás me parecerá el dolor sintoma trivial que se mire en los demás con resignación, desapego y fatalismo, como una voluntad de la naturaleza o de los dioses. Dejaré a los poetas, a los filósofos y a los místicos el cuidado de --- exaltar el dolor, yo que soy médico, no olvidaré que no está en los planes de la naturaleza, que no es una ley ineluctable de la especie, que gasta, tortura y trituradura con sus dientes siempre nuevos. No olvidaré que el dolor es malo, inútil y monstruoso y que hay que vencerlo".

MATERIAL Y METODOS:

El material empleado en este trabajo fué:

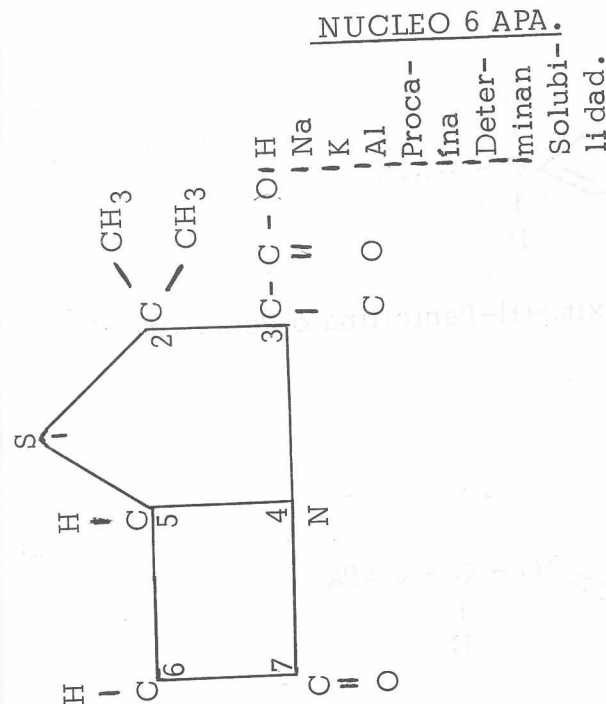
- a) Fenoximetil-Penicilina o Penicilina V. (1)*
- b) Un grupo de 48 niños manejados en el Departamento de Pediatría del Hospital General "San Juan de Dios", con infecciones de medianas a graves, en su mayoría bronconeumonías, que ameritaron hospitalización.

La Fenoximetil-Penicilina es una penicilina cuya base como ya dijimos es un núcleo que es común a todas las demás penicilinas: Acido 6 amino penicilánico, resultante de la fusión de un anillo beta lactato y un anillo tiazolidínico. Esta estructura lleva en el Carbono 6, un grupo amino y es en éste en donde se incorporan los diferentes radicales que determinan las propiedades de la absorción y sobretodo el espectro de las diferentes penicilinas. En el Carbono 3, --

lleva un grupo carboxílico y, a su vez, en este se agre

(1)* OSPEN. Suspensión. Proporcionado por la Casa -- Biochemie (Austria).

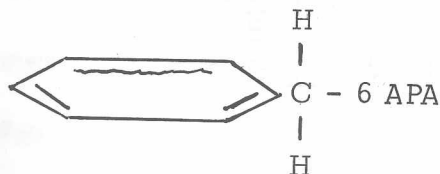
gan elementos que determinarán la solubilidad del medicamento.



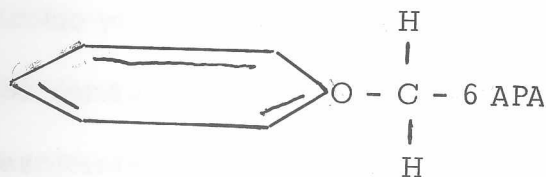
H
H
R - N - C
=

Determina
Absorción
y
Espectro.

El radical que le corresponde a la Benzyl-Penicilina o Penicilina G es:



Y el de la Fenoximetil-Penicilina o Penicilina V, es:



Ya mencionamos que la Fenoximetil-penicilina, tiene su principal característica en ser ácido-estable y por lo tanto susceptible a absorción intestinal que se hace sobretodo a nivel del Duodeno. Aproximadamente 65% de una dosis es absorbida. Otras Fenoxipenicilinas, obtenidas al alargar las cadenas laterales

(etil, propil, benzil) son mucho mejor absorbidas y alcanzan mayores concentraciones pero tienen la enorme desventaja de tener mayor rapidez de excreción, menos actividad antibacteriana y mayor costo por lo cual no son prácticas. La administración de 250 miligramos de Fenoximetil-penicilina equivale, es decir alcanza igual concentración que 600,000 unidades de Penicilina G --procaína. Sin embargo la excreción de penicilina V es mucho más rápida y entre 4 y 6 horas de su administración no se detecta su presencia en el suero. El pico de concentración es más alto cuando se administra con el estómago vacío, pero la cantidad total absorbida no se afecta por la presencia de alimentos.

El espectro de la Fenoximetil-penicilina es, en líneas generales, igual a la de la Penicilina G; son, pues, utilizadas en infecciones causadas por estreptococos, neumococos, meningococos, gonococo y treponema sifilítico. Han sido tratadas con éxito, infecciones por Baci-

lo carbuncoso, Actynomices israeli, Pasterella multocida (séptica), Erisipelothrix insidiosa y Listeria Monocytogenes y las cepas de estafilococos sensibles.

Desde luego, no se debe olvidar que la Penicilina V en su caracter de tal, entraña los mismos peligros de alergia que puede llegar a ser fatal en el caso de shock anafiláctico y que esta alergia es cruzada con la penicilina G y las penicilinas semisintéticas.

Para este trabajo en particular se uso Fenoximetil -Penicilina en suspensión (que contenía 120 mlgrms. por cada 5 cc. igual a 200,000 U.). La dosis que se usó fue de 100 mlgrms por kilo de peso para 24 horas en tomas que se repartieron cada 4-6 horas. Como mencionamos anteriormente, se trabajó en 48 niños que consultaron al Departamento de Pediatría del Hospital General de Guatemala, con procesos infecciosos mediana a severa gravedad, infecciones localizadas en su mayoría, en el aparato respiratorio. Analizaremos bre-

vemente este material pero antes queremos hacer notar - que éstos pacientes fueron escogidos al azar, indiscriminadamente, sin adoptar patrones o condiciones especiales.

1.- SEXO:

Hombres:	28	58%
Mujeres:	20	42%

2.- Edad:

0 a 6 meses:	19	39%
6 a 12 "	8	16%
12 a 18 "	4	8%
18 a 24 "	6	12%
2 a 3 años	4	8%
3 a 4 "	4	8%
4 a 5 "	2	4%
5 a 6 "	0	0%
6 a 7 "	1	2%

Nota: % sin aproximación decimal.

La mayor parte de pacientes, pues, eran lactantes y el porcentaje fué disminuyendo con la edad.

3.- RAZA:

Ladinos:	47
Indigenas:	1

La determinación de la raza, es un dato, a nuestro juicio inexacto ya que los patrones de evaluación de este factor no son adecuados y su determinación es difícil.

4.- ESTADO NUTRICIONAL:

Un dato muy importante, evidentemente, ya que es uno de los factores importantes que determinan el grado de respuesta a la terapéutica, puesto que un niño desnutrido, se encuentra en una posición de desventaja en su lucha contra la noxa infecciosa. Se hallaron los siguientes datos:

Con Deficit Nutricional:	34
Con estado nutricional aceptable:	14

Los niños con déficit nutricional fueron clasificados así:

Desnutrición Grado I.	5
Desnutrición Grado II.	15
Desnutrición Grado III.	9
Desnutrición Grado IV.	5

5.- DIAGNOSTICO DE TRABAJO EN BASE AL CUAL SE INICIO EL TRATAMIENTO CON FENOXIMETIL-PENICILINA:

NA:

Bronconeumonías:	41
Neumonías:	6
Escarlatina:	1

Fueron hospitalizados 46. Una niña de 7 años con Escarlatina y una Bronconeumonía parahiliar moderada en una paciente de 11 meses, fueron manejadas ambulatoriamente. El Diagnóstico se hizo en base clínica, Radiológica y estudio Microbiológico, con las limitaciones que expondremos más adelante.

6.- TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

0 a 1 día	7
1 a 2 días	5
3 a 4 días	19
5 a 6 días	7
7 a 8 días	5
9 a 10 días	2
No reportados	3

Los síntomas y signos más frecuentes anotados en

el interrogatorio y afirmados por las madres fueron:

Fiebre:	48
Tos	47
Dificultad Respiratoria:	23
Anorexia:	12
Irritabilidad	2
Deposiciones Diarreicas	2
Cianosis	1

El examen físico y los estudios radiológicos y microbiológicos, comprobaron los hallazgos usuales en procesos pulmonares tipo Bronconeumonía y Neumonía:

a) Temperatura:

Febriles:	38
Afebriles:	10

Los pacientes que no presentaron fiebre fueron pacientes desnutridos y en muy malas condiciones generales.

b) Frecuencia Respiratoria:

20 a 30 por minuto	5
30 a 40 por minuto	7

40 a 50 por minuto	8
40 a 60 por minuto	10
No reportados:	18

Hemos de admitir lo inexcusable de el último renglón que solamente expresa deficiente observación clínica del paciente.

c) Estertores:

Positivos en 46 pacientes

Ausentes en 2 pacientes

De los dos pacientes sin estertores uno era un proceso de Escarlatina sin afección pulmonar y el otro presentaba lo que se calificó como Respiración Ruda.

30 pacientes presentaron franco tiraje intercostal y/o subcostal. Los datos anteriores se incluyeron para dar una idea de la gravedad que los pacientes presentaban. Es difícil establecer un patrón a este respecto y poderlo trasladar al papel para manifestar el exacto grado de gravedad que un paciente de este tipo presenta. Quizás sea útil hacer mención de que por dramática es-

casez de camas, en nuestro hospital se ingresan pa--
 cientes con procesos broncopulmonares solamente si -
 se clasifican como graves o moderadamente graves. --
 Así, frecuentemente nos vemos obligados a manejar am
 bulatoriamente, procesos broncoeumónicos moderados
 en niños que no presentan franco déficit respiratorio y
 su estado nutricional es aceptable. 46 de 48 pacientes
 de nuestra serie fueron hospitalizados con lo cual pode
 mos deducir, basado en las observaciones anteriores -
 que eran casos de infecciones moderadamente graves o
 graves.

d) Estudio Radiológico:

Se efectuó en 47 pacientes, La niña con escarlati-
 na no fue sometida a este estudio por no presentar afec-
 ción pulmonar. Las descripciones radiológicas se resu-

men así: Neumonía Lóbulo Medio Derecho 1

Neumonía Lóbulo Superior Dere-

cho 2

Neumonía Basal Derecha	2
Neumonía Derecha extensa, tipo estafilococcica	1
Bronconeumonía Bilateral	29
Bronconeumonía Parahiliar	7
Bronconeumonía Lóbulo Su- perior Derecho	3
Bronconeumonía Basal Dere- cha	2

e) Estudio Microbiológico:

1.- Frotos de garganta:

Practicados:	43
No practicados	5

Gérmenes Reportados:

Estafilococo	31
Neumococo	8
Monilia	2
Klebsiella	1
Aerobacter	1

11 Cultivos de Garganta:

Practicados	42
No practicados	6

Gérmenes Reportados:

Estafilococo	30
Neumococo	4
Klebsiella	2

Gérmenes reportados...

Estreptococo	1
Monilia	2
Aerobacter	3

Ya mencionamos con anterioridad que este trabajo presentó múltiples limitaciones; los datos anteriores son una de ellas: los estudios microbiológicos en nuestro hospital, debemos admitirlo, no son del todo confiables por varias razones que no entraremos a analizar. Además son incompletos. Hubo frecuentemente incongruencia entre frote y cultivo y los gérmenes no fueron completamente tipificados: así el estafilococo nos fué reportado como lo anotamos: Estafilococo a secas. No se hizo en ningún caso estudio de la sensibilidad del germen. Nuestras bases diagnósticas fueron básicamente clínicas y radiológicas.

RESULTADOS:

El análisis adecuado de nuestros resultados es definitivamente la parte más difícil de este sencillo trabajo. Trataremos de exponer, tal vez un poco desordenadamente, nuestras observaciones a este respecto.

Dos limitaciones básicas fueron determinantes en las dificultades encontradas para la elaboración de resultados:

a) Nuestro Hospital no se puede dar el lujo de mantener a un niño el suficiente tiempo para observarlo en toda la evolución de su enfermedad (de tipo pulmonar sobre todo) por dos razones: la urgente necesidad de movilización rápida por falta de camas y el peligro potencial de que el niño contraiga otras infecciones sobre todo de tipo infectocontagiosa que hecharían por la borda toda la mejoría lograda.

b) A pesar de que se les proporcionó la medicina a

las madres cuando los niños egresaron mejorados y se les insistió largamente en la necesidad de volver a control posterior, no hubo, por evidentes razones socio-culturales, la suficiente motivación y solamente nueve pacientes lograron ser controlados posteriormente.

Los datos que pudimos recopilar son los siguientes:

1.) El período de hospitalización osciló entre un día y treintidos con un promedio de nueve días de estancia hospitalaria.

2.) Condición de Descargo:

Mejorados:	40
Curados:	3
No mejorados:	1
Fallecidos:	4

El paciente no mejorado fué un paciente con Bronconeumonía que desarrolló tos ferina y hubo de trasladarse a otro Centro Hospitalario los pacientes fallecidos fue--

ron 4. Lo más interesante es que de los pacientes mejorados y curados que fueron 43, 37 usaron exclusivamente Fenoximetil-penicilina.

3.) Complicaciones durante la hospitalización:

Gastroenterocolitis + DHE	11
Infección Urinaria + GECA + DHE	2
Sarampión	2
Sarampión + GECA + DHE	1
Tos Ferina	1
Total:	17

Las complicaciones anteriores, fueron determinantes para que en 7 casos se decidiera el uso de otro antibiótico: en 4 pacientes se cambió a Kanamicina, de ellos, dos mejoraron y pudieron egresar, otro fué trasladado al Hospital de infecto-contagiosas por presentar tos ferina, el restante paciente falleció a los 22 días de hospitalización y se comprobó el diagnóstico de neumonía a estafilococo, más desnutrición marasmática grado 4. En otros pacientes hubo de cambiarse a Penicilina G (cristalina), uno --

regresó mejorado de ellos, dos fallecieron comprobándose --
 los diagnósticos de Bronconeumonía bilateral severa más --
 GECA + DHE + Desnutrición Grado 4. Y en el otro pneumo--
 nía lobar bilateral más desnutrición grado 4. En el otro pa
 ciente fallecido se usó exclusivamente Fenoximetil-penici-
 na, comprobándose a la autopsia el diagnóstico de bronco
 neumonía bilateral más desnutrición.

.) De los 9 pacientes que regresaron a control se recopila
 on los siguientes datos:

- a) Dos niños presentaron moniliasis oral al séptimo --
 día de tratamiento que respondió a terapéutica con-
 vencional; sin embargo estaban curados de su proce
 so bronconeumónico comprobado en control radiológi
 co.
- b) Cinco pacientes se descargaron como definitivamen-
 te curados con control radiológico.
- c) El paciente con escarlatina se le descargó curado.

y

- d) Un paciente que había egresado después de 48 ho
 ras de tratamiento inicial con mejoría evidente de su cua
 su cuadro bronconeumónico regresó a los 5 días --
 con empeoramiento de su enfermedad y GECA + --
 DHE sobre-agregados. Se determinó que la madre
 no le había dado la medicina nunca, a pesar de --
 que se le había proporcionado en suficiente canti-
 dad. Hubo de usarse otro antibiótico y posterior-
 mente egresó mejorado.

DISCUSION:

Evaluando retrospectivamente nuestros datos, hemos ahora, de analizar lo útil que pueda haber en él.

Los resultados de terapéutica con Fenoximetil-Penicilina en nuestra serie son aceptables: 43 pacientes pediátricos en una serie de 48 horas con procesos bronconeumónicos fueron egresados mejorados y curados, de ellos, 37 usaron exclusivamente penicilina por vía oral, resultados que pueden compararse en líneas generales a los del uso de penicilina G.

Ventajas Encontradas:

a) Utilidad de la divulgación de este recurso terapéutico; esto no quiere decir que sea ignorado por los médicos de nuestro medio, pero hay cierto grado de desconfianza en frecuentar su uso, por dudas respecto a la efectividad de la dosis al tomar en cuenta su vía de administración.

Después de este corto estudio creemos sinceramente

que la Fenoximetil-penicilina debería ser una droga más frecuentemente abordada, desde luego si la indicación es precisa.

b) Su fácil administración y absorción por vía oral es una ventaja al ahorrar el dolor de una inyección hipodérmica frecuente, sobre todo en pacientes pediátricos, facilitando así, la motivación del niño hacia su medicamento y hacia su pediatra.

c) La respuesta terapéutica a gérmenes sensibles es buena y en líneas generales comparables a penicilina G. Desde luego creemos que se ha de circunscribir su uso a infecciones leves o moderadamente graves.

d) Mayor facilidad de manejo en pacientes ambulatorios siempre y cuando se encuentre con una madre inteligente y motivada para seguir adecuadamente las instrucciones. La mayor facilidad que representa la administración, en dosis oral repetida, de un medicamento, es evidente sobre la inyección hipodérmica repetida ca

da 4 ó 12 horas.

Limitaciones encontradas: a) Es un medicamento que económicamente representa mayor esfuerzo: en otras palabras la penicilina (V) es más cara que la penicilina G, -- pero no más que penicilina semisintética u otros antibióticos.

d) Definitivamente, no es adecuada usarla en pacientes que vomitan o tienen diarrea; sin embargo, en nuestra serie, a algunos pacientes con diarrea se les continuó el medicamento con buena respuesta terapéutica. Muchas veces, sobre todo en medio hospitalario, el personal de Enfermería, agobiado por excesivo trabajo, descuida la apropiada ingesta del medicamento y el niño devuelve parte del mismo (lo escupe) o lo vomita (sin tener propiamente afección gastrointestinal) y las dosis no son entonces adecuadas.

Otras observaciones que podrían caber en este capítulo son:

a) No debe olvidarse que las penicilinas natules (G ó V)

siguen siendo drogas de primera línea y elección en infecciones por gérmenes sensibles. En igualdad de circunstancias y dosis, es bueno repetirlo, estas penicilinas -- no son superadas por las penicilinas semisintéticas en cuanto a actividad, quedando éstas últimas pues, sólo, el líneas generales, para casos de resistencia, sobre todo en cuanto a estafilococo se refiere.

b) Notamos que pacientes que no marchaban bien con las dosis, mejoraron al aumentarlos; luego a nuestro juicio, creemos que usamos dosis bajas y que estas deben usarse en cantidades más elevadas tanto como por ejemplo dosis equivalentes a --- 500,000 U. cada 3 horas (240 mgs.).

CONCLUSIONES:

- 1.) Las penicilinas naturales deben considerarse como drogas de elección para el tratamiento de infecciones a gérmenes sensibles. Definitivamente deben de preferirse, al uso a veces indiscriminado de penicilinas semisintéticas ya que en igualdad de circunstancias son más activas.
- 2.) Entre las penicilinas naturales la penicilina V o Fenoximetil-penicilina, puede usarse con éxito en ciertas infecciones a gérmenes sensibles con cuadros leves ó moderadamente graves.
- 3.) En vista de que la penicilina V o Fenoximetil-penicilina tiene una excelente absorción al administrarse por vía oral, no debe usarse en pacientes que vomitan o tienen diarrea y que entonces las dosis no alcanzan niveles óptimos.
- 4.) En casos bien escogidos las infecciones a gérmenes sensibles tratados con Fenoximetil-penicilina respon

den igual a los tratados con penicilina G.

- 5.) Las dosis que deban emplearse, dependen del grado de gravedad del cuadro y es aconsejable el uso de dosis un poco más elevadas que los que se usaron en este trabajo. La dosis aconsejable es un equivalente de 400,000 a 500,000 U. Y la frecuencia no debe ser mayor de cada 4 horas para óptimos resultados.
- 6.) En nuestro medio, hospitales generales por razones de facilidad de trabajo económico etc., quizás sea más adecuado el uso de penicilina G.
- 7.) En casos tratados ambulatoriamente y esté indicado el uso de penicilina, creo que es más adecuado el uso de penicilina V aún teniendo en cuenta el mayor esfuerzo económico que representa.

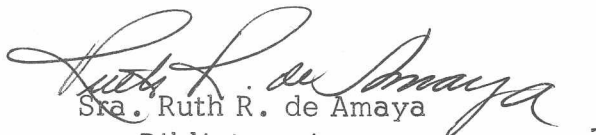
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berlin, H. and Brante G.; Studies of oral utilization of penicilin V; Antibiotics Annual; 1958-1959, pp. 149-157.
- 2.- Hewitt, William: La Penicilina, Su histórico Impacto en la Terapéutica Anti-infecciosa; Semana Médica de Centroamérica y Panamá, edición especial 1969. pp. 5-7.
- 3.- Hoeprich, Paul D.: Nuevos Antimicrobianos para tratamiento de infecciones causadas por bacilos gram negativos. Clínicas Médicas de Norteamérica, Sep. 1967 pp 1127-1152.
- 4.- Guatemala, Hospital General, Archivo: Hospital - General, Julio-Septiembre 1968.
- 5.- Kirby, W.: Sumario de la Conferencia sobre Valorización comparativa de las penicilinas de Amplio espectro y otros antibióticos; Semana Médica de Centroamérica y Panamá; edición especial 1969 pp. 22-30.
- 6.- Martin, William J.: Penicilina Nuevas: Clínicas Médicas de Norteamérica, Sept. 1967 p 1107.
- 7.- MaCracken, George, Eichenwald Neinz; Tratamiento Antimicrobiano en la Lactancia y la Niñez - en 1966; Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Mayo de 1966, pp. 231-250.
- 8.- Saunders, Eugene y, Leighton E. Cluff; Mecanismos de acción de los Antimicrobianos. Clínicas -

pediátricas de Norteamérica. Febrero 1968 pp.
3-12.

- 9.- Sheehan, John; Químicas de las Penicilinas
Sintéticas y Semisintéticas; Semana Mé-
dica de Centroamefica y Panamá. ed. es-
pecial 1969. pp: 8-13.
- 10- Soroloff, La Penicilina, versión al español del Dr.
Ignacio González. México. Fondo de Cul-
tura Económica 1950.
- 11- Spitzzy and Doujak P. Blood levels after oral adminis-
tration of Penicilin V acid or Penicilin Salt
in relation to gastric acidity, Antibiotics --
Annual 1958-1959, pp. 165-167.
- 12- Stewart, G.T.; Importancia clínica y epidemiológica
de las penicilinas nuevas y antiguas. Clí-
nicas Pediátricas de Norteamérica. Feb. --
1968, pp: 13-32.
- 13- Turck, Marvin and Robert Petersdorf: Treatment of -
opportunistic infections complicating anti-
biotic. therapy. Modern Treatment. 3: ---
1107-1115, Sept. 66.

Vo. Bo.


Sra. Ruth R. de Amaya
Bibliotecaria.

BR. BEATRIZ TEJEDA VASSAUX DE ARGUETA

DR. VICTOR ARGUETA VON KAENEL
Asesor.

DR. VICTOR ARGUETA V. K.
Revisor

DR. RONALDO LUNA AZURDIA
Director de Fase III.

DR. FRANCISCO VILLAGRAN M.
Secretario.

Vo. Bo.

DR. JULIO DE LEON M.
Decano.