

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"PRIMER ENSAYO CLINICO DE TOBRAMICINA
EN GUATEMALA"

(ESTUDIO CLINICO, HOSPITAL GENERAL
SAN JUAN DE DIOS DE GUATEMALA)

TESIS

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

POR

JULIO ENRIQUE CACERES FIGUEROA

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, noviembre de 1975

PLAN DE TESIS

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	2
A. GENERALES	2
B. ESPECIFICOS	2
III. ASPECTOS GENERALES	3
IV. MATERIAL Y METODOS	9
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSIONES	21
VII. CONCLUSIONES	23
VIII. BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCION

La práctica hospitalaria nos enfrenta día a día con infecciones serias, las más de ellas, causadas por microorganismos gram negativos, los cuales han estado sufriendo cambios en su susceptibilidad, debido al uso indebido de drogas. El hallazgo común de microorganismos resistentes, motivó el inicio de este ensayo clínico, utilizando un nuevo aminoglicosido, "LA TOBRAMICINA", cuyo espectro de actividad es aún desconocido en Guatemala.

OBJETIVOS

Generales:

- 1- Dar a conocer por medio del presente trabajo, un nuevo antibiótico.
- 2- Brindar al médico una nueva alternativa para el tratamiento de infecciones serias causadas por microorganismos gram negativos que presentan resistencia a otros antibióticos.

Específicos:

- 1- Evaluación clínica de la tobramicina en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos susceptibles.
- 2- Evaluación de posibles efectos tóxicos y reacciones laterales de este antibiótico.

ASPECTOS GENERALES

TOBRAMICINA

La tobramicina es un nuevo antibiótico bactericida de la familia de los aminoglicósidos producido por el *ESTREPTOMYCES TENEBRARIUS*, un actinomiceto aislado por primera vez de una muestra de suelo obtenida en Hermosillo Sonora México en 1957.

Streptomyces tenebrarius en un medio propicio de fermentación produce un grupo de antibióticos aminoglicósidos conocidos como "Mebramycin"; ha sido aislada cromatográficamente en ocho factores, correspondiéndole a la tobramicina el factor 6.

Química

La tobramicina un sólido higroscópico, incoloro, bastante soluble en agua. Su peso molecular es de 467, en forma cristalina es estable a la temperatura ambiente y a 37°C, entre un Ph de 3 y 11, siendo bastante resistente al calor, sin pérdida de su potencia.

La estructura química de la tobramicina se presenta en

Usando el método de Bauer, Kirby Sherris y Tuck con discos de 10 mg de tobramicina, una medida de 14 mm o más, implicaría un microorganismo susceptible.

Distribución, Destino y Excreción:

La administración oral de la tobramicina, no produce niveles terapéuticos en sangre y orina, pues no se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Concentraciones séricas significativas son prontamente alcanzadas después de la inyección intramuscular. En un estudio preliminar (18) las concentraciones séricas fueron determinadas después de la administración intramuscular de 10 mg/m² de superficie corporal, encontrándose cifras significativamente altas a los 30 minutos después de la dosis, dando de 4.6 mg/ml. Concentraciones sanguíneas a las 4 y 6 horas fueron de 1.6 y 0.8 mg/ml respectivamente. Porcentajes similares han sido reportados en otros estudios (8, 15).

Cuando la droga es administrada intravenosamente, a las dos horas la concentración sérica es menor que la alcanzada por vía intramuscular, alcanzando niveles comparables a las cuatro y seis horas.

Como todos los aminoglicósidos este antibiótico es excretado por filtración glomerular, no siendo metabolizado en el organismo.

La excreción de la droga es máxima durante las primeras seis horas, alcanzando concentraciones en la orina de

87 mg/ml (11, 18), recobrándose del 60 al 70% de la droga durante este período, un 90% es recobrado en 24 horas.

Se ha reportado cierto efecto acumulativo de la tobramicina después de inyecciones repetidas. (18)

Administración y Dosis:

El siguiente plan de tratamiento se recomienda:

Pacientes con función renal normal:

En infecciones del tracto urinario, 1 mg/kg/peso al día, administrado intramuscularmente y dividido en dos o tres dosis iguales por 7 o 10 días. Dosis mayores se utilizarán en infecciones severas o en casos resistentes a tratamientos previos, en los cuales pudieran estar presentes anomalías del tracto urinario. Resultados de estudios in vitro, indican que la alcalinización de la orina, puede ser de ayuda.

En otras infecciones, 3 mg/kg/peso al día, por vía intramuscular, dividida en tres dosis iguales por 7 a 10 días - deberán administrarse.

En infecciones serias que amenazan la vida del paciente, puede usarse 5 mg/kg/peso al día, con la mejoría clínica la dosificación deberá ser reducida como se indicó anteriormente. Cuando se usen altas dosis, se deberá monitorizar la función renal, vestibular y auditiva.

En niños, dependiendo de la severidad de la infección, 2 a 3 mg/kg peso al día pueden administrarse por 7 a 10 días. Pendiente de experiencias futuras la droga no se recomienda en neonatos, mujeres embarazadas, excepto en infecciones que pongan en peligro la vida del paciente.

La droga ha sido usada por vía intravenosa diluida en 150 cc de D/A 5%, para administrar durante una hora.

En pacientes con meningitis se ha usado la tobramicina por vía intratecal. Su uso aquí es aún muy preliminar.

Pacientes con función renal anormal:

La dosis de estos pacientes puede ser de 1 mg/kg/peso inyectado en intervalos variables, los cuales pueden determinarse, por los niveles de creatinina en sangre multiplicados por seis.

Reacciones colaterales y toxicidad:

En experiencias de laboratorio, han sido demostrado - que la tobramicina tiene un potencial nefrotóxico y ototóxico, es importante entonces tomar en cuenta esta posible complicación.

La capacidad de la tobramicina de producir bloqueo neuromuscular, cuando pacientes con este tipo de tratamiento son sometidos a anestesia general, en la que se usan relajantes musculares, ha sido antagonizado con neostigmina y Ca Cl₂.

En estudios experimentales en animales de laboratorio, no se demostró haber efectos teratogénicos a dosis que conducen a toxicidad materna. No hay estudios clínicos del efecto teratogénico de la tobramicina en humanos.

Se han documentado reacciones colaterales de menor importancia tales como: náuseas, vómitos, cefalea, erupciones, tinnitus, vértigo; además ciertas alteraciones en exámenes de laboratorio con incremento de la actividad de las transaminasas, fosfatasa alcalina, aumento de creatinina en sangre y eosinofilia.

Indicaciones terapéuticas:

La tobramicina se indica en el tratamiento de infecciones serias causadas por bacilos aeróbicos gram negativos.

Contraindicaciones:

Tobramicina está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad o reacciones tóxicas a la tobramicina u otros aminoglicósidos.

MATERIAL Y METODOS

El presente ensayo clínico fue realizado en el Hospital General "San Juan de Dios" de Guatemala. Se trataron 28 pacientes, 14 hombres y 14 mujeres, comprendidos dentro de las edades de 18 a 79 años. Todos ellos con función renal normal.

Los pacientes estudiados presentaban infecciones diversas así:

Infección tracto urinario	9
Infecciones pulmonares y pleurales	6
Abscesos de tejidos subcutáneos	4
Infecciones de heridas operatorias	2
Septicemias	2
Abscesos hepáticos	1
Abscesos pélvicos	1
Infección de vías biliares	1
Peritonitis	1
Diverticulitis	1

Todas ellas causados por gérmenes gram negativos y gram positivos en 2 casos.

Las infecciones urinarias fueron confirmadas por dos cultivos, tomados al vuelo, que mostraron bacteriuria de 100,000 colonias o más por mililitro, previos a la administración de tobramicina. La orina fue cultivada para propo-

sitos de control, durante, al final y dos semanas después de que el tratamiento había finalizado.

Los gérmenes responsables de las infecciones pulmonares, fueron aislados en muestras obtenidas por aspiración transtraqueal o por punción torácica; este test fue repetido al final del tratamiento, para propósitos de control. El diagnóstico de los otros casos se efectuó por toma directa del material de las áreas infectadas o por cultivos de sangre.

La tobramicina fue usada solamente cuando el microorganismo aislado de cualquiera de los especímenes era sensible in vitro a la droga. Esta sensibilidad de la bacteria fue determinada por discos de 10 mg de tobramicina, por el método de difusión de disco de Bauer y Kirby, Sherris y Tuck.

Pacientes que habían recibido terapéutica antimicrobiana previa, fueron aceptados en el estudio, solamente si no habían presentado respuesta clínica ni bacteriológica. La tobramicina fue administrada en 26 pacientes como antibiótico único. En sólo 2 casos, este se combinó con otro tipo de antibióticos, en uno de ellos con penicilina y en otro con lincomicina.

La tobramicina fue administrada en 27 casos por vía intramuscular, y en un sólo caso la droga fue administrada por vía intravenosa. La dosis fueron de 40 a 80 mg a intervalos que oscilaron de 6, 8 y 12 horas, dependiendo del peso y la condición clínica del paciente. El promedio de duración del tratamiento fue de 11 días.

La evaluación de los efectos terapéuticos fue basada

en exámenes clínicos a las 48 horas para decidir si se continuaba o no el tratamiento y exámenes de seguimiento periódicos y análisis de laboratorio.

Determinaciones seriadas de hemoglobina, hematocrito, recuento y fórmula de glóbulos blancos, velocidad de sedimentación, recuento de plaquetas, creatinina en sangre, nitrógeno de urea, depuración de creatinina, orina completa, transaminasas aspartato y piruvato, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa o indirecta, sodio y potasio, calcio y fósforo, fueron determinados antes, durante y después del tratamiento, para la evaluación de posibles efectos tóxicos de la droga sobre la médula ósea, hígado y riñón. Al no presentar ninguno de nuestros pacientes reacciones secundarias de vértigo, náuseas, no se efectuó audiogramas.

RESULTADOS

Estudio Clínico

Infecciones urinarias:

Nueve pacientes fueron estudiados por problemas de infección de las vías urinarias, las cuales se distribuyeron de la siguiente forma. (Ver cuadro)

Tipo de Infección	Número de Casos
Pielonefritis aguda	3
Cistitis iniciales	2
Bacteriuria asintomática	2
Cistitis recurrentes	1
Infecciones urinarias no clasificadas	1

El promedio de edad fue de 49 años, con un rango de 10 a 70 años. La tobramicina se administró por vía intramuscular a una dosis promedio de 2 mg/kg/peso al día, a intervalos de 8 y 12 horas, por períodos de tiempo que oscilaron de 8 a 14 días.

Los gérmenes aislados y la respuesta al tratamiento se presentan en el cuadro siguiente:

Germen causal	No. casos	Respuesta		
		Curación	Recaída	Recurrencia
Enterobacter aerogenes	3	3	-	-
Enterobacter cloaci	1	1	-	-
E. coli	3	2	1	-
Proteus mirabilis	1	-	-	1
Citrobacter	1	1	-	-

La droga produjo eliminación del germen, después de suspendida en 7 de los 9 casos estudiados. En un caso no hubo respuesta alguna al tratamiento y en otro hubo recaída.

La tobramicina fue efectiva en todos los casos tratados con infecciones urinarias causadas por Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloaci y citrobacter.

En los pacientes en que se aisló de los cultivos de orina, E. coli, hubo respuesta satisfactoria en dos de los casos con eliminación total del germen. El otro paciente, presentó únicamente mejoría clínica y de laboratorio durante el tratamiento, con descenso del conteo de colonias a 70,000, que subió de nuevo a más de cien mil colonias del mismo germen, E. coli.

En vitro, todos los casos fueron sensibles a la tobramicina y a la gentamicina. Los siete pacientes a los que se les efectuó sensibilidad para la ampicilina, fueron resistentes a la misma ó de ellos.

Cuatro pacientes recibieron tratamiento antibiótico - previo al uso de la tobramicina. En tres se usó para el tratamiento de la infección urinaria, y en el otro para el tratamiento de una diarrea infecciosa. Los antibióticos usados fueron la ampicilina en tres de ellos y sulfas en el otro.

Infecciones pleuro-pulmonares:

De los 6 pacientes tratados por infecciones pleuro-pulmonares, cuatro presentaban empiema, un caso de absceso-pulmonar asociado a empiema, y un caso de neumonía.

El promedio de edad fue de 46 años, con un rango de 25 a 76 años. La droga fue administrada intramuscularmente a una dosis promedio de 3.4 mg/kg/peso al día, a intervalos de 8 horas en 5 pacientes y en otro cada 12 horas. La duración del tratamiento osciló entre 9 y 17 días.

Todos los pacientes recibieron uno o más antibióticos previo al uso de la tobramicina. En uno de los pacientes con empiema, la tobramicina se combinó con penicilina, droga a la cual el microorganismo tratado probó ser resistente.

Todos los pacientes con empiema fueron drenados por medio de un tubo, coadyuvando la terapéutica antimicrobiana.

Los gérmenes aislados y la respuesta a la terapéutica con tobramicina se muestra en el cuadro siguiente:

Germen Causal	No. casos	Respuesta	
		Curación	Recaída
Klebsiela neumoniae	3	1	2
E. coli	1	-	1
Enterobacter Sp	1	-	1
Flora mixta	1	1	-

La droga fue efectiva en dos pacientes con evolución clínica y laboratorio satisfactorio. En dos casos el microorganismo infectante permaneció aún después del tratamiento y en los otros dos hubo recurrencia de un nuevo germen.

En los tres casos tratados por infecciones por Klebsiela, la neumonía respondió satisfactoriamente a la tobramicina. Los dos casos de empiema, en uno hubo persistencia del mismo germen, mientras que en el otro un estafilococo aureo fue cultivado al final del tratamiento.

Un empiema causado por Enterobacter Sp, estafilococo aureo y neumococo, el paciente presentó franca mejoría clínica pero al final del tratamiento, estafilococo aureo fue cultivado en escasa cantidad.

En un caso de empiema causado por Enterobacter Sp, no hubo mejoría clínica, y en un cultivo de control se aislaron estafilococo aureo y un proteus mirabilis. El paciente falleció tres días después de haber sido suspendida la droga, a causa de paro cardíaco en el Post-operatorio inmediato de decorticación pulmonar.

En un empiema por *E. coli* tratado inicialmente con penicilina, se combinó esta droga con tobramicina. Al final del tratamiento, el paciente presentó mejoría clínica y fue sometido a drenaje abierto, curando, un mes después.

Infecciones intra abdominales:

Cinco fueron los casos estudiados por infecciones intra abdominales. Un caso de peritonitis con formación de absceso retroperitoneal; un absceso hepático; una infección de vías biliares; un caso de absceso pélvico y un caso de una diverticulitis, estos dos últimos asociados a bacteremia.

El promedio de edad de los pacientes fue de 35 años. La tobramicina fue administrada intramuscularmente, a una dosis que varió de 2.4 a 3.5 mg/kg/peso al día, a intervalos de 6 y 8 horas por un período de tiempo que osciló de 8 a 13 días.

En dos pacientes se aisló *E. coli*. Uno de los pacientes con diverticulosis conocida presentó sintomatología y signos clínicos compatibles con diverticulitis, aislándose *E. coli* en cultivos de sangre. Este paciente presentó resolución del problema con el tratamiento. En el otro caso, el germen se cultivó de la bilis obtenida por un tubo de drenaje. Durante y después del tratamiento los cultivos continuaron siendo positivos para el mismo germen y para otro nuevo germen *Proteus Sp.* En este paciente se habían usado antibióticos previos, del tipo de gentamicina y lincomicina - seguido de fracasos.

Proteus vulgaris fue aislado del material obtenido del

drenaje de un absceso hepático, formado en el post-operatorio de una hepatectomía parcial, por ruptura traumática del hígado. La respuesta al tratamiento fue satisfactoria.

Dos casos de infecciones mixtas fueron tratadas. En el primero de los casos, fue a un paciente con formación de absceso pélvico, secundario a un aborto incompleto. Tres tipos de antibióticos se usaron previo al uso de tobramicina. El paciente desarrolló bacteremia a *Pseudomona aeruginosa*, y del material drenado del absceso, se cultivaron los siguientes gérmenes; *proteus Sp.*, *Enterobacter aerogenes* y *estreptococos microaerofilicos*.

En este caso tobramicina se uso con lincomicina, mostrando una evolución satisfactoria.

El último caso, un paciente con pancreatitis aguda hemorrágica, a quién el post-operatorio, se aisló en los tubos de drenaje un alcaligenes fecalis, luego durante el tratamiento con tobramicina se obtuvieron dos cultivos positivos para *Salmonella Sp.* no presentando mejoría clínica el paciente con este tratamiento se reintervino encontrándose múltiples abscesos abdominales.

Infecciones de tejidos blandos y heridas operatorias:

Seis fueron los pacientes estudiados. Cuatro de ellos presentaban abscesos subcutáneos y dos infección de heridas operatorias.

El promedio de edad de los pacientes fue de 47 años, con un rango de 20 a 74 años. La tobramicina fue adminis-

trada intramuscularmente a una dosis promedio de 2.7 mg/kg/peso al día, a intervalos de 8 y 12 horas, por períodos de tiempo que oscilaron entre 7 y 16 días.

Los gérmenes aislados y la respuesta a la tobramicina, se muestran en el cuadro siguiente:

Germen	No. casos	Respuesta	
		Curado	Recaída
Pseudomonas aeruginosa	2	1	1
Estafilococo aureus	2	1	1
Enterobacter aerogenes	1	1	-
Proteus mirabilis	1	-	1

Uno de los pacientes con absceso glúteo por Pseudomonas después de una inyección de vitaminas presentó resolución del proceso. En otro paciente, el microorganismo se aisló de una herida operatoria, habiendo mejoría clínica durante el tratamiento, aislándose de nuevo el germen al finalizar éste. Controles posteriores mostraron apareamiento de estafilococo aureus.

Dos fueron las infecciones estafilocócicas con formación de abscesos subcutáneos. En los dos casos hubo regresión del absceso durante los primeros días de tratamiento. Mientras que en uno, la resolución del problema fue completa, en el otro caso, el absceso volvió a formarse una semana después de haber finalizado la tobramicina.

La tobramicina fue efectiva en erradicar el germen de

una infección de una herida operatoria causada por Enterobacter aerogenes.

Del material obtenido del drenaje de un absceso subcutáneo, se cultivó Proteus mirabilis, durante el tratamiento con tobramicina el paciente presentó una franca mejoría clínica de la lesión, pero al finalizar éste se cultivó un Estafilococo aureus, que no se trató. Cerrando la herida 2 semanas después sólo con medidas locales.

Septicemias:

Dos septicemias, una con presencia de poliartritis causada por estafilococo aureus, y la otra por Enterobacter aerogenes, fueron tratados con tobramicina.

Los gérmenes se aislaron en el primer caso de cultivos efectuados de sangre y líquido articular, y de orina y sangre en el segundo.

La dosis promedio de la droga fue de 3.6 mg/kg/peso al día, a intervalos de 8 horas, por períodos de tiempo de 10 y 12 horas.

La tobramicina se administró únicamente durante los primeros días de tratamiento en las septicemia causada por Estafilococo aureus por vía intravenosa, pasándose seguidamente a la vía intramuscular cuando el paciente había presentado mejoría clínica. Al igual en este caso, la tobramicina se combinó con penicilina, habiéndose descontinuado esta última a los 4 días de tratamiento, por ser el germen resistente a penicilina.

Los dos pacientes así tratados presentaron evolución clínica y bacteriológica satisfactoria.

Reacciones adversas

Dos pacientes tratados con tobramicina presentaron ligera eosinofilia pero controles efectuados una semana después de haber finalizado el tratamiento estuvieron dentro de límites normales.

La fosfatasa alcalina, presentó aumento en dos pacientes, durante el tratamiento, los otros test de función hepática en estos pacientes fueron normales. Los controles efectuados una semana después de haber finalizado el tratamiento en un paciente mostró regresión de los valores a límites normales, mientras que el otro permaneció con ligera elevación.

DISCUSION

La tobramicina ha probado ser más activa que la gentamicina, en el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Contra infecciones por otros bacilos aeróbicos gram negativos, la diferencia no ha sido clínicamente significativa. Sin embargo, con reportes adicionales de resistencia ocasional de gérmenes resistentes a la tobramicina, uno puede asumir que con el uso regular de este nuevo antibiótico, podría resultar al final, en un patrón de resistencia similar que la gentamicina.

Los resultados clínicos de este antibiótico en nuestro estudio, demuestra la eficacia de la tobramicina en la mayoría de infecciones del tracto urinario, causados por microorganismos susceptibles. La erradicación del germen persistió en siete de las nueve pacientes tratadas. Esto se debe principalmente a las altas concentraciones alcanzadas en la orina.

Cuando la localización de la infección fue a nivel pleuro-pulmonar, los resultados clínicos y bacteriológicos fueron frecuentemente insatisfactorios. A diferencia de otros estudios donde muestran buena respuesta al antibiótico, con este tipo de problemas. Esto podría explicarse en parte, al estado crítico de nuestros pacientes y su pobre estado nutricional al iniciar la droga, utilizándose la tobramicina como último recurso.

En procesos intra-abdominales, la tobramicina fue satisfactoria en tres de cinco estudiados. La etiología mixta de estas infecciones muchas veces demanda el uso de 2 drogas.

Septicemias han sido tratadas en ensayos clínicos con tobramicina con buen éxito. Nosotros tratamos dos casos que evolucionaron satisfactoriamente. Una producida por un germen gram positivo (*S. aureus*). Tres de infección de heridas operatorias e infección de tejidos subcutáneos fueron curados con tobramicina. Dos presentaron recurrencia del mismo microorganismo y en el otro caso de un nuevo germen.

En ninguno de los casos fue necesario discontinuar la droga por efectos colaterales. Las cuatro reacciones adversas de menor importancia se presentaron con alteración de exámenes de laboratorio, los cuales consistieron en dos pacientes en elevación de los niveles de fosfatasa alcalina. Habiendo en un paciente persistido aún después del tratamiento. 2 pacientes presentaron eosinofilia durante el tratamiento. Estas alteraciones del laboratorio habían sido descritas en estudios anteriores.

Nuestro estudio sometió en buena proporción de los casos a tobramicina a una verdadera prueba de fuego tratando una variedad de infecciones serias encontrando que es una droga confiable en el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas aeróbicas incluyendo *Pseudomonas*.

CONCLUSIONES

1. Tobramicina es un nuevo antibiótico aminoglicósido, ahora en fase de estudio.
2. Su espectro antibacteriano incluye bacilos aeróbicos gram negativos.
3. En este estudio la tobramicina fue muy efectiva, en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, infecciones de tejidos blandos, procesos intra-abdominales y septicemias.
4. En el tratamiento de infecciones pleuro-pulmonares, por pobre selección de los casos, la droga fue poco efectiva.
5. El mayor porcentaje de aislamientos de *Estafilococo dorado* y *Enterobacter aerogenes* en este estudio, como agentes causales o superinfectantes, reflejan la flora de nuestro hospital.
6. En ninguno de los pacientes tratados se evidenció alguna reacción tóxica.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Altucci, P. et al. Results obtained with tobramycin in urinary and extraurinary infections. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 2- Andrews, J. et al. Bacteriological studies with tobramycin. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 3- Andriole, Vincent T. et al. Antibiotic synergy in experimental infection with *Pseudomonas*, II. The effect of carbenicillin, cephalothin, or Cephane combined with tobramycin or gentamicin. *The Journal of Infectious Diseases* 129: 124-133, 1974.
- 4- Begué, P. et al. Laboratory and clinical evaluation in infants and children of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 5- Benner, Jack E. et al. Tobramycin: in vitro activity, dosage nomogram derived from renal handling and clinical efficacy. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 6- Black, H.R. et al. Comparative pharmacology of tobramycin and gentamicin in adult volunteers. Selected Proceedings from the International Congress of Chemotherapy, Athens, September, 8-15, 1973.
- 7- Brogard, J.M. et al. Tobramycin, comparative pharmacodynamics in patients with normal and impaired renal function. Selected proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 8- Burch, Keith. et al. A clinical trial of tobramycin with pharmacological studies. *Henry Ford Hosp. Med Journal* 21: 135-142, 1973.
- 9- Carruthers, Mary M. et al. *Pseudomonas Aeruginosa* Endocarditis. *The American Journal of Medicine* 55: 811-818, 1973.
- 10- Derrington, A.W. Tobramycin therapy in renal failure. *Med. J. Aust* 2: 571-573, oct 12, 1974.
- 11- Ele, Lilly. Tobramycin, in: *Clinical investigation 1972*.
- 12- Federspil, P. et al. Histological investigations of the ototoxicity of gentamicin and tobramycin. *Arzneimittel-Forschung* 23: 1739-1745, 1973.
- 13- Federspil, P. et al. Experimental and clinical studies on the ototoxicity of tobramycin. Selected proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

14- Fooke, Margrit. et al. In vitro of tobramycin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa*. Selected proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

15- Geddes, A.M. et al. Clinical and pharmacological studies with tobramycin. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

16- Hawley, H.R. et al. Tobramycin therapy of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Current Therapeutic Research* 16: 474-426, 1974.

17- Helm, E. et al. Clinical experience with tobramycin. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

18- Horikoshi, Norboru. et al. Clinical pharmacology of tobramycin. *The American Journal of the Medical Sciences* 266: 453-458, 1974.

19- Hyams, Phineas J. et al. Synergy between cephalosporin and aminoglycoside antibiotics against *Providencia* and *Proteus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 371-377, 1974.

20- Jaffe, Gabriel. et al. Clinical study of the use the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 75-81, 1974.

21- Jedlickova, Z. et al. Tobramycin: Comparative in vitro susceptibility studies. *Chemotherapy* 20: 303-314, 1974.

22- Kabins, S. et al. Gentamicin-Adenylyltransferase activity as a cause of gentamicin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 565-570, 1974.

23- Kaiser, Allen B. et al. Tobramycin in the therapy of post-surgical gram negative meningitis. Selected Proceeding from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

24- Kannan, Mickael M. et al. Tobramycin in the neonatal period. *Virginal Medical Monthly* 100: 1030-1034, 1973.

25- Kaplan, J. Martin. et al. Clinical pharmacology of tobramycin in newborns. *American Journal of Diseases of Children* 125: 656-660, 1973.

26- Klastersky, J. et al. Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 133-138, 1974.

27- Kluge, Ronica M. et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin, and gentamicin alone and with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 6: 442-446, 1974.

- 28- Landes, Ralph R. et al. Tobramycin, a new aminoglycoside Antibiotic: experience in urinary tract infections. *Southern Medical Journal* 68: 116-117, 1975.
- 29- Levison, Matthew E. et al. In vitro comparison of four Aminoglycoside antibiotics: sisomicin, gentamicin, tobramycin, and BI-K8. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 667-669, 1974.
- 30- Lockwood, W.R. et al. Studies on the susceptibility of 150 consecutive clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin, gentamicin, colistin, carbenicillin, and five other antimicrobials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 4: 281-284, 1973.
- 31- Logan, Thomas B. et al. Tobramycin ototoxicity. *Archives of Otolaryngology* 99: 190-193, 1974.
- 32- Lotti, T. et al. Clinical experimental research on the therapeutic activity of a new aminoglycoside agent, tobramycin, in urinary tract infections. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 33- McHenry, Martin C. et al. Tobramycin in renal failure. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy Athens, September 8-15, 1973.
- 34- Moellering, Robert C. et al. Determination of

- susceptibility of 24,108 gram-negative bacteria to tobramycin and other antibiotics utilizing a computerized system with electronic zone analyzer. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 35- Pauluzzi, S. et al. Studies on tobramycin. Selected Proceedings from the International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 36- Pennington, James E. et al. Tobramycin in bronchial secretions. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 4: 299-301, 1973.
- 37- Rosaschino, Felipo. First results on the employment of tobramycin in pediatrics. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 38- Ross, Sydney. et al. Evaluation of tobramycin in neonatal sepsis: a preliminary report. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 39- Rydem, F. In vitro activity and assay of tobramycin. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 40- Schoutens, E. et al. Tobramycin: clinical and microbiological evaluation. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of

Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

- 41- Stone, H. Harlan, et al. Treatment of gram-negative infections in surgical patients with a new aminoglycoside-tobramycin. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 42- Waldvogel, F.A. et al. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections with tobramycin: clinical, pharmacological and bacteriological results. Selected Proceedings from the Eighth International of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
- 43- Welles, J.S. et al. Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 25: 398-409, 1973.
- 44- Wick, Warren E. et al. Tobramycin susceptibility testing: an analysis of data from 51 clinical laboratories. Selected Proceedings from the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.

Julio Enrique Cáceres Figueroa
Sustentante

Dr. José Luis Bran
Asesor

Dr. Edgar Kestler
Revisor

Dr. Julio de León Méndez
Director Fase III

Dr. Mariano Guerrero Rojas
Secretario

Vo. Bo.

Dr. Carlos Armando Soto G.
Decano