

BACITRACINA

Dr. D. FIGUEROA RODRIGUEZ

Historia

La bacitracina constituye un potente antibiótico, descubierto en 1943 por Balbina A. JOHNSON en colaboración con los doctores Franck L. MELENEY y Herbert S. ANKER.

La primera aplicación de este antibiótico se realizó inyectando el filtrado en un forúnculo de nariz, lográndose la rápida desaparición del mismo.

Tras numerosas tentativas, ANKER logró extraerla del filtrado, después de un tratamiento con alcohol butílico y evaporación, obteniendo un polvo amorfo amarillo, cien veces más activo que el filtrado mismo, desprovisto de toxicidad en aplicaciones locales, a la vez que de acción no irritativa.

En marzo de 1948 se efectuó una reunión en el Columbia-Presbyterian Medical Center de New-York, a la que acudieron Hans CLARKE, quien describió los métodos para extracción y purificación; CREAIG, BARRY y GREGORY, del Instituto Rockefeller, informaron sobre la estructura química del antibiótico; EAGLE, del Laboratorio de

experimentaciones Terapéuticas de la Escuela de Higiene John Hopkins, comunicó los resultados experimentales de la bacitracina en la sífilis. JOHNSON, REISNER y SENDY, relataron los trabajos sobre toxicidad; LOCKE y BRALEY, comunicaron los resultados de la experimentación en las infecciones oculares; MILLER, SLATKIN y JOHNSON, del Departamento de Dermatología, se refirieron a las infecciones piógenas, y MELENEY comunicó los resultados obtenidos en 200 infecciones quirúrgicas.

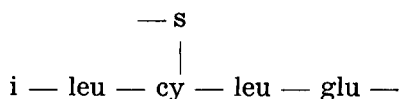
En julio de 1949, la bacitracina obtuvo el Certificado de Antibiótico, otorgado conforme a las reglas establecidas por la American Food and Drug Administration, quedando así la bacitracina incorporada a la serie de antibióticos útiles puestos al servicio del médico.

Composición química

Aunque no se ha llegado todavía a un conocimiento exacto de la misma, se sabe, sin embargo, que están formadas por polipéptidos. LOCKHART aisla en la bacitracina A un tripéptido formado por

ácido cisteico, leucina y ácido glutámico, siendo el primero el aminoácido N- terminal, y un tetrapéptido constituido por isoleucina, ácido cisteico, leucina y ácido glutámico, con la isoleucina como aminoácido N- terminal.

Así pues, en la bacitracina A existe la siguiente estructura:



Otras investigaciones sugieren que por el extremo de la isoleucina esta fórmula puede continuarse con un péptido que contendría ornitina, fenilalanina e isoleucina, siendo la ornitina el aminoácido N- terminal.

La bacitracina F es un producto de transformación espontánea de la bacitracina A (CODINGTON), consecutivo a la pérdida de dos H de ésta, de tal modo que un anillo *tiazolina* de la primera se ha convertido en un anillo *tiazol* en la segunda.

Desde el punto de vista de sus propiedades físico-químicas, se presenta como un polvo blanco o pardo amarillento, fácilmente soluble en agua, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico y alcohol butílico normal. En alcohol propílico, alcohol butílico terciario y piridina es muy poco soluble, e insoluble en éter, cloroformo, benceno, acetona y éter de petróleo.

Liofilizada y en polvo conserva toda su actividad, siendo estable a la temperatura ambiente. Las soluciones acuosas son estables durante ocho a doce meses a la temperatura de 0° a 5°. De 35° a 37° se inactivan en un plazo de dos semanas.

Estandarización

El National Institute for Medical Research de Londres, de acuerdo con el Comité de expertos de la O. M. S. para la estandarización biológica, encomendó esta tarea a seis Laboratorios de Investigación de cinco países diferentes. Estos se encargaron de comparar un lote de 30 gramos de bacitracina con un patrón de trabajo de la Food and Drug Administration (U.S.A.). En total se valoraron los resultados de 48 ensayos biológicos, en los que se aplicaron los métodos de las placas, cilindros y discos, utilizando *St. piogenes*, *Staph. aureus*, *Cor. xerosis* y *Mic. Flavus*. Con arreglo a los resultados obtenidos se ha establecido que un miligramo del patrón contenía 55 unidades. Así pues, la unidad internacional de bacitracina se ha definido como correspondiente a la actividad ejercida por 0,0182 miligramos del patrón internacional.

CRAIG y colaboradores¹ calculan la potencia teórica de la bacitracina pura en 66 unidades por miligramo. De esta manera la unidad corresponde a 15 microgramos de bacitracina pura y el microgra-

mo de ésta a unas 0,066 unidades.

Actualmente, nuestra experiencia se efectúa con bacitracina concentrada a 79.000 U. por gramo. *

Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de este antibiótico es muy parecido al de la penicilina, aunque con la característica de que muchas cepas de un determinado germen resistentes a esta última no lo son a la primera.

En general es activa frente a la mayoría de gérmenes gram-positivos. Según FINLAND y WRIGHT, ² son sensibles a la bacitracina los estreptococos hemolíticos, tanto aerobios como anaerobios, excepto los del grupo D, a concentraciones de 0,1 unidad por mililitro. A la misma dilución son inhibidos el neumococo, corynebacteria, diftéricos y difteroides, treponema pálido, algunos clostridia, varios *Neisseria* y *flavobacteria*.

A concentraciones de 0,5 a 5 unidades por mililitro, son altamente sensibles muchas cepas de estafilococos, los enterococos, los estreptococos no hemolíticos y el *Hemophilus Influenzae* (EVANS). ³

Los gérmenes gram-negativos, excepto el meningococo y el gonococo, no son influenciados por concentraciones de 50 unidades por mililitro (MELENEY y JONSON). ⁴

Es también activa frente a la

amebiasis, pero con la característica de que en un elevado porcentaje de casos la entameba histolítica reaparece en las heces al cabo de un cierto tiempo, aunque desprovista de su carácter patógeno (MELENEY y JOHNSON).

Llama la atención el hecho de que su acción no es interferida por el pus, la penicilinasas ni los restos de tejidos esfacelados.

Absorción y distribución

La bacitracina, cuando se administra por vía oral, es eliminada por las heces sin que se observen concentraciones importantes en sangre y en orina, aun después de dosis elevadas. Existe disparidad de criterios entre algunos autores, que opinan que el antibiótico es destruido en el intestino, mientras que otros, utilizando técnicas más correctas, recuperan de las heces la casi totalidad de la droga administrada (BOND y col., ⁵ LONGACRE y WATERS). ⁶

Por vía intramuscular se obtienen rápidamente concentraciones plasmáticas elevadas que son proporcionales a la magnitud de la dosis administrada. Se difunde rápidamente por los líquidos ascítico y pleural; en cambio, parece tener dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Según EAGLE y NEWMAN, ⁷ la bacitracina se elimina por el riñón en proporción de 160 mililitros por

* Bacitracina Hubber.

minuto, es decir, en un nivel aproximadamente igual que la filtración glomerular normal.

Después de la inyección intramuscular de una sola dosis de 40 a 120 unidades por kilo de peso, se encuentran en sangre niveles bactericidas a las 4 y 6 horas y por períodos más largos, utilizando dosis mayores.

Sinergismo

Desde que JAWETZ y GUNNY-SON ⁸ establecieron la división de los antibióticos en dos grupos, uno primero, integrado por la penicilina, estreptomycin, neomicina y bacitracina, y un segundo grupo, constituido por la clorotetraciclina, oxitetraciclina y cloramfenicol, la experiencia ha demostrado que la asociación de sustancias del primer grupo de poder más bien bactericida, posee efectos aditivos y sinérgicos, efectos que no son patentes si se utilizan los mismos antibióticos independientemente. Lo mismo ocurre con el segundo grupo, de efectos bacteriostáticos. En cambio, la asociación de un antibiótico del primer grupo con otro del segundo puede tener efectos antagónicos, a no ser que las pruebas de sensibilidad *in vitro* demuestren el beneficio de tal asociación.

EAGLE y FLEISHMAN, JOHNSON y MELENEY, VIOLINI y KADISON, FRIEDBERG y FINLAND (citados por PEROSIO y BERRETA), ⁹ demuestran un indudable efecto sinérgico cuan-

do se asocia bacitracina y penicilina. Esta misma combinación posee una indudable acción sinérgica frente a algunas cepas de estreptococos en casos de endocarditis bacteriana (BACHMAN). ¹⁰

OSWALD ¹¹ recomienda la asociación penicilina-bacitracina en el tratamiento de la sepsis estafilocócica, considerándola como el remedio más eficaz. También la utiliza con éxito en la osteomielitis. Cuando los cocos gram-positivos se han vuelto resistentes a todos los antibióticos, en particular el estafilococo, está justificado el uso de la bacitracina sola o asociada a la penicilina (MELENEY, ¹² REISNER, BAILERY y APPELHAUM, ¹³ SCHAMBAUGH y MILLEN). ¹⁴

En la actualidad se considera que más de un 70 % de las cepas de estafilococos son resistentes a la penicilina (SZYBALSKI, ¹⁵ KNIGHT y HOLZER, ¹⁶ WISE y SPINK) ¹⁷ y un 40 a 60 % a las tetraciclinas, clorotetraciclina y oxitetraciclina, así como al cloramfenicol (KIRBY y AHERN, ¹⁸ LEE, WILSON, BROWN y REDD, ¹⁹ WILSON y COKCROFT). ²⁰ El tratamiento eficaz en estos casos es la asociación penicilina-estreptomycin-bacitracina (REISNER, BAILEY y APPELHAUM, ¹³ CHARET y SIEGEL, ²¹ IZAR). ²²

Toxicidad

El entusiasmo despertado por las primeras experiencias con bacitracina, fué seguido de una fase de reserva y limitación en su uso,

motivada por la aparición de manifestaciones nefrotóxicas que se caracterizaban por la presencia de albuminuria, cilindruria ligera, hematuria microscópica, retención nitrogenada, reducción de la filtración plasmática renal, reducción del filtrado glomerular y disminución de la excreción de fenolsulfotaleína (MILLER y col., ULASKI, MILLER, LONGACRE y WATERS, citados por FINLAND y WRIGHT).²

Las primitivas aplicaciones de bacitracina fueron realizadas con el filtrado crudo de cultivos en superficie, con extracción del antibiótico por medio de butanol. Utilizando dosis de 50.000 unidades cada 6 horas, MELENEY y col.,²³ no obtuvieron efectos nefrotóxicos, aunque las dosis necesarias para obtener los mismos resultados clínicos eran 1/10 menores que las empleadas. Cuando se industrializó la fabricación de bacitracina, empleándose el método de inmersión en tanques, aparecieron las primeras manifestaciones de daño renal, lo que motivó que la Food and Drug Administration estableciera un standard en el que se especificaba el margen mínimo de seguridad.

Desde entonces, los trabajos de los investigadores se han dirigido a dilucidar la naturaleza de esta acción tóxica, y en este sentido, CODINGTON²⁴ concluye que las propiedades antibióticas de la bacitracina son debidas a la bacitracina A y que la convencionalmente denominada bacitracina F es un

producto de degradación de la primera, que es inactivo, pero que retiene el poder nefrotóxico.

Actualmente, las modernas preparaciones de bacitracina han logrado productos con un margen de seguridad muy superior al standard establecido por la American Food and Drugs Administration, lo que ha sido corroborado en nuestro medio por CAPDEVILA,^{25 a} quien en 31 enfermos afectos de infecciones quirúrgicas, utilizando dosis de 60-90.000 u. diarias, no ha observado la más ligera albuminuria ni alteraciones en el sedimento ni en la cifra de urea en sangre. En el mismo sentido se expresa ALVAREZ BUYLLA,^{25 b} utilizando las mismas dosis en 27 casos de infecciones médicas.

Estas son también las conclusiones a que ha llegado recientemente F. L. MELENEY (1956),²⁵ al afirmar:

Las buenas noticias viajan menos rápidamente que las malas, y aunque ha habido muchas referencias sobre la eficacia y seguridad de la bacitracina desde las últimas comunicaciones de su toxicidad, bueno será recordar de nuevo a la clase médica que la bacitracina ha sido aceptada por el Congreso de la American Medical Association on Pharmacy and Chemistry (1954).

Dosificación y uso

Tomamos como criterio de dosificación las normas dictadas por

F. L. MELENEY, expuestas en el trabajo de FINLAND y WRIGHT.² Podemos añadir nuestra experiencia en extensa casuística actualmente en curso.

1) El polvo liofilizado ha de ser disuelto en 2 % de procaína en solución salina normal (mejor que en agua), en una concentración de 10.000 u. por c. c.. Caso de efectuarse la solución debe guardarse en refrigerador hasta que se use. A los efectos de estabilidad, deben considerarse las indicaciones anteriores.

2) Las inyecciones deben administrarse siempre intramuscularmente en 4 ó más sitios, en rotación, si es posible.

3) Las dosis comenzarán con 10.000 unidades para el adulto y 200 unidades por kilo de peso corporal para los niños, pudiendo repetirse cada 6 u 8 horas y aumentarse en un 15 % dentro de las 48 horas si la respuesta no es adecuada o para tratamiento inicial en pacientes muy graves.

4) La dosis diaria total no excederá, en el adulto, de las 100.000 unidades, excepto en condiciones extraordinarias.

5) Moderadas elevaciones de la tasa de urea en sangre pueden ocurrir en el tratamiento, pero éstas ceden comúnmente al final del mismo.

6) La orina ha de mantenerse en un pH de 6 ó más por administración de bicarbonato de sosa u otro álcali.

7) La ingestión líquida en los adultos se ha de mantener sobre los 2.000 c. c. cada 24 horas y la eliminación de orina no debe descender de 800 c. c. con las correspondientes cantidades en los niños.

8) En la mayoría de los casos, la albuminuria y elementos celulares (leucocitos, células epiteliales y raramente hematíes), aparecen en la orina hacia el tercer o cuarto día de tratamiento y pueden aún estar en cantidad durante algunos días, pero suelen remitir y desaparecer completamente durante el tratamiento o inmediatamente después.

9) Durante la administración de la bacitracina pueden presentarse anorexia, náuseas y ocasionalmente vómitos, pero esto no indica interrupción del mismo, pues estos síntomas desaparecen rápidamente con la administración de dramamina o clorpromazina.

10) La certeza de irritación renal preexistente no es necesariamente una contraindicación para el uso de la bacitracina, sino que tales casos deben ser vigilados con especial cuidado.

11) La administración parenteral con bacitracina será interrumpida

pida unos tres días después de que la temperatura haya alcanzado valores normales y todos los signos de infección hayan desaparecido, aunque en algunas infecciones crónicas la bacitracina se ha administrado durante largos períodos sin daño acumulativo para los riñones.

12) Para inyecciones intratecales, intracisternales o intraventriculares o para instilación en la cavidad de un tumor en el cerebro, la bacitracina puede ser usada en cantidades de 5 a 10 c. c. de solución (sin procaína), conteniendo 1.000 unidades por c. c. en intervalos de 8 a 12 horas. Tales administraciones pueden ser continuadas hasta que el líquido cefalorraquídeo es claro y los cultivos repetidos permanecen estériles.

13) La penicilina puede ser administrada juntamente con la bacitracina, por su acción sinérgica.

USO CLINICO

La dificultad que presenta la bacitracina para atravesar la barrera hematoencefálica, ha motivado que algunos autores la utilizaran por las vías intrarraquídea e intraventricular, observando que, al contrario de lo que sucede con la penicilina y sulfonamidas, aquélla no da lugar a las convulsiones y signos irritativos de estos últimos antibióticos. TENG y MELENEY, ²⁶ utilizando dosis de 3.000 a 10.000 unidades dos veces al día, disueltas

en 3 a 5 c. c. de suero fisiológico, no han observado efectos irritativos aún en tratamientos prolongados.

Por lo que respecta a sus aplicaciones en las *infecciones neuroquirúrgicas*, transcribimos a continuación, por su interés, el auto-resumen del trabajo de COHEN, MELENEY y TENG: ²⁷

1. Seis casos de osteomielitis crónica del cráneo y absceso epidural fueron tratados con bacitracina. En todos los casos la infección se debía a un estafilococo resistente a la penicilina, pero sensible a la bacitracina. El tratamiento local con este antibiótico, acompañado o no de su administración parenteral como tratamiento complementario de la resección quirúrgica de los tejidos infectados, permitió la cicatrización de primera intención, obteniéndose la completa curación de la herida en todos los casos.

2. Catorce pacientes con meningitis séptica, 6 por estafilococos, 2 por neumococos, 2 por estreptococos, y 2 por infecciones mixtas, fueron tratados con bacitracina por vía intramuscular, intraventricular e intrarraquídea, con o sin administración concomitante de penicilina, por vía parenteral. Diez enfermos sobrevivieron. No habían respondido previamente a la penicilina, sulfonamidas y otros antibióticos 8 de los 14 casos.

3. Cuatro pacientes con absceso cerebral fueron tratados con bacitracina, sobreviviendo tres.

4. Ocho pacientes con laminectomías infectadas, por estafilococos penicilinoresistentes, fueron tratados con bacitracina, observándose una curación rápida y completa en todos los casos. En ninguno de ellos la infección difundió a los tejidos profundos.

5. En 17 casos de heridas contaminadas y potencialmente infectadas (12 craneotomías, 1 craneoplastia, 3 fracturas complicadas de cráneo y 1 laminectomía cervical) se administró preventivamente bacitracina en forma local, complementada o no con inyecciones intramusculares de bacitracina y/o penicilina. En ninguno de los casos se comprobó infección postoperatoria.

6. En 11 pacientes con heridas neuroquirúrgicas no contaminadas a quienes se aplicó localmente bacitracina con carácter preventivo, no se observó ninguna infección.

7. Se administró bacitracina como medida terapéutica o preventiva en un total de 61 heridas neuroquirúrgicas.

8. La bacitracina es un potente antibiótico para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles, pudiéndose aplicar directamente sobre el sistema

nervioso central en dosis altas y repetidas, sin causar ningún síntoma tóxico o irritativo. En este sentido, es mucho menos tóxica que la penicilina. La bacitracina inyectada en la cavidad intracraneana o en el espacio subaracnoideo, sin acompañarse de administración intramuscular, no determinó ninguna alteración urinaria o renal. Cuando el tratamiento local sobre el sistema nervioso fué complementado con la aplicación intramuscular de 10.000 a 20.000 unidades de bacitracina a intervalos de 4, 6 u 8 horas, se observó en algunos casos una transitoria albuminuria con cilindruria que desaparecieron durante el tratamiento o poco después de concluido éste. En ninguno de los 44 pacientes de esta serie que recibieron bacitracina por vía intramuscular se comprobó aumento alguno de nitrógeno no proteico.

Infecciones quirúrgicas

La particularidad de no ser inhibida la acción de la bacitracina por el pus, esfacelos ni productos del tipo de la penicilinas, ha hecho altamente interesante su aplicación en la profilaxis y tratamiento de las infecciones quirúrgicas.

Los primeros trabajos en este sentido se deben a MELENEY, LONGACRE, PULASKI, ZINTEL y ALTEMEYER, quienes con dosis de 20.000 unidades cada 6 horas, obtuvieron un 68,5 % de resultados favorables en 105 casos.

MELONEY y col.,¹² comunicaron los importantes resultados obtenidos en 270 casos que se clasificaron de la siguiente manera: 31 infecciones del tejido celular, 27 neumonías, 20 heridas infectadas, 19 abscesos profundos, 14 infecciones postoperatorias, 12 osteomielitis crónicas, 8 ántrax, 7 úlceras de pierna, 6 fístulas, 5 gangrenas, 4 meningitis estafilocócicas, 4 osteomielitis agudas y varios abscesos superficiales, forunculosis, etc. El 40 % de estos pacientes no habían respondido a la terapéutica con otros antibióticos y quimioterápicos. Las dosis de bacitracina empleadas fueron de 20.000 unidades cada 6 horas y los resultados fueron favorables en el 73 % de los casos, proporción que alcanzó el 79,6 % en 131 enfermos, a los cuales se añadió tratamiento local con bacitracina.

LONGACRE y WATERS²⁸ obtienen el 76 % de resultados favorables en 50 casos de infecciones quirúrgicas.

En las infecciones por clostridias, debido a la extrema sensibilidad de estos gérmenes a la bacitracina, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la gangrena gaseosa, MELONEY y col.²⁹

A dosis de 5.000 unidades cada 6 horas, la bacitracina es el antibiótico más eficaz en el tratamiento de las mordeduras humanas (LEWIN y LONGACRE).³⁰

Infecciones médicas

FINLAND y HAIGHT³¹ llaman la atención sobre la importancia de la bacitracina en el tratamiento de las sepsis estafilocócicas. Sin lugar a dudas, las infecciones por estafilococo continúan siendo un problema de difícil solución en la gran mayoría de los casos, debido a la resistencia que este germen ha ido adquiriendo frente a los antibióticos. Como citábamos anteriormente, a propósito de la acción sinérgica con la penicilina y estreptomycin, la bacitracina ocupa un lugar preeminente en la terapéutica de estas afecciones, sola o asociada a los antibióticos citados.

En la neumonía lobar, REISNER empleó la bacitracina con éxito en 14 casos con infecciones neumocócicas puras y mixtas. CHARET y SIEGEL comunicaron los resultados excelentes obtenidos en el tratamiento del absceso del pulmón con bacitracina a razón de 10.000 unidades cada 4 horas, en casos que se habían mostrado resistentes a la penicilina, estreptomycin, sulfamidas y clorotetraciclina (citado en *Síntesis Médica*, vol. IX, bienio 1953-54).

En la endocarditis bacteriana, habida cuenta de la susceptibilidad de ciertas cepas de estreptococos frente a la bacitracina, ha sido empleada con éxito por diversos autores, sola o asociada a la penicilina. Las dosis utilizadas han estado comprendidas entre 60 y 80.000

unidades diarias. Es de destacar en este sentido, que la mayoría de pacientes, como los de las publicaciones de BACHMAN, ³² PEROSIO y BERRETA, ⁹ FINLAND, etc., habían recibido anteriormente penicilina a dosis que podríamos calificar de astronómicas, sin que se modificara en sentido favorable el curso de la enfermedad.

CONCLUSIONES

a) La bacitracina es un antibiótico de acción bactericida, la cual no es inhibida por el pus, los restos de tejidos esfacelados ni por la penicilinasas o enzimas afines.

b) Su espectro bacteriano es parecido al de la penicilina, pero con la característica de que muchas cepas de un determinado germen resistente a esta última, no lo son a la bacitracina.

c) Posee una acción sinérgica con la penicilina y estreptomina, potenciándose su acción frente al estreptococo hemolítico y no hemolítico, así como frente al estafilococo.

d) Las preparaciones actuales de bacitracina, con un elevado contenido en bacitracina A, poseen un margen de seguridad superior al standard de la American Food and Drug Administration, que alejan el peligro de nefrotoxicidad y permiten su uso en la clínica sin riesgo, aún en tratamientos prolongados.

e) La bacitracina, sola o asociada a la penicilina, constituye el tratamiento de elección en las infecciones quirúrgicas, en la endocarditis bacteriana, en la sepsis estafilocócica y en las infecciones broncopulmonares por gérmenes sensibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. CRAIG y col.: J. Clin. Invest. 28, 1014, 1949.
2. FINLAND y WRIGHT: The Practitioner, 171 : 1026, 1953.
3. EVANS: J. Bact., 56, 507, octub. 1948.
4. MELENEY y JOHNSON: Amer. J. Med., 7, 794, 1949.
5. BOND y col.: Proc. Soc. Exp. Biol., 68, 395, 1948.
6. LONGACRE y WATERS: Surg. Gynec. Obstet., 92, 213, 1951.
7. EAGLE y NEWMAN: J. Clin. Invest., 26, 903, 1947.
8. JAWETZ y GUNNISON: J.A.M.A., 150, 693, 1952.
9. PEROSIO y BERRETA: Prensa Méd. Arg., 23, 1713, 1955.
10. BACHMAN: J. Clin. Invest., 28, 864, 1949.
11. OSWALD: Ann. Ins. Pasteur, 84, 879, 1953.
12. MELENEY: Surg. Gynec. and Obstet., 89, 657, 1949.
13. REISNER, BAILERY y APPELHAUM: Am. Int. Med., 34, 1232, 1951.
14. SCHAMBAUGH y MILLEN: Annals of Surg., 131 : 129, 1950.
15. SZYBALKI: Antibiotics and Chemotherapy, 3 : 915, 1953.
16. KNIGT y HOLZER: Antibiotics Annual, 1328, 1953-54.
17. WISE y SPINK: Antibiotics Annual, 1322, 1953-54.

18. KIRBE y AHERN: *Antib. and Chemotherapy*, 3 : 831, 1953.
 19. LEE, WILSON, REED y BROWN: *Ritteris Dis. J. Pediat.*, 41 : 159, 1952.
 20. WILSON y COKCROFT: *Canadian Med. Assoc. Jour.*, 66 : 548, 1952.
 21. CHARET y SIEGEL: *A.M.A.*, 90 : 250, 1952.
 22. IZAR: *Riforma Medica*, 67 : 961, 1953.
 23. MELENEY y col.: *Am. Surg.*, 127, 714, 1948.
 24. CODINGTON: *Antibiotics Annual*, 1954-55, p. 1118, New York.
 25. MELENEY: *The Practitioner*, 1051, 56, 1956.
 - 25 a. J. CAPDEVILA: *Cátedra Prof. Piu-*
LACHS. Barcelona. Comunicación per-
sonal, Agosto 1956.
 - 25 b. ALVAREZ BUYLLA: *Ser. Prof. P. PONS.*
Barcelona. Comunicación personal.
Agosto 1956.
 26. TENG y MELENEY: *Ibid.*, 33, 321, 1953.
 27. COHEN, MELENEY y TENG: *Jornada*
Médica, 195, 92, 1954.
 28. LONGACRE y WATER: *Am. Jur., Surg.*,
81, 599, 1951.
 29. MELENEY y col.: *Surg. Gynec. and*
Obst., 94, 401, 1952.
 30. LEWIN y LONGACRE: *J.A.M.A.*, 147 :
815, 1951.
 31. FINLAND y HAIGHT: *Arch. Inter. Med.*,
91, 143, 1953.
 32. BACHMAN: *J. Clin. Invest.*, 28, 864,
1949.
-