

MESAS REDONDAS ACADEMICAS

AVANCES EN QUIMIOTERAPICOS Y ANTIBIOTICOS *

I INTRODUCCION

JOSÉ RUILOBA ‡

La terapéutica contra las infecciones es cada día más compleja. Desde los descubrimientos de Domagk y Fleming, se han ensayado centenares de sustancias con acción antimicrobiana. Algunas han sido aceptadas temporalmente en el armamentario terapéutico del clínico; otras, en número limitado, siguen siendo utilizadas, pero sus cualidades e inconvenientes exigen que su empleo sea bien meditado.

Toda persona en el ejercicio de la medicina tiene la necesidad más o menos frecuente de emplear antimicrobianos. Los numerosos artículos que se publican anualmente sobre nuevas experiencias con los medicamentos ya consagrados y la apa-

rición de otros, exigen una renovación constante, algunas veces difícil, de los conocimientos al respecto.

El objeto de este simposio es el de resumir para el médico no especializado en enfermedades infecciosas, las características más importantes de algunos de los nuevos antibióticos. También es conveniente presentar en forma breve, ciertos conceptos generales, de interés en la actualidad, concernientes a este tipo de medicamentos.

Los adelantos logrados en el último decenio acerca de la estructura, composición química y función metabólica de las bacterias, han permitido aclarar con más precisión el mecanismo de acción de los antimicrobianos sobre los gérmenes patógenos. Se sabe la forma específica en que actúan, ya sobre una parte de la es-

* Simposio presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 8 de marzo de 1972.

‡ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

estructura celular, o bien sobre determinada función de la bacteria.

Se conocen además los mecanismos íntimos, cromosómicos y extracromosómi-

cos, por los que las bacterias crean o adquieren resistencia y se estudian nuevos métodos y medicamentos para restringir o evitar la aparición de estas resistencias.

II MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS

EFRAÍN G. PARDO *

La información que sigue deriva de una serie de revisiones recientes que tratan del mecanismo de acción de los antibióticos. Para quien tenga interés especial en enterarse en mayor detalle, se recomiendan la obra de Albert,¹ sobre toxicidad selectiva, una serie de trabajos²⁻⁴ en la obra de Bacq sobre farmacología bioquímica y las revisiones de Gale⁵ y de Beard y otros⁶ que tratan respectivamente de las acciones en sistemas bacterianos y en los mamíferos.

La esencia misma de la acción quimioterápica radica en que, pese a la similitud de los procesos biológicos que tienen lugar en los organismos vivos, existen suficientes diferencias circunstanciales o esenciales entre diversos organismos como para que su contacto con sustancias químicas resulte en toxicidad selectiva para unos u otros. En cuanto a la relación entre el organismo humano y los microorganismos infecciosos, la selectividad en la acción tóxica suele obtenerse (cuadro 1) en una de varias maneras.

En primer término, se suele obtener acción selectiva sobre las especies infectantes por diferencias de concentración

Cuadro 1 Bases de selectividad en la acción tóxica

-
- I. Diferencias en distribución
 - II. Diferencias en estructura
 - III. Diferencias en procesos bioquímicos
 - IV. Diferencias en estados fisiológicos
-

de los productos tóxicos en el ambiente inmediato de los microorganismos y en comparación con el ambiente de las células sensibles del cuerpo humano. Así, se obtienen efectos sobre parásitos intestinales sometiéndolos, en el tubo digestivo, a concentraciones altas de sustancias tóxicas que no penetran a través de la pared intestinal o que alcanzan sólo concentraciones mucho más bajas en el interior del cuerpo. También la aplicación tópica sobre la piel o mucosas accesibles permite diferencias efectivas de concentración. Es también bien conocido que la eliminación de algunos agentes quimioterápicos a través de la orina permite lograr en el interior de las vías urinarias concentraciones mayores a las obtenidas en la sangre y gran efectividad en el tratamiento de algunas infecciones urinarias.

Otro tipo de toxicidad selectiva depende de diferencias en estructura entre los agentes infecciosos y el huésped. Típico

* Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

ejemplo es la existencia, en las bacterias, de una pared celular que no se encuentra en las células de los mamíferos y cuya integridad es indispensable para la supervivencia de los microorganismos. Consecuencia de esto, es que algunos antibióticos, que inhiben la formación de la pared celular, como la penicilina, carezcan casi totalmente de toxicidad para los mamíferos y sean de las sustancias más útiles en el tratamiento de las infecciones.

La toxicidad selectiva también puede depender de diferencias entre los procesos bioquímicos que tienen lugar en diversos organismos. Así, existen diferencias significativas entre las bacterias y los mamíferos en cuanto a la importancia relativa de algunos componentes de los ácidos nucleicos o en cuanto a la naturaleza de las proteínas asociadas al sistema de ácidos nucleicos responsables de la síntesis proteica. Existen otras diferencias, como la incapacidad de muchas bacterias para utilizar ácido fólico preformado, lo cual las hace dependientes del ácido paraaminobenzoico y susceptibles a la acción tóxica de las sulfonamidas y de otros agentes quimioterápicos.

Finalmente, la toxicidad selectiva puede derivar de diferencias en las condiciones fisiológicas en que se encuentran unos organismos y otros. Por ejemplo, la mayor parte de las bacterias se encuentran en multiplicación constante y mantienen sus sistemas de síntesis proteica en actividad máxima, de manera que sustancias que inhiben la síntesis proteica, como el cloranfenicol, ejercen acción bacteriostática significativa. En cambio, el mismo cloranfenicol, si bien es capaz de inhibir la síntesis proteica en los mamíferos, lo hace en forma clara sólo cuando la síntesis nueva de proteínas ha sido estimulada.

Ahora bien, aun cuando el mecanismo de acción antibacteriana es muy variable y algunas de las sustancias antimicrobianas ejercen sus efectos por acciones múltiples sobre los sistemas biológicos, resulta útil alguna clasificación de los diversos mecanismos de acción (cuadro 2).

Algunas sustancias parecen obrar sobre los microorganismos por acción múltiple en diversos sistemas enzimáticos. Este grupo incluiría a los llamados venenos protoplásmicos, que encuentran uso frecuente en la medicina como desinfectantes locales, tales como (cuadro 3) los ácidos, las bases, los alcoholes, los fenoles, los halogenuros, los metales pesados y otras sustancias, cuya efectividad depende de que se pongan en contacto con los microorganismos a concentraciones altas, generalmente por aplicación tópica. Para describir la acción de estos desinfectantes locales se han usado términos como "toxicidad protoplásmica general", "aumento o disminución en la concentración de hidrogeniones", "desnaturalización proteica", "inhibición de la respiración", "inhibición de la glicólisis", "formación de proteínatos insolubles", "depresión de la oxidación de la glucosa", "inhibición de las enzimas sulfhidrúlicas", "combinación con grupos específicos de proteínas", "cambio del potencial óxido-reducción" y otros. Existen frecuentes controversias acerca de si uno u otro mecanismo es el

Cuadro 2 Acciones antimicrobianas

-
- I. Por acción múltiple sobre sistemas enzimáticos
 - II. Por cambios en la permeabilidad celular
 - III. Por modificaciones de la pared celular
 - IV. Por interferencia con la utilización de energía
 - V. Por inhibición de la síntesis proteica
-

Cuadro 3 Acciones antimicrobianas

I. Por acción múltiple sobre sistemas enzimáticos

Ácidos
Bases
Fenoles
Alcoholes
Halogenuros
Metales pesados
Oxidantes

más importante, y es probable que la acción de este tipo de compuesto se ejerza sobre tal número de procesos que uno u otro efecto predominará según la técnica con que se estudia.

Otro mecanismo de acción implica la modificación de la permeabilidad celular. Generalmente, la integridad de las células depende del mantenimiento activo de gradientes de concentración para muchas sustancias. La modificación, aun leve, de la membrana protoplásmica puede hacer ineficaz el mantenimiento de los gradientes requeridos, con resultados graves para los organismos. Obran sobre la permeabilidad sustancias que modifican la tensión superficial, como los alcoholes y los detergentes aniónicos y catiónicos, las que producen quelación de cationes, como la isoniazida, un grupo de antibióticos como la polimixina y la colistina, que modifican las membranas produciendo fuga de nucleótidos, y sustancias como la nistatina y la anfotericina, que producen daño a la membrana citoplásmica, con fuga de cationes indispensables (cuadro 4).

Ya se ha dicho que algunos de los quimioterápicos más útiles son los que modifican la síntesis de la pared bacteriana. En el cuadro 5 se enumeran los diversos antibióticos que obran por este mecanismo. Los mecanismos íntimos son muy in-

Cuadro 4 Acciones antimicrobianas

II. Por cambios en el grado de permeabilidad celular

Alcoholes
Detergentes aniónicos y catiónicos
Nistatina
Anfotericina
Polimixina B
Colistina
Isoniazida

teresantes, pero no pueden ser descritos en detalle en el presente trabajo. Cabe señalar que la formación de la membrana requiere la creación de una red, en la que filamentos constituidos por la alternancia de n-acetilglucosamina y del ácido n-acetilmurámico están entrelazados con polipéptidos que contienen alanina, ácido glutámico y lisina. En la polimerización de esta red, es importante la síntesis de d-alanina a partir de l-alanina y la formación de dipéptidos de d-alanina. Las penicilinas y las cefalosporinas pueden ser consideradas como condensaciones de dos ácidos aminados que semejan al dipéptido de d-alanina. Se cree que compiten con este dipéptido, inactivando la transpeptidasa responsable de la polimerización del componente básico de la pared. Los microorganismos sensibles primero se deforman y después se rompen cuando están en contacto con estos antibióticos.

Cuadro 5 Acciones antimicrobianas

III. Por modificaciones de la pared celular

Penicilinas
Cefalosporinas
Cicloserina
Bacitracina
Vancomicina
Ristocetina
Novobiocina

La cicloserina puede considerarse un análogo cíclico de la d-alanina. Inhibe tanto la enzima responsable de la transformación de l-alanina a d-alanina, como la enzima que cataliza la formación del dipéptido. Es probable que la bacitracina obre en forma semejante. La vancomicina, la ristocetina y la novobiocina parecen inhibir también la utilización de los polipéptidos que, unidos al ácido n-acetil-murámico, se polimerizan para formar la membrana. Provocan la acumulación de estos polipéptidos en los medios de cultivo de organismos sensibles.

Algunas sustancias antimicrobianas obran por interferencia con la utilización de energía (cuadro 6). Se cree que éste sea un efecto secundario de los detergentes aniónicos y catiónicos y que constituya la acción primaria de diversas de las sustancias utilizadas en la quimioterapia del paludismo: la quinina, las 4- y las 8-aminoquinolinas y la acridina. Estas últimas son utilizables por los requerimientos energéticos extraordinarios de algunas de las formas del *Plasmodium*.

Otro mecanismo importante en la acción antimicrobiana es la inhibición de la síntesis proteica. Son muchas las sustancias que obran por este mecanismo (cuadro 7). El grupo incluye al cloranfenicol, a las tetraciclínas, a los antibióticos aminogluco-sídicos como las estreptomincas, la kanamicina, la neomicina y otros, a los

Cuadro 6 Acciones antimicrobianas

IV. Por interferencia con la utilización de energía
Detergentes aniónicos y catiónicos
Quininas
Aminoquinolinas
Acridinas

Cuadro 7 Acciones antimicrobianas

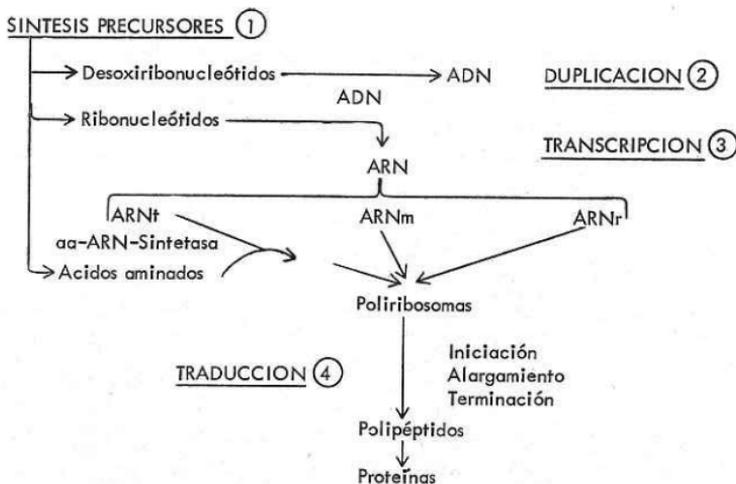
V. Por inhibición de la síntesis proteica

Cloranfenicol
Eritromicina
Oleandomicina
Lincomicina
Tetraciclínas
Acido paraaminosalicílico
Sulfonamidas
Sulfonas
Estreptomincina
Kanamicina
Neomicina
Puomicina

antibióticos macrólidos como la eritromicina y la oleandomicina y algunas sustancias quimioterápicas como el ácido paraaminosalicílico, las sulfonamidas, las sulfonas, amén de un grupo numeroso de antibióticos poco utilizados en la medicina como la paromomicina, la espectonomicina, la kasugamicina, la edeina, la lincomicina y otros.

Resulta difícil resumir la información abundante acerca de los mecanismos más detallados de acción descritos para cada sustancia, pero parecería útil revisar el mecanismo de síntesis proteica para ejemplificar la complejidad y la multiplicidad de acciones entre sustancias que inhiben la misma función biológica.

La figura 1 esquematiza los pasos gruesos en la síntesis de proteína: la síntesis de precursores tanto de la estructura misma encargada de la síntesis, los nucleótidos, como de los componentes de las cadenas proteicas, los ácidos aminados; los procesos de duplicación del material que almacena la información genética, el ácido desoxirribonucleico; los procesos de transcripción que llevan a la síntesis de los ácidos ribonucleicos, incluyendo el áci-



1 Esquema simple de los pasos que conducen a la síntesis proteica y de los sitios en que éstos pueden ser influidos por agentes quimioterápicos.

do ribonucleico mensajero que lleva la información genética a los sitios celulares de síntesis proteica; la activación de los ácidos aminados individuales por mediación de la acción de sintetetas específicas que catalizan la unión de los ácidos aminados a unidades de ácido ribonucleico de transferencia, también específicos para cada ácido aminado; y finalmente la traducción de la información genética en los ribosomas, por la unión secuencial a éstos de las unidades ácido aminado-ácido ribonucleico de transferencia, en el orden dictado por el código impreso al ácido ribonucleico mensajero, unión que inicia la formación de las cadenas proteicas, las alarga por intercalación de cada elemento nuevo entre la cadena ya formada y el último elemento unido al ribosoma y, finalmente, las separa cuando se llega a sitios codificados para terminación en el ácido ribonucleico mensajero.

Aun cuando cualquiera de los pasos indicados puede constituir sitio de ataque para sustancias capaces de inhibir la síntesis proteica, los antibióticos que han encontrado utilidad clínica obran casi exclusivamente sobre la traducción.

Sin embargo, se debe hacer notar que la utilización de una acción de medicamentos sobre *la síntesis de precursores* ha sido posible en el caso de las sulfonamidas que, obrando en competencia con el ácido paraaminobenzoico, inhiben la síntesis del ácido fólico, con efectos letales en los microorganismos que no son capaces de utilizar ácido fólico preformado. También se ha utilizado en la quimioterapia de procesos neoplásicos a través de los antagonistas del ácido fólico, como la ametopterina, los análogos de las purinas, como la 6-mercaptapurina y los análogos de las pirimidinas, como el 5-fluorouracilo. Estos diversos compuestos inhiben la formación de los nucleótidos utilizados en la síntesis del ácido ribonucleico y del ácido desoxirribonucleico.

Algunos antibióticos, como la mitomicina C, son capaces de despolimerizar el ácido desoxirribonucleico e inhibir la *duplicación*. Aunque pudieran tener aplicación en el tratamiento de estados neoplásicos, sus efectos tóxicos no muestran selectividad para los agentes infecciosos y no son útiles como antimicrobianos.

Se ha encontrado un gran número de antibióticos que afectan la *transcripción*, o sea la síntesis de ácido ribonucleico mensajero, pero éstos también carecen de selectividad en sus efectos tóxicos y no han encontrado uso importante como antimicrobianos. Diversos de ellos, como las actinomicinas, las cromomicinas, la olivomicina, la mitramicina, la nogalamicina y la cinerubina obran formando complejos con el ácido desoxirribonucleico e inhibiendo o modificando la síntesis de ácido ribonucleico mensajero. Algunas otras sustancias reducen la síntesis del ácido ribonucleico produciendo deficiencias de magnesio, como la novobiocina, o inhibiendo la fosforilización oxidativa como la colicina.

Varios de los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas interfieren fundamentalmente con los procesos de *traducción*, pero lo hacen en forma diversa. El cloranfenicol se fija en los fragmentos de mayor tamaño de los polirribosomas. No interfiere con la fijación de los complejos aminoacíclicos de los ácidos ribonucleicos de transferencia a los ribosomas, mas sí con la formación de la unión peptídica entre la cadena ya formada y el último ácido aminado llevado al sistema por el ácido ribonucleico de transferencia. Se suprime totalmente la formación de proteínas. En algunas condiciones el cloranfenicol parece también inhibir la fijación por los ribosomas del ácido ribonu-

cleico mensajero. Esto pudiera explicar la mayor actividad del cloranfenicol sobre la síntesis proteica en bacterias, en comparación con su efecto sobre esta función en los mamíferos, ya que el recambio de ácido ribonucleico mensajero es mayor en las bacterias. La eritromicina, la oleandomicina y la lincomicina comparten con el cloranfenicol el ser capaces de inhibir la formación de las uniones peptídicas que llevan al alargamiento de los polipéptidos que están siendo sintetizados. La similitud de acción con el cloranfenicol es interesante, en vista de las diferencias en estructura química entre los compuestos.

Las tetraciclina también inhiben la síntesis proteica a nivel de la traducción, pero parecen hacerlo dificultando la unión de los complejos aminoacíclicos del ácido ribonucleico de transferencia con los ribosomas. Impiden tanto la iniciación como el alargamiento de cadenas de polipéptidos. No parecen modificar la unión del ácido ribonucleico mensajero a los ribosomas ni la activación de los ácidos aminados.

Los antibióticos aminoglucosídicos, como la estreptomina, la kanamicina y la neomicina, parecen unirse a las partículas pequeñas de los polirribosomas y ocasionan errores en la traducción del mensaje genético contenido en el ácido ribonucleico mensajero. Hacen que se unan complejos aminoacíclicos del ácido ribonucleico de transferencia a sitios equivocados del ácido ribonucleico mensajero. Esto hace que las proteínas resultantes sean inadecuadas en sus funciones específicas, produciéndose inhibición de la respiración, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y cambios de permeabilidad en la membrana celular con pérdida de iones y nucleótidos al medio ambiente.

A diferencia de los anteriores, la purmicina y los antibióticos derivados de las purinas o de las pirimidinas, probablemente por su semejanza con los complejos aminoacídicos del ácido ribonucleico de transferencia, sustituyen a éste en ligaduras a los ribosomas y se incorporan al polipéptido en formación, impidiendo su crecimiento adicional. La purmicina sólo ha encontrado uso en el tratamiento de la amibiasis y en algunas neoplasias, más el efecto no parece ser suficientemente selectivo.

Lo anterior señala lo diverso y complejo de la acción íntima de los antibióticos, a la vez que permite vislumbrar el progreso que ha resultado como consecuencia del mejor conocimiento de los procesos bioquímicos mismos. Es posible que el estudio continuado de estos fenómenos dé bases racionales a los requerimientos

estructurales de sustancias quimioterápicas aún más útiles que las actualmente disponibles.

REFERENCIAS

1. Albert, A.: *Selective toxicity*. Londres, Methuen & Co., 1968.
2. Connors, T. A.: *Inhibition of the synthesis of the precursors of nucleic acid (DNA and RNA)*. En: Bacq, Z. M. (Ed.): *Fundamentals of biochemical pharmacology*. Oxford, Pergamon Press, 1971.
3. Calberg-Bacq, C. M.: *Drugs which form reversible complexes with DNA*. En: Bacq, Z. M. (Ed.): *Fundamentals of biochemical pharmacology*. Oxford, Pergamon Press, 1971.
4. Sels, A.: *Antibiotics which interfere with translation mechanisms in protein synthesis*. En: Bacq, Z. M. (Ed.): *Fundamentals of Biochemical Pharmacology*. Oxford, Pergamon Press, 1971.
5. Gale, E. F.: *Mechanisms of antibiotic action*. *Pharmacol. Rev.* 15:481, 1963.
6. Beard, N. S.; Armentrout, S. A., y Weisberger, A. S.: *Inhibition of mammalian protein synthesis by antibiotics*. *Pharmacol. Rev.* 21: 213, 1969.

III AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

DANIEL MÉNDEZ *

El descubrimiento de las propiedades terapéuticas de las sulfonamidas y después el de los antibióticos creó demasiada confianza en dominar a la mayoría de las enfermedades producidas por bacterias.

Si bien es cierto que padecimientos como la meningococcal neumocócica, la tuberculosa y las endocarditis bacterianas, cuyo pronóstico antes era fatal y de los que actualmente pueden ser curados

muchos de los enfermos que los sufren, hay otras enfermedades producidas sobre todo por microorganismos como *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *coli* y otros bacilos gramnegativos, que van en aumento y a menudo plantean serios problemas terapéuticos. El estafilococo, comparado con estas últimas bacterias, ha pasado a segundo término.

En el presente trabajo se procura revisar los avances más importantes logrados recientemente, en la terapéutica de los padecimientos bacterianos graves.

* Académico numerario. Hospital de Infectología. Centro Médico La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se cuenta con bastantes medicamentos antimicrobianos relativamente nuevos, pero varios de ellos tienen propiedades terapéuticas y farmacológicas iguales o inferiores a otros ya sancionados por el tiempo y la experiencia; por tanto no pueden considerarse todavía como un avance real de la terapéutica, aunque algunos podrán llegar a ser medicamentos valiosos, cuando sean mejor conocidos.

Penicilinas semisintéticas

El descubrimiento del ácido 6-aminopenicilánico (6-AAP) hizo posible obtener gran número de derivados de penicilina, según la cadena lateral que se le agregue.

El problema de la resistencia del estafilococo a la benzilpenicilina en parte se resolvió con la meticilina y las oxacilinas.

Meticilina. Es el resultado de la unión del ácido metoxibenzoico con el 6-AAP. Resiste la acción de la penicilinas del estafilococo, independientemente de la cantidad de inóculo.

Su acción frente a otros gérmenes susceptibles a la penicilina G, a la feneticilina y a la fenoximetilpenicilina, es inferior; su principal indicación es el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves.

Oxacilinas. Derivados semisintéticos resistentes a la penicilinas y a los jugos digestivos. Son menos resistentes a la penicilinas que la meticilina, pero superiores a ésta en el tratamiento de las infecciones producidas por *Streptococcus pyogenes* o por neumococo, aunque menos activas contra estos microorganismos que la penicilina G.

El estafilococo resistente a la meticilina, por lo general también lo es a las oxacilinas, hecho importante de recordar para no sustituir uno por otro de estos

antimicrobianos en las infecciones estafilocócicas rebeldes al tratamiento con alguno de ellos.

Sus principales indicaciones son las estafilococias más o menos graves.

Ampicilina. Es el primer derivado biosintético de la penicilina, activo en dosis medias, contra algunos bacilos gramnegativos como: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*. No actúa contra *Pseudomonas* ni *Aerobacter*.

No es resistente a la penicilinas del estafilococo.

Puede sustituir, en casos determinados, al cloranfenicol y a la tetraciclina.

Es más activa que otras penicilinas en las infecciones producidas por enterococo.

Carbecilina. Está indicada fundamentalmente en las enfermedades graves producidas por *Pseudomonas*.

Puede ser utilizada también para tratar infecciones producidas por: *E. coli*, *Serratia sp*, *Klebsiella*, *Enterobacter* o *Proteus*.^{1, 2, 4, 5}

En los últimos años ha renacido el interés en purificar las penicilinas con el fin principal de reducir la reacciones de sensibilidad.³⁻⁶

Cefalosporinas. Es un grupo compuesto por tres derivados de la cefalosporina C: la cefalotina, la cefaloridina y el monohidrato de cefalexina.

CEFALOTINA SODICA Y CEFALORIDINA. Sus principales indicaciones son las enfermedades más o menos graves producidas por *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, independientemente de su susceptibilidad a los distintos derivados de la penicilina. También actúa contra neumococos y estreptococos, con excepción de *Streptococcus faecalis*.

Por otra parte, actúan contra algunos bacilos gramnegativos como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y aproximadamente en 50 por ciento de las cepas de *Haemophilus influenzae*.

No son eficaces contra *Proteus vulgaris*, *retgeri* y *morgani*, ni *Bacteroides*, *Serratia*, *Herella*, *Providencia* o *Pseudomonas*, ni contra hongos, virus o rickettsias.⁷

La cefaloridina ha sido utilizada en el tratamiento de la sífilis y los resultados han sido satisfactorios,^{11, 12} aunque la penicilina todavía es considerada como el medicamento de elección.^{8, 9}

En la gonorrea se obtuvieron buenos resultados en 94.3 por ciento de los casos, en unos enfermos y en otros la curación fluctuó entre 81 y 99 por ciento, según la forma clínica.¹⁰

Uno de los principales inconvenientes de la cefaloridina es su nefrotoxicidad cuando se utilizan dosis mayores de 4 gramos en las 24 horas en el adulto y más de 100 mg. en el niño durante el mismo lapso.

El monohidrato de cefalexina es uno de los derivados de la cefalosporina C, sometido a múltiples investigaciones clínicas en México. De todos estos derivados es el único absorbible por el tracto digestivo. Sus indicaciones son semejantes a las de los otros dos del mismo grupo.

En el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social (I. M. S. S.) se utilizó en el tratamiento de infecciones de tejidos blandos y los resultados obtenidos fueron buenos.¹¹ También se ha ensayado en diversas formas clínicas de salmonelosis, pero su efecto no es comparable al del cloranfenicol. En cierta forma se comporta como la ampicilina, principalmente cuando se utilizan dosis grandes de cefalexina.

Rifamicinas

De todos los derivados obtenidos de *Streptomyces mediterranei* sp. n.¹⁷ la rifampicina o rifmipin ha sido motivo de estudios de bioquímica, de farmacología y terapéuticos muy interesantes,^{12, 13} sobre todo por su acción contra *Mycobacterium tuberculosis*^{14, 15} y en cierta forma contra *E. coli*, así como en el tratamiento de portadores de meningococo.¹⁶ Sin embargo, será necesario reunir mayor número de observaciones clínicas para conocer mejor los alcances y limitaciones terapéuticas de este antibiótico que ha despertado gran interés en los últimos años.

Lincomicina. Su acción antibacteriana prácticamente se reduce a microorganismos grampositivos, como el neumococo, el estafilococo y los estreptococos del grupo A. No supera en forma notable a otros medicamentos cuyos efectos terapéuticos son semejantes a los suyos. Según informes recientes, está indicada principalmente para tratar osteomielitis crónica producida por estafilococo.¹⁷

Tetraciclinas

Estos antimicrobianos cada vez tienen menos indicaciones formales, por existir otros medicamentos con igual o mejor acción terapéutica y menos efectos nocivos.¹⁸

Los nuevos derivados de las tetraciclinas con algunas propiedades farmacológicas particulares, no han desplazado del todo a los preparados originales. El clorhidrato de tetraciclina todavía es el medicamento de elección cuando está indicado el uso de este tipo de antimicrobianos.

Gentamicina. Pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Se agregó a los pocos medicamentos eficaces contra *Pseudomo-*

nas. También actúa sobre otros bacilos gramnegativos cuya susceptibilidad a los antimicrobianos es variable y por tanto motivo frecuente de problemas en la elección del medicamento, cuando la enfermedad es grave.

Las principales indicaciones de la gentamicina son las infecciones generalizadas con o sin focalización definida, producidas por *Pseudomonas* o cuando la etiología es cualquiera de los *Proteus* indol positivos, *E. coli* o algunos de los microorganismos del grupo *Klebsiella-Aerobacter* resistentes a otros medicamentos menos lesivos para el riñón y para el octavo par craneal.

Aunque la gentamicina es activa contra estafilococos patógenos, existen bastantes medicamentos que la suplen con ventaja, la mayoría de las veces.

Formas L

En los últimos años ha resurgido el interés por conocer mejor estas variantes bacterianas, tanto por lo que se refiere a su participación en las infecciones latentes y su reactivación como la resistencia y susceptibilidad a los medicamentos antimicrobianos.

Los medicamentos cuyo efecto es sobre la síntesis de la pared bacteriana no actúan contra formas L, pero es posible evitar su formación cuando la elección del antimicrobiano y la posología son adecuadas.

Existen evidencias en favor de su participación en la pielonefritis crónica, en las endocarditis bacterianas, en la meningocefalitis tuberculosa y en otras enfermedades infecciosas.¹⁹

En el laboratorio del Hospital de Infectología del IMSS se han aislado formas L, principalmente en líquido cefalo-

Cuadro 1 Bacterias atípicas (formas L) aisladas de agosto de 1971 a febrero de 1972

Padecimiento	Producto	Cultivo en medios ordinarios	Cultivo en medios para formas L
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>S. paratyphi B.</i>
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>P. aeruginosa</i>
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>D. pneumoniae</i>
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>Staph. coag. pos.</i>
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>S. faecalis</i> var. <i>liquefaciens</i>
Meningoencefalitis	Líquido cefalorraquídeo	Negativo	<i>S. typhi</i>
Septicemia	Sangre	Negativo	<i>Staph. coag. pos.</i>

raquídeo, como puede apreciarse en el cuadro 1.

Todos estos enfermos antes de llegar al hospital, habían recibido tratamiento con diversos antimicrobianos, pero su estado continuaba grave. Sólo el paciente infectado con *P. aeruginosa* de 72 años de edad, falleció.

En el presente trabajo han sido expuestos a grandes rasgos los conceptos y el criterio sustentado acerca de los principales medicamentos antimicrobianos, considerados como avances de la terapéutica durante los últimos años.

REFERENCIAS

1. Bodey, G. P.; Rodríguez, V., y Luce, J. K.: *Carbenicillin therapy of gram negative bacilli infections*. Amer. J. Med. Sci. 257:408, 1969.
2. Daikos, G. D.; Kontomichalou, N.; Zerejoh, A. C., y Papachristou, E.: *Carbenicillin, clini-*

- co laboratory experience. *Chemotherapy* 15: 45, 1970.
3. Batchelor, F. R., y Dewdney, J. M.: *A penicillaylated protein impurity as a source of allergy to benzylpenicillin in 6-aminopenicillanic acid*. *Lancet* 1:1175, 1967.
 4. Knudsen, E. T.; Robinson, O. P. W., y Tees, E. C.: *Cutaneous sensitivity to purified benzylpenicillin*. *Lancet* 1:1184, 1967.
 5. Editorial: *Purified penicillin may be safer*. *JAMA* 208:2007, 1969.
 6. Knudsen, E. T.; Dewdney, J. M., y Trafford, J. A. P.: *Reduction in incidence on ampicillin rash by purification of ampicillin*. *Brit. Med. J.* 1:469, 1970.
 7. Weinstein, L., y Kaplan, K.: *The cephalosporins*. *Ann. Int. Med.* 72:729, 1970.
 8. Oller, Z. L.: *Cephaloridine in early syphilis*. *Postgrad. Med. J.* 43:128, 1967.
 9. González Ochoa, A., y Moreno, B. J.: *The treatment of early syphilis with cephaloridine*. *Postgrad. Med. J.* 43:134, 1967.
 10. Shapiro, L. H., y Lentz, J. W.: *Therapy of female gonorrhoea with cephaloridine*. *Amer. J. Obst. Gyn.* 108:471, 1970.
 11. Méndez, D., y Mendoza, P.: *El monohidrato de cefalexina en infecciones de tejidos blandos superficiales*. *Prensa méd. mex. Supl. Nos. 9 y 10:27 (Sep.-Oct.) 1970.*
 12. Sensi, P. A. M., y Ballotta, R.: *Rifomycins I isolation and properties of rifomycins B and rifomycin complex*. *Antibiot. Annual 1959-60* 1960, p. 262.
 13. Wehrli, W., y Staehelin, M.: *Actions of the rifamycins*. *Bact. Rev.* 35:290, 1971.
 14. Lorian, V., y Finland, M.: *In vitro effect of rifampin on mycobacteria*. *Appl. Microbiol* 17:202, 1969.
 15. Hobby, G. L., y Lenert, T. F.: *The action of rifampin alone and in combination with other antituberculous drugs*. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 102:462, 1970.
 16. Dial, B. W., y Saunders, E.: *Efficacy of rifampin in treatment of meningococcal carriers*. *New Eng. J. Med.* 281:641, 1969.
 17. Saunders, E.: *Lincomicina: hechos, fantasia y futuro*. *Clin. Méd. Norte Amer.*, 1970.
 18. Davis, J. S.: *Drug induced diseases*. Meyer, L. (Ed.). Amsterdam, Excerpta Med. Foundation. 1968, Vol. 3, p. 103.
 19. Randolph, M. F., y De Haan, R. A.: *Comparison of lincomycin and penicillin in the treatment of group A streptococcal infections*. *Delaware Med. J.* 41:51, 1969.

IV ASOCIACION DE ANTIMICROBIANOS

JOSÉ RUILOBA *

Para el médico general, la asociación de antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones tiene un interés fundamentalmente práctico. Sin embargo, son los estudios experimentales, tanto químicos como microbiológicos, acerca del mecanismo de acción de estas sustancias sobre la célula bacteriana, los que deben guiar al clínico para emplear tales asociaciones.

Es común la idea de que cuando a un enfermo se le administra un antimicrobiano activo contra determinado microorganismo, al añadir dos o más, la respuesta terapéutica será superior, puesto

que cada uno de ellos actuaría contra distintas fases metabólicas de la célula bacteriana. También se piensa que en una infección pueden intervenir numerosos gérmenes o que en un momento dado surjan los potencialmente patógenos y que al combatirlos con varios antimicrobianos los resultados serán más efectivos. En la mayoría de los casos estos argumentos tienen poca o ninguna base científica y es indudable que el abuso de estas asociaciones y la combinación equivocada e inútil, es demasiado frecuente. Las encuestas realizadas por numerosos investigadores^{1, 12} señalan que los motivos con los cuales el médico general justifica el

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

empleo de dos o más antimicrobianos son los siguientes:

1. Tratamiento urgente de un enfermo grave en quien se desconoce la etiología de la infección.
2. Infecciones mixtas o polimicrobianas.
3. Para prevenir la aparición de cepas resistentes.
4. Para reducir la toxicidad de ciertos medicamentos que a dosis útiles altas, causan trastornos.
5. Para lograr una acción sinérgica que destruya rápida y eficazmente los gérmenes causantes de la infección.

Se analizará brevemente cada uno de estos argumentos.

1. *Tratamiento urgente de un enfermo grave*

Es indiscutible que en una infección grave, el tratamiento antimicrobiano debe ser inmediato; la mayoría de las veces será necesario instalarlo sobre bases clínicas, antes de conocer el resultado de los exámenes bacteriológicos. En estos casos la asociación de dos o más antimicrobianos está justificada, pues con ello se intenta combatir el mayor número de microorganismos capaces de causar la infección. Conviene señalar además, que para lograr una acción inmediata, esta terapéutica inicial requiere la administración parenteral de los medicamentos seleccionados. Tal indicación incluye a los enfermos con septicemias graves en choque bacteriano causado por gérmenes gramnegativos;¹²⁻¹⁵ las meningitis, la peritonitis aguda y el aborto séptico.

Thoburn y colaboradores¹⁴ del Hospital Johns Hopkins, estudiaron 50 enfermos con diagnóstico clínico de bacteremia por gérmenes gramnegativos, a

quienes administraron una asociación de cefalotina, kanamicina y colistimetato sódico y concluyen que es una asociación útil superior a otros tratamientos; sin embargo no hacen observaciones comparadas con un solo agente.

Martin y col.^{12, 17} también observaron que en el tratamiento de esas mismas infecciones, la asociación gentamicina-cefaloridina, dio los mejores resultados. En el aborto séptico, Garrod y O'Grady¹⁰ recomiendan la asociación de ampicilina con oxacilina o con cefaloridina, estas últimas por su acción sobre el estafilococo.

Por otra parte, McCabe y Jackson⁶ publican una estadística de enfermos con bacteremia por gérmenes gramnegativos, en la que observaron mejores resultados terapéuticos en los pacientes que recibieron un solo medicamento que en aquellos en quienes se emplearon diferentes asociaciones. También Mathies y col.¹⁶ refieren su experiencia y la de otros autores en el tratamiento de las meningitis e insisten en que en la mayoría de los casos el empleo de un solo medicamento es superior a la combinación de dos o más.

En realidad es imposible establecer normas exactas. La posición adecuada deberá ser la de iniciar una terapéutica mixta con dos o más bactericidas y si posteriormente se tienen resultados bacteriológicos precisos o la evolución clínica no es satisfactoria, será conveniente reevaluar el plan de tratamiento y limitarlo a la administración de un solo medicamento.

2. *Tratamiento de las infecciones mixtas*

Argumentos semejantes en favor o en contra de estos procedimientos terapéuticos pueden expresarse en el manejo de

las infecciones polimicrobianas o mixtas.¹⁵ Es frecuente que los estudios bacteriológicos de una infección de las vías respiratorias o urinarias, o de una peritonitis, informen de la presencia de varios microorganismos potencialmente patógenos y que para combatirlos se considere necesario usar dos o más antimicrobianos. En la práctica, el empleo de un solo medicamento de espectro amplio puede ser suficiente; o bien será conveniente seleccionar, de acuerdo con las manifestaciones clínicas, el germen predominante o de mayor patogenicidad para combatirlo específicamente, haciendo caso omiso de la flora acompañante. Por ejemplo, en las infecciones bronquiales exógenas o las bronquiectasias, el uso de tetraciclina o de ampicilina puede ser suficiente para cubrir un amplio grupo de microorganismos agresores; en las infecciones urinarias mixtas, el germen predominante en el cultivo de la orina puede ser un *Proteus* que podrá ser combatido con un solo antimicrobiano, tomando en cuenta la susceptibilidad *in vitro* y las propiedades farmacológicas del mismo.

Son numerosos los esquemas propuestos para tratar la peritonitis agudas;¹⁷ dado que la mayoría de ellas son debidas a bacterias gramnegativas, la asociación de antimicrobianos está justificada, sobre todo en las etapas iniciales, cuando los mecanismos naturales de defensa del enfermo son deficientes.

3. Para prevenir la aparición de bacterias resistentes

Este motivo está plenamente justificado en ciertas infecciones, principalmente en las de evolución crónica como la tuberculosis, algunas endocarditis, la brucelosis y en infecciones en las cuales el germen

causante puede crear resistencia rápida a determinados antimicrobianos, principalmente el tipo de resistencia cromosómica de primer escalón.

Los estudios *in vitro* han demostrado que cuando un microorganismo está expuesto a la acción de dos o más antimicrobianos a los cuales es susceptible, el desarrollo de cepas resistentes a cada uno de estos agentes, se reduce o retrasa considerablemente.

Los mecanismos de resistencia son variables para cada microorganismo y ante determinado antimicrobiano. Algunos, como *Mycobacterium*, *Haemophilus influenzae* y el estafilococo desarrollan mutantes resistentes fácil y rápidamente, ante la estreptomycinina y otros antibióticos. Es por lo tanto en estas infecciones, donde se justifica la asociación de dos o más medicamentos.

Por lo que respecta a la endocarditis bacteriana por estreptococo *viridans*, no existe un criterio uniforme. Numerosos investigadores sostienen que obtienen mejor y más rápida respuesta con la asociación penicilina-estreptomycinina; para otros, la sola administración de penicilina es suficiente. En cambio, en las endocarditis por bacterias gramnegativas y en las producidas por enterococo, la combinación de antimicrobianos es prácticamente indispensable.

4. Acción sinérgica²⁻⁵

Es éste uno de los motivos más discutidos en relación con el uso de dos o más antimicrobianos. Los términos de sinergismo y antagonismo han sido bien definidos por los estudios *in vitro*, que desde hace más de veinte años presentaron Jawetz y Gunnison¹⁻² y cuya descripción, con algunas excepciones, sigue siendo bá-

sica para asociar los antimicrobianos. En una publicación reciente, Jawetz señala tres tipos de respuesta *in vitro*: la más común es la primera o "indiferente", cuando el medicamento A, no muestra ninguna inhibición de los gérmenes; el agente B, es moderadamente activo y la combinación de A y B responde esencialmente igual a B. Para Jawetz este tipo de respuesta acontece en 70 a 90 por ciento de los casos.

El sinergismo es la respuesta ideal a la combinación de dos antimicrobianos; por desgracia es también la menos frecuente. Se observa cuando los antimicrobianos A y B inhiben individualmente un número reducido de gérmenes, pero cuando se asocian, producen una rápida y total destrucción de los mismos. Esta forma de respuesta la mayoría de las veces es específica para ciertos microorganismos y frente a determinados medicamentos.

La tercera posibilidad es la que ocurre cuando el medicamento A es efectivo, pero al ser asociado con el B, éste impide la acción del anterior. Se observa más claramente en las pruebas *in vitro*, aunque también se ha comprobado que ocurre en algunas infecciones. Se ha descrito, por ejemplo, antagonismo entre la penicilina y el cloranfenicol o las tetraciclinas; la penicilina, la ampicilina y la carbenicilina frente a infecciones por *Enterobacter cloacae*; el ácido nalidíxico y la nitrofurantoína frente a *Proteus*, y otros.

Sin embargo, es indudable que la sinergia *in vitro*, no implica que igual suceda en el enfermo; la complejidad de las interacciones entre huésped, bacteria y antimicrobiano hace que estas normas no sean matemáticas y menos definitivas para establecer el éxito de un tratamiento.

Todos los investigadores que escriben sobre el tema, afirman que no hay suficientes observaciones clínicas para apoyar el empleo rutinario de tales asociaciones y que la palabra sinergia, es todavía un término experimental a nivel de laboratorio, que requiere de la confirmación terapéutica en el enfermo infeccioso.

5. Toxicidad

La asociación de agentes antimicrobianos puede estar justificada cuando gracias a los efectos aditivos o sinérgicos de los mismos se puede reducir la dosis de un agente tóxico. El ejemplo más clásico es la combinación de sulfanilamidas, de las que al asociárselas pueden emplearse a dosis menores, sin reducir su efectividad y sí en cambio las manifestaciones tóxicas, especialmente sobre el riñón.

Por lo expuesto se puede concluir que en ciertas ocasiones, la asociación de antimicrobianos está plenamente justificada, pero que para hacerlo se necesita conocer la etiología de la infección, el mecanismo de acción de los medicamentos y las condiciones del enfermo. Siempre deberá existir una estrecha colaboración entre el laboratorio y la clínica, el primero podrá informar acerca de cuáles son las combinaciones ideales, pero la última palabra la dará el terapeuta y sus decisiones estarán sujetas a las condiciones individuales de cada caso.

REFERENCIAS

1. Crofton, J.: *Some principles in the chemotherapy of bacterial infections*. Brit. Med. J. 2:137 y 209, 1969.
2. Jawetz, E.: *The use of combinations of antimicrobial drugs*. Amer. Rev. Pharm. 8:151, 1968.
3. Jawetz, E.: *Combined antibiotics action: some definitions and correlations between laborato-*

- ry and clinical results. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 203, 1967.
4. Jawetz, E.: *Problems of antimicrobial combinations*. Excerpta Medica International Congress Series No. 228:44, 1970.
 5. Sabath, L. D.: *Synergy of antibacterial substances by apparently known mechanisms*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 210, 1967.
 6. MacCabe, W. R.: *Clinical use of antimicrobial agents*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 225, 1967.
 7. Dowling, H. F.: *Present status of therapy with combinations of antibiotics*. *Amer. J. Med.* 39:796, 1965.
 8. Herrel, W. E.: *Antibiotic combinations*. *Clin. Med.* 76:11, 1969.
 9. Brumfitt, W., y Percival, A.: *Antibiotic combinations*. *Lancet* 1:387, 1971.
 10. Garrod, L. P., y O'Grady, F.: *Antibiotic and Chemotherapy*. 3a. ed. Londres, E. & S. Livingstone, 1971.
 11. Welsch, M.: *Antibiotics. Introduction*. *Path. Biol.* 19:581, 1971.
 12. Herrell, W. E.: *Gram-negative bacteremia. Treatment with antibiotics*. *Clin. Med.* 76: 16, 1969.
 13. Mc Laughlin, J. E., y Reves, D. S.: *Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin*. *Lancet* 1:261, 1971.
 14. Thoburn, R., y Feketey, F. R.: *Combined therapy with cephalotin, kanamycin and colistin in patients with presumed bacteremia*. *J. Chron. Dis.* 22:593, 1970.
 15. Bastin, R.; Pechere, J. C.; Frottier, J.; Calamy, G., y Vilde, J. L.: *Résultats thérapeutiques des associations d'antibiotiques bactéricides dans les infections séptémiques*. *Path. Biol.* 19:585, 1971.
 16. Mathies, A. W.; Leedom, J. M.; Irlor, D.; Wehler, P. F., y Portony, B.: *Antibiotic antagonism in bacterial meningitis*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 218:1967.
 17. Martin, J. W.: *Management of infections due to gram-negative bacilli*. *Minnesota Med.* 49: 835, 1966.

V AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR HONGOS

ANTONIO GONZÁLEZ-OCHOA *

El hecho de que los padecimientos por hongos van en aumento, más la carencia de recursos terapéuticos eficaces, ha conducido a que numerosos investigadores se dediquen a la búsqueda de medicamentos para el tratamiento de las micosis, pero al hacer un balance general de lo obtenido al respecto se encuentra que los resultados de esas investigaciones han sido insuficientes. Los hallazgos de medicamentos contra los padecimientos por hongos han sido recibidos casi siempre con exagerado optimismo, pero pronto se les han encontrado las limitaciones y las fallas, acabando por colocarles en el rango que realmente les corresponde.

* Académico numerario. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Muchos padecimientos por hongos continúan siendo incurables, y en algunas micosis para las que existen fármacos específicos, o bien éstos son sumamente tóxicos, o tan solo morbidosstáticos, o en numerosas instancias no producen la respuesta benéfica.

Constantemente se reciben noticias de nuevos recursos terapéuticos, tanto para las micosis superficiales como para las profundas, y lo mismo del orden de los antibióticos que de los compuestos químicos. El número de estos fármacos es enorme, pero muy pocos los que presentan interés, por lo tanto nos limitaremos únicamente a comentar esos pocos que el tiempo ya ha sancionado, y preferentemente aquellos con los que hemos tenido experiencia.

Antes de referirnos a los avances terapéuticos en las enfermedades por hongos mencionaremos las micosis de mayor importancia entre nosotros y la situación que priva en lo que respecta a su tratamiento actual, para luego tratar, también brevemente, de los fármacos recientemente aparecidos y puntualizar la utilidad real de los mismos.

Dentro del grupo de micosis exclusivamente tegumentarias, o micosis superficiales, se enlistan las dermatofitosis o tiñas, la pitiriasis versicolor, y la candidosis superficial como micosis frecuentes en nuestro medio, ya que la otomicosis, la *tinea nigra* y la piedra blanca son relativamente raras, y por lo que respecta a la piedra negra o tropical no ha sido, hasta ahora, encontrada en nuestro medio.

Las dermatofitosis o tiñas aventajan en su frecuencia al resto de los padecimientos por hongos, y aunque no producen serios perjuicios interfieren con el bienestar del sujeto creándole situaciones que algunas veces resultan sumamente molestas. La griseofulvina, antibiótico para tratar las dermatofitosis fue recibida con un enorme optimismo, optimismo que ha ido disminuyendo a medida que se observan los fracasos de la misma. ¿Cuál es el balance acerca de la utilidad de este antibiótico después de 14 años de usarse? Indiscutiblemente que modificó el tratamiento de las dermatofitosis, sobre todo la *tinea capitis* y la *tinea unguis*, aunque en tratándose de las onicomosis de los pies la utilidad de este antibiótico es relativa. Las recaídas y la falta de respuesta curativa en muchos casos de dermatofitosis son frecuentes y se explican por numerosos factores, pero la principal limitación parece deberse a que la griseo-

fulvina es un fármaco fungistático, no mata al germen, sino sólo impide su proliferación para que sea eliminado con la exfoliación celular. Este hecho justifica el punto de vista de asociar medidas complementarias a su suministro, ya que existe marcada diferencia entre dejar la responsabilidad de la curación únicamente a la griseofulvina o ayudarla con medidas complementarias. Sin embargo por lo que respecta a los medicamentos con acción antidermatofito para aplicación tópica es posible sintetizar la situación mencionando que ninguno aventaja en actividad al clásico ungüento de Whitfield.

La pitiriasis versicolor tan frecuente en algunas zonas tropicales de nuestro país tiene como tratamiento de elección al hiposulfito de sodio usado desde hace muchos años. En el estudio de El-Hefnawi y col.,¹ sobre la acción terapéutica de multitud de fármacos recientemente aparecidos en comparación con los recursos clásicos, se vio que ninguno aventajó al hiposulfito de sodio.

Para la candidosis superficial se dispone de fármacos y antibióticos sumamente activos (violeta de genciana, vioformo, nistatina, anfotericina B tópica), si bien el problema estriba más en corregir la desviación del estado de normalidad que favorece la candidosis que en el hallazgo de medicamentos que controlen el desarrollo de la levadura.

Pasamos por alto la otomicosis, la *tinea nigra* y las piedras, debido, como se dijo, a su rareza en nuestro medio y además por no haber novedades terapéuticas para su tratamiento.

En el grupo de micosis inicialmente tegumentarias o micosis subcutáneas se enlistan la rinosporidiosis, la esporotricosis, los micetomas y la cromomicosis.

La primera, la rinosporidiosis, es sumamente rara entre nosotros y se controla fácilmente por la cirugía o por la electrofulguración de las lesiones.

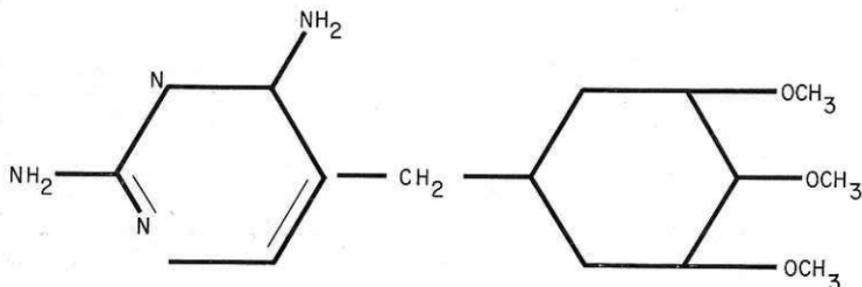
La esporotricosis tegumentaria tiene su tratamiento específico en el yoduro de potasio, y solamente en algunos casos del tipo hematógeno tegumentario, y en las formas de esporotricosis profunda, particularmente la pulmonar y la articular, es necesario asociar, al tratamiento del yoduro de potasio, fármacos como la griseofulvina y la dihidroestilbamidina, teniendo que recurrir a la anfotericina B únicamente en casos que no respondan a los tratamientos anteriores.

Los micetomas maduromicóticos o por mohos, que afortunadamente son muy raros entre nosotros (5 por ciento de los micetomas), prácticamente no tienen recurso medicamentoso alguno, salvo para el causado por *Allescheria boydii* en el que se aconseja la anfotericina B, pero este antibiótico es sumamente tóxico.

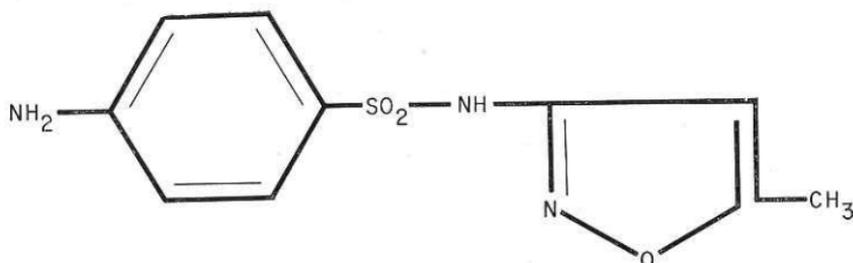
El micetoma actinomicético por *Nocardia brasiliensis* causa en México aproximadamente 86 por ciento de los micetomas actinomicéticos; su tratamiento, con los diversos fármacos usados a la fecha diaminodifenil-sulfona (DDS) y sulfa-

midas de eliminación lenta, muestra resultados aleatorios, dependiendo éstos, fundamentalmente, de la extensión y antigüedad de las lesiones y principalmente, de la existencia o ausencia de invasión ósea. Las investigaciones con el trimetoprim en animales de laboratorio y en clínica, iniciadas en 1966, mostraron eficacia clínica transaditiva cuando se asoció a las sulfamidas; es decir potencialización recíproca del trimetoprim y de diversas sulfamidas empleadas, particularmente el sulfametoxazol; el trimetoprim (fig. 1) o sea la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil) es una sustancia bactericida con acción antifólica. El sulfametoxazol (fig. 2) corresponde al 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol; la asociación de estos fármacos interrumpe dos estadios sucesivos en el proceso metabólico esencial para la vida de los gérmenes susceptibles; primeramente inhibe la enzima responsable de la síntesis de ácido dihidrofólico, y después la enzima encargada de reducir esa sustancia hasta ácido tetrahidrofólico. Ambas inhibiciones bloquean la formación de DNA y RNA en los gérmenes sensibles, lo que acarrearía no sólo la imposibilidad de reproducirse sino la muerte. Dichas acciones sucesivas son fuertemente sinér-

1



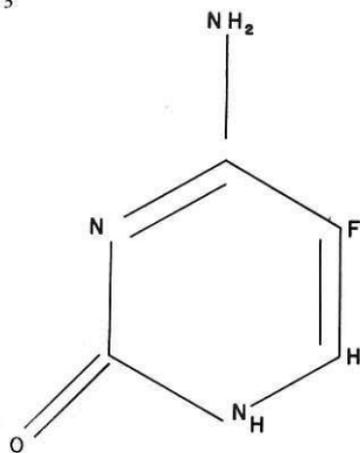
TRIMETOPRIM. 2,4-DIAMINO-5-(3',4',5'-TRIMETOXIBENCIL)-PIRIMIDINA



SULFAMETOXAZOL. 5-METIL-3-SULFANILAMIDO-ISOXAZOLE.

gicas, de manera que su acción aumenta diez veces con relación a la que se produciría al inhibir a cada enzima por separado, y cubriría un amplio rango de bacterias grampositivas y negativas así como especies del género *Nocardia* y *Actinomyces*. Recientemente publicamos una nota señalando la eficacia de la asociación de estos fármacos para el tratamiento del micetoma actinomicético por *N. brasiliensis*,² eficacia que resulta evidente si se le compara con la de los medicamentos usados anteriormente (DDS y sulfamidas de eliminación lenta); con estos medicamentos se obtenía la curación clínica después de un promedio de tres años de tratamiento en 30 por ciento de los casos, mientras que con el trimetoprim más sulfametoxazol se obtuvo 50 por ciento de curación clínica entre el segundo y el séptimo mes; el medicamento se suministró a la dosis de sólo dos tabletas diarias, conteniendo cada tableta 80 mg. de trimetoprim y 400 mg. de sulfametoxazol, dosis que fue reducida a una tableta al obtenerse la curación clínica, continuando con esa dosis mínima, pero al parecer suficiente, durante seis meses después de obtenida la curación, sin que se hayan observado recaídas después de dos y medio años de observación de los casos más antiguos.

La cromomicosis, menos frecuente en nuestro país que la esporotricosis y que el micetoma, no tenía hasta hace poco tratamiento eficaz; se habían comunicado curaciones aisladas en casos tempranos con multitud de fármacos, pero los resultados eran de tal manera aleatorios que el tratamiento que tenía éxito en un enfermo fracasaba en el siguiente. En 1969, ante el VII Congreso Centroamericano de Dermatología, presentamos nuestras primeras observaciones sobre la utilidad de la 5-fluorocitosina en la curación de la cromomicosis,³ y posteriormente publicamos una nota al respecto,⁴ confirmando la actividad del fármaco y su carencia de toxicidad. La gran utilidad de este medicamento en el tratamiento de la cromomicosis, así como su carencia de toxicidad, han sido confirmadas por Barboza da Silva⁵ y por Ferreira López y col.⁶ en sendas comunicaciones presentadas en el VII Congreso Ibero Latino Americano de Dermatología de 1971. La 5-fluorocitosina (fig. 3) es un antimetabolito de la citosina de ciertos hongos sensibles a este fármaco, pero que aparentemente no actúa en la citosina de las células humanas. Se trata de un sólido cristalino, inodoro, cuyo punto de fusión y descomposición es alrededor de los 295° C., con un peso molecular de 129.1;



5-FLUOROCITOSINA

es francamente soluble en agua (1.5 por ciento a 25° C.) y sus bioautógrafos muestran que se producen algunas trazas de fluorouracilo. Las dosis aconsejadas de manera convencional principiaron por ser de 15 mg./Kg., después se aumentaron a 100 mg./Kg. y recientemente se emplean 150 mg./Kg. El medicamento se presenta en tabletas de 500 mg. y el tratamiento debería ser prolongado durante cuatro semanas; sin embargo, tanto nosotros como los mencionados autores brasileños, hemos continuado el tratamiento por lapsos hasta de dos años sin observar efectos colaterales indeseables, si bien autores como Tassel y Madoff⁷ mencionan un caso de pancitopenia que apareció a las tres semanas de tratamiento, y Mayorga y col.⁸ señalan otro caso con leucopenia grave que apareció también tempranamente. Por otra parte, Utz y col.⁹ insisten en la carencia absoluta de toxicidad comentando, como anecdótica, la protesta de los enfermos por tener que

ingerir tantas tabletas (hasta 42 por día). En ese mismo sentido de carencia de toxicidad del fármaco coinciden otros autores más que lo han empleado.^{10, 11}

En el tercer grupo de micosis, denominado secundariamente tegumentarias o sistémicas, se agrupan la coccidioidomicosis, la histoplasmosis, la blastomicosis, la paracoccidioidomicosis, la criptococosis, la candidosis visceral, la nocardiasis, la actinomicosis, la aspergilosis y la mucormicosis, existiendo otras más de importancia menor.

La coccidioidomicosis tiene como zonas de endemidad importantes las regiones áridas y secas del sur de los Estados Unidos de América y del norte de nuestro país; sin embargo en México, además de la zona endémica del norte, existen las de las zonas áridas del litoral del Pacífico y del centro del país, y dos microáreas en regiones tropicales: en Tepalcatepec, Michoacán, y en el valle de Arcelia, Guerrero.

A medida que se generalizan entre nosotros los conocimientos sobre histoplasmosis encontramos que es de gran importancia. La significación de este padecimiento ha sido bien valorada en los Estados Unidos de América, y a juzgar con lo que acontece en México, en relación al vecino país, se infiere que para nosotros representa también un problema serio.

En nuestro país concurren una serie de factores ecológicos desafortunados que hacen que México sea el límite inferior de la blastomicosis norteamericana y el superior de la sudamericana, y en cuanto a la criptococosis, siendo cosmopolita, también se encuentra en nuestro país, si bien estas tres micosis son raras entre nosotros.

Las especies del género *Actinomyces*, causantes de la actinomicosis, tienen fuente endógena; por consiguiente esta micosis se presenta donde existe un microscopio y una persona capaz de identificar el padecimiento, al decir de Cope.¹²

En cuanto a la candidosis visceral, la nocardiasis, la aspergilosis y la mucoromicosis, todas estas micosis oportunistas, no obstante que día a día se señalan más casos, siguen siendo raras con relación a las anteriores.

En este grupo de micosis secundariamente tegumentarias o sistémicas con excepción de la nocardiasis y la actinomicosis cuyo tratamiento de elección es el trimetoprim asociado al sulfametoxazol, al que nos referimos a propósito del micetoma, y de la criptococosis y de la candidosis sistémica para las que la 5-fluorocitosina, también ya mencionada a propósito de la cromomicosis, es un gran recurso medicamentoso y acerca de cuya gran utilidad en la criptococosis nos referimos en reciente publicación,⁴ el resto de las micosis sistémicas tiene como agente terapéutico a la anfotericina B. La reciente valoración terapéutica presentada por Utz y col.⁹ en el V Congreso de la International Society for Human and Animal Mycology celebrado en 1971, puso de manifiesto que la anfotericina es altamente efectiva en las formas graves de la histoplasmosis y blastomicosis, que acusa resultados menos satisfactorios en criptococosis (60 por ciento de curación en los casos tratados tempranamente), en la candidosis endocárdica (76 por ciento de mortalidad), así como en coccidioidomicosis, y aspergilosis, y además con el agravante de que no existe antibiótico de empleo actual cuya toxicidad sea mayor que la de la anfotericina B.

Para finalizar mencionaremos que la saramicetina, la hamicina, el clotrimazol y el Geigy 30320, acusan resultados poco alentadores. La saramicetina fue discontinuada por los efectos colaterales que produce. La hamicina, aunque en estudios *in vitro* tiene actividad contra la mayoría de los hongos productores de micosis sistémicas, en la infección experimental de los animales de laboratorio por esos hongos y en la experimentación clínica solamente ha mostrado utilidad en la blastomicosis. Los resultados de los estudios *in vivo* del clotrimazol no señalan utilidad frente a las micosis sistémicas y el Geigy 30320 tampoco mostró actividad en el control de algunos de estos padecimientos en los que ha sido ensayado.

Por lo anterior, se ve que el panorama del tratamiento de los diversos grupos de micosis es en general decepcionante, y que los avances terapéuticos se reducen al trimetoprim más sulfametoxazol en el micetoma actinomicótico por *N. brasiliensis*, en la actinomicosis y probablemente en la nocardiasis; y al de la 5-fluorocitosina en el tratamiento de la cromomicosis, de la criptococosis y de la candidosis sistémica.

REFERENCIAS

1. El-Hefnawi, H.; El Gotham, Z., y Refal, M.: *Studies on pityriasis versicolor in Egypt. II Clinical and iberapeutic*. Mykosen 14:483, 1971.
2. González-Ochoa, A., y Tamayo, L.: *Tratamiento del micetoma actinomicótico por N. brasiliensis con Ro 6-2580/111*. Medicina 49: 473, 1969.
3. González-Ochoa, A.: *Curación de la cromomicosis con 5-fluorocitosina*. VII Congr. Centroamer. Dermatol. Guatemala, 1969.
4. González-Ochoa, A.: *Curación de la criptococosis y de la cromomicosis con 5-fluorocitosina*. Rev. Invest. Salud Públ. 30:63, 1970.
5. Barboza Da Silva, D.: *Actualidades terapéuticas profundas micoses*. VII Congr. Iber. Lat. Amer. Dermatol. Caracas, 1971.

6. Ferreira Lopez, C.; Alvarenga, R.; Cislapino, E. O.; Gonzaga, L. O.; Resende, M. A., y Maia F. A. A.: *Resultados do tratamento da cromomicose pela 5-fluorocitosina*. VII Congr. Iber. Lat. Amer. Dermatol. Caracas, 1971.
7. Tassel, D., y Madoff, M. A.: *Treatment of Candida sepsis and Cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine*. JAMA 206:830, 1968.
8. Mayorga, R.: *Resultados preliminares del tratamiento con 5-fluorocitosina*. VII Congr. Centroamer. Dermatol. Guatemala, 1969.
9. Utz, J. P.; Duma, R. J.; McGehee, K. F., y Warner, J. E.: *Chemotherapy of the systemic mycoses: Recent clinical observations*. V Congress Internat. Soc. Hum. Anim. Mycol. París, 1971.
10. Schönebeck, J.: *5-fluorocytosine treatment of candidosis of the urinary tract and Candida infection localized elsewhere*. V Congr. Internat. Soc. Hum. Anim. Mycol. París, 1971.
11. Martin, L.; Drohuet, E., y Destombes, P.: *Observations sur le traitement de la cryptococose par l'amphtericine B et la 5-fluorocytosine*. V Congr. Internat. Soc. Hum. Anim. Mycol. París, 1971.
12. Cope, Z.: *Actinomycoses*. Londres, Oxford University Press, 1938.

VI AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES VIRALES

JOSÉ SOGA-MARTÍNEZ *

En este capítulo correspondiente a productos antivirales vamos a referirnos principalmente a los productos químicos sintéticos.

Consideramos pertinente hacer una breve exposición de la reproducción intracelular de los virus con el objeto de exponer las dificultades con las que se encuentra la investigación de estos productos.

Patogenia de las enfermedades virales

Para el caso de las enfermedades virales, el enfoque que debemos hacer sobre su patogenia requiere de los siguientes puntos específicos: *a)* entrada del virus al organismo; *b)* sitios de multiplicación del virus; *c)* vías de diseminación del virus en el organismo, y *d)* reacciones celulares, tisulares y humorales del huésped. Final-

mente, deberemos incluir la salida de los virus de los organismos infectados y su modo de transmisión.

De lo anterior, enfocaremos la atención únicamente en la reproducción intracelular, ya que el verdadero huésped del virus es la célula individual.

Es precisamente en este periodo de reproducción donde el virus lleva a cabo un proceso singular que los virólogos llamamos replicación, que lo distingue de cualquier otro microorganismo y, en general, de cualquier forma de vida. La anatomía del virus corresponde en su forma más sencilla en una porción interna constituida por DNA o RNA, mientras que su cubierta o cápsida contiene proteínas principalmente, en ocasiones unidas a polisacáridos o fosfolípidos.

La replicación de estas estructuras químicas que en conjunto producen una unidad viva, es única en tres aspectos:

La partícula viral, llamada también virión, no se multiplica por división como

* Académico numerario. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional y Dirección Médica, Scheramex, S. A. de C. V.

lo hacen, por ejemplo, las bacterias. En lugar de lo anterior, los ácidos nucleicos mencionados y las proteínas se replican, es decir, son reproducidas por enzimas dentro de la célula bacteriana y a partir de elementos químicos de la misma célula y por enzimas que no existían previamente en la célula pero que el virus, en un grado sublimado de parasitismo, hace que la célula parasitada las forme. Es decir, el virus no trabaja puesto que los virus ni siquiera contienen enzimas, pero en su máximo grado de parasitismo esclaviza a la célula a la que al final dará muerte y la hace mientras tanto formar enzimas, proporcionar los elementos químicos como proteínas, polisacáridos y fosfolípidos que necesita para su constitución y, más aún, hace que la célula parasitada los reúna, acomode y ensamble para dar lugar a partículas nuevas a imagen y semejanza del virus que la penetró. Lo que sucede es que el ácido nucleico del virus, a través de un mecanismo complejo y todavía desconocido, gobierna el proceso de replicación de sí mismo.

Parece importante reenfatar que aunque el aparato de síntesis para la replicación del ácido nucleico y de la proteína viral se deriva de la célula huésped, ésta tiene que sintetizar primero enzimas especiales que normalmente no contiene para poder fabricar los materiales estructurales del virus que la ha parasitado.

En general, el ciclo de replicación del virus puede ser dividido en fases más o menos definidas y que son las siguientes:

- a) Adsorción del virus a la célula susceptible.
- b) Penetración del virus a través de la pared celular.
- c) Fase de eclipse.

- d) Replicación de sus constituyentes químicos, específicamente ácido nucleico y proteína.
- e) Ensamble y maduración de la progenie.
- f) Salida del virus.

Adsorción. La partícula viral llega a la superficie celular y se fija. Esta fijación involucra un mecanismo químicamente complejo, lo cual es lógico si se considera que los virus tienen un tropismo extremadamente discriminante. Está regida por fuerzas electrostáticas y depende en parte de la presencia de sales inorgánicas y de electrólitos que neutralizan las cargas del virus y de la pared celular. Lo anterior ha llevado al conocimiento que sobre la pared celular existen sustancias químicas a las que el virus se fija en forma selectiva, a las que se les ha dado el nombre de receptores celulares.

La estructura química de estos receptores se ha llegado a conocer con suficiente precisión y se les considera como mucoproteínas que tienen un grupo prostético en forma de polisacárido que termina en ácido siálico unido a un azúcar por una unión quetocídica. Más aún, cuando el virus se une al receptor puede destruirlo por vía enzimática lo que hace que la célula ya no sea susceptible a una nueva infección.

Hecho interesante es que existen enzimas capaces de destruir los receptores mencionados anteriormente. Se trata de la enzima llamada RDE ("enzima destructora de receptores") que se asemeja a algunos virus en el sentido de que actúa sobre las sustancias químicas que facilitan la adsorción del virus a la célula susceptible. Al respecto, se han hecho experi-

mentos en ratones y embriones de pollo que al ser tratados con esta enzima RDE se hacen resistentes al virus de la influenza, probablemente porque destruye sus receptores, aunque este fenómeno protector únicamente dura unas horas, debido a la regeneración rápida de los mismos.

Penetración. Una vez que el virus se ha adsorbido, penetra hacia el interior celular. Sin embargo, la evidencia experimental indica que el virus juega un papel pasivo en este proceso, ya que la membrana celular lo hace penetrar por el fenómeno de pinocitosis al formar una vacuola a su alrededor para luego pasarlo al interior de la misma. El resultado de la penetración es que hay cambios profundos en el virus que conserva el ácido nucleico pero pierde o modifica la estructura proteica superficial que le confiere su morfología, constitución antigénica, propiedades hemoaglutinantes y, fundamentalmente, su propiedad de infectar, ya que si bien es cierto que el ácido nucleico de su interior puede ser infeccioso lo es únicamente en una milésima parte del virión completo.

Fase de eclipse. Los cambios mencionados anteriormente en el sentido de pérdida o alteración de la cubierta proteica dejan sólo prácticamente al ácido nucleico formado por RNA o DNA, por lo que es difícil encontrar al virus aún sujetando a las células infectadas a un proceso de desintegración. Por esto, a esta fase se le llama de eclipse o fase oscura. Sin embargo, ésta es la verdadera fase vegetativa del virus ya que es cuando se encuentra en pleno periodo de replicación.

Fase de replicación. Aunque los virus pueden dividirse en varios grupos de acuerdo con que contengan RNA o DNA y si se producen en el citoplasma o en el

núcleo de la célula infectada, existen estudios que permiten en forma generalizada obtener un esquema probable sobre su modo de reproducción.

Parece importante hacer un resumen de las actividades de las células normales para posteriormente hacer una comparación con lo que sucede en la célula infectada por un virus.

En la célula normal, la síntesis del ácido nucleico, específicamente RNA, ocurre exclusivamente en el núcleo, donde un modelo, patrón, cuño o troquel de DNA rige la producción del RNA a través de una enzima, la RNA polimerasa. El DNA que influye en esta síntesis es el correspondiente al DNA de la heterocromatina del nucléolo, por medio de la acción de una enzima llamada RNA polimerasa. En seguida, el RNA formado pasa al citoplasma y se incorpora a los ribosomas que, como se sabe, están íntimamente relacionados con la síntesis de proteínas de la célula. Sin embargo, también se ha demostrado, cuando menos en bacterias, que el control de la síntesis proteica se lleva a cabo a través de una pequeña fracción de RNA que se sintetiza en la asociación con DNA cromosómico. A esta pequeña fracción nucleoproteica se le llama RNA "mensajero" y lleva la información desde el DNA cromosómico a los ribosomas que sintetizan las proteínas sobre la secuencia que debe seguir la formación de los aminoácidos. Lo anterior involucra que RNA se produce en forma continua para que la actividad sintética de las proteínas se mantenga constante.

En lo que se refiere a la síntesis de proteínas en sí, las células contienen los ribosomas, que se encuentran adosados a la membrana del retículo endoplásmico, el que corresponde a un sistema en forma

de red que contiene vesículas y espacios en forma de canales. En estos ribosomas se producen las proteínas. Hecho interesante es que la clase de proteínas sintetizadas por los ribosomas puede depender de la naturaleza del RNA que se agregue, y me refiero a experimentos efectuados en el tubo de ensayo. Por lo tanto, si el RNA puede inducir a los ribosomas a producir la naturaleza de las proteínas, se infiere que actúa como RNA mensajero. Cuando los ribosomas están produciendo proteínas forman agregados que han sido llamados "polisomas" o "polirribosomas" unidos entre sí por el RNA mensajero, de donde se deduce el papel tan importante de este último en determinar la secuencia de aminoácidos y, por lo tanto, la naturaleza de la proteína formada.

Por otro lado, en la célula infectada con un virus ocurren cambios diferentes a lo mencionado anteriormente. Las primeras alteraciones son a nivel del núcleo, donde se observa una supresión de la RNA polimerasa (tanto la dependiente del DNA nucleolar como del DNA cromosómico) que sintetiza el RNA. En seguida, la síntesis del RNA se inicia a nivel del citoplasma y posteriormente aparece virus maduro. Por lo anterior, se deduce que la síntesis anormal al nivel del citoplasma, del RNA, corresponde de hecho a la síntesis de nucleótido viral.

De cualquier manera, esta síntesis de RNA viral ocurre en el citoplasma de la célula y por un mecanismo muy diferente del usual. Es muy probable que RNA del virus ya penetrado sirva como patrón o troquel para la producción del RNA viral en lo que se refiere a la síntesis de proteína viral. Deberemos decir que después de que el virus penetró a la célula

huésped se detiene inmediatamente y por completo la síntesis de proteína normal. Posteriormente, se empieza a producir nuevamente proteína pero de naturaleza viral, lo que es concomitante con la observación de polirribosomas de mayor volumen que los normales. Se cree que el RNA mensajero que une a los polirribosomas durante su actividad sintética corresponde en realidad al RNA viral. Así, el RNA viral producido en el citoplasma funciona también como RNA mensajero para dirigir la actividad de los ribosomas que habían suspendido la producción de proteínas para la célula. En todos estos pasos el DNA celular no participa; probablemente deja su lugar al DNA viral.

Maduración y eclosión. Para terminar con esta descripción del ciclo de reproducción de los virus, expresaremos que el ácido nucleico que forma el núcleo o parte interna del virus se ensambla con la proteína que forma la cápsida o cubierta externa para formar el cuerpo elemental del virus. Esta polimerización se lleva a cabo, indudablemente, a través de complejos mecanismos fisicoquímicos y bioquímicos.

El resultado es que la célula huésped se altera morfológica y funcionalmente y muere, debido a que se suprime la síntesis normal de RNA y de proteínas celulares.

Enfoques terapéuticos

Lo anterior indica que el desarrollo de productos químicos que pueden utilizarse en la profilaxia o en la terapéutica de las infecciones virales presenta problemas extremadamente complejos y difíciles de resolver. En efecto, el parasitismo intra-

celular obligado que subyuga la actividad metabólica propia de la célula infectada establece el requerimiento de productos tan especiales que afecten al virus sin lesionar las células del organismo, o que en forma tan sutil supriman la tervergación de los sistemas metabólicos producidos por el parásito.

En general, la patogenia de las enfermedades virales se debe a que el virus únicamente destruye ciertas células en especial. En la poliomielitis, destruye las neuronas motoras de las astas anteriores de la medula espinal. En la hepatitis infecciosa, únicamente se afecta el hepatocito. De estos ejemplos comprenderemos las dificultades inherentes a la investigación de productos antivirales. Además de lo anterior, las manifestaciones clínicas se deben la mayoría de las veces al producto final de la acción del virus sobre la célula, cuando ya cualquier medida para eliminar el virus o su acción patogénica hará poco por el enfermo.

Sin embargo, es de reconocerse que químicos, farmacólogos y médicos investigadores concentran sus esfuerzos en forma constante ante un posible develamiento del mecanismo por medio del cual las enfermedades virales y probablemente las neoplásicas puedan tratarse médicamente.

Lo anterior ha permitido llegar a desarrollar unas cuantas sustancias que en forma selectiva inhiben o interfieren con la función viral sin llegar a dañar la célula parasitada, que es la condición *sine qua non* requerida para estas sustancias. Algunas actúan sobre el virus que se encuentra en forma extracelular mientras que otras interfieren con su multiplicación dentro de la célula. De igual manera, un inhibidor selectivo podría interferir

con la adsorción del virus en las células susceptibles mientras que otro impediría la salida del ácido nucleico en la fase de eclipse. Otra posibilidad sería de que el inhibidor bloqueara la acción del material genético del virus e impidiera la transcripción de la información genética. Una más sería que el inhibidor interrumpiese o alterase la formación de proteínas virales o de nucleótidos virales, impidiendo así su replicación.

Inhibidores selectivos

Los inhibidores selectivos de la reproducción viral pueden clasificarse en varios grupos: *a)* fisiológicos; *b)* naturales; *c)* químicos sintéticos, y *d)* inducidos. (Cuadros 1 a 4.) Los fisiológicos comprenden los anticuerpos específicos, inhibidores séricos, inhibidores urinarios y salivales y los inhibidores intestinales. Todos ellos son productos fisiológicos del organismo como globulinas gamma, alfa y beta, mucoproteínas y mucopolisacáridos y que no tienen especificidad sobre los virus, aunque algunos la exhiben principalmente para mixovirus y picornavirus. Estos inhibidores selectivos fisiológicos impiden la infección. Para el caso de los anticuerpos específicos existe una neutralización de la actividad infectante del virus aunque sin que se sepa con exactitud su mecanismo intrínseco. Una vez que el virus ha penetrado a la célula, los anticuerpos no tienen acción alguna sobre su replicación. En cuanto a las mucoproteínas, también ejercen su acción sobre el virus neutralizando su acción infectante probablemente porque se combinan con el virus y bloquean la reacción del mismo con los receptores celulares. Sin embargo, no se han empleado para prevenir una infección. En lo que se refiere a anticuerpos,

Cuadro 1 Inhibidores selectivos de la reproducción viral. I Fisiológicos

Inhibidor	Naturaleza química	Virus inhibidos	Modo de acción
Anticuerpos específicos	Globulinas gamma	Aquellos producidos por los mismos virus	Impiden la infección
Inhibidores séricos	Actividad asociada con globulinas alfa o beta	Diferentes virus; especificidad indeterminada	Impiden la infección
Inhibidores urinarios, salivales y otros	Mucoproteínas y mucopolisacáridos	Myxovirus	Impiden la infección
Inhibidores intestinales	Algunos son mucopolisacáridos	Picornavirus	Impiden la infección

Cuadro 2 Inhibidores selectivos de la reproducción viral. II Naturales

Inhibidor	Naturaleza química	Virus inhibidos	Modo de acción
Constituyente de <i>K. pneumoniae</i>	Polisacárido capsular	Neumonía del ratón Parotiditis epidémica	Probablemente intracelular
Constituyente de <i>Corynebacterium</i>	Sustancia proteica	Arbor	Probablemente intracelular
Helenina, constituyente de <i>Penicillium funiculosum</i>	Ribonucleoproteína	Picornavirus Arbor	Probablemente intracelular
M-8450 y es:atolón, constituyentes de <i>Penicillium stoloniferum</i>	Sustancia proteica	Arbor	No establecido

ya por todos nos es conocido que tanto los anticuerpos activamente producidos por el individuo vacunado o infectado como los que se le aplican en forma de globulina gamma tienen una extraordinaria acción en la prevención y modificación del cuadro clínico de algunas en-

Cuadro 3 Inhibidores selectivos de la reproducción viral. III Químicos sintéticos

Amantadina
2-(alfa-hidroxibencil)-bencimidazol (HBB)
Clorhidrato de guanidina
Isatin beta-tiosemicarbazona
5-Yodo-2'-desoxiuridina
Arabinósido de citosina
Metisoprinol

fermedades como la poliomiéltis, el sarampión, la hepatitis infecciosa y, ocasionalmente, la rabia y otras.

En el grupo de los inhibidores selectivos naturales se tienen sustancias que son constituyentes de algunas bacterias y hongos. Son polisacáridos, proteínas y ribonucleoproteínas y tienen acción sobre un número muy limitado de virus y se desconoce su forma de acción.

En seguida tenemos los inhibidores selectivos químicos sintéticos de los que hablaremos posteriormente en particular. Por último, los inducidos como el interferón, que es una proteína producida como respuesta a la infección viral y a otros estímulos y que impide la repro-

Cuadro 4 Inhibidores selectivos de la reproducción viral. IV Inducidos

Inhibidor	Naturaleza química	Virus inhibidos	Modo de acción
Interferón	Proteína producida en células como respuesta a la infección viral y a otros estímulos	Diferentes virus	Impide la reproducción intracelular del virus

ducción intracelular de los virus. De este producto solamente diremos que se sigue estudiando con fines preventivos o terapéuticos.

PRODUCTOS QUÍMICOS ANTIVIRALES

Amantadina. Este producto ha sido reconocido por el Consejo de Medicamentos de la Asociación Médica Americana. Existe en la literatura un buen número de artículos recientemente publicados. En la mayoría se informa que tiene un papel profiláctico y curativo en grado variable sobre la influenza producida por algunos tipos especiales de virus. Específicamente, su acción profiláctica y terapéutica producida sobre cepas del virus de la influenza del tipo A2, producen suficiente evidencia científica para poder aceptar que el producto tiene, en efecto, aplicación definitiva en epidemias de gripe producidas por este virus. Así, se ha encontrado que la duración de la fiebre en caso de influenza A2 (Hong Kong) hubo reducción significativa de la fiebre aunque en síntomas y signos de la enfermedad como tos, cefalea, faringitis, malestar general y otros no hubo diferencias.

Sin embargo, en otros estudios sí se ha encontrado que la gravedad de la enfermedad ha disminuido. De los trabajos publicados se observa lo siguiente: 1) La amantadina reduce profilácticamente el número de individuos que desarrollan la enfermedad; 2) produce una rápida efervescencia de la enfermedad encontrándose que se hace más benigna.¹⁻⁸

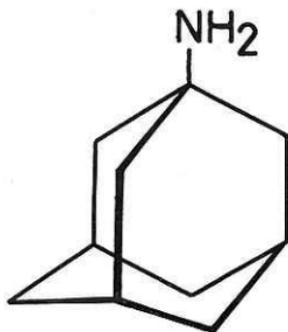
El mecanismo de acción no está perfectamente definido aún (cuadro 5). Parece ser que bloquea o retarda la penetración del virus a las células por lo que se explica que el cuadro clínico sea más benigno ya que el virus no se disemina por todas las células susceptibles. Además, también explica que el número de personas infectadas y que demuestren o no manifestaciones clínicas pero sin respuesta serológica sea menor debido precisamente a que el fármaco interfiere en su invasión. Sin embargo, una vez que el individuo ha sido infectado desarrolla anticuerpos al igual que los controles ya que, como es sabido, la respuesta inmunológica nada tiene que ver, por lo general, con la gravedad de un cuadro clínico. En otros estudios de influenza A2,

Cuadro 5 Amantadina

Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Myxovirus: algunas cepas de influenza A, A ₁ , A ₂ , C y de parainfluenza Sarampión alemán (rubeola)	Bloquea o retarda la penetración del virus a las células huéspedes	Aceptado por la Asociación Médica Americana (Consejo de Medicamentos) 1967

naturales o inducidos, se ha encontrado que el producto produce ciertos trastornos secundarios como, por ejemplo, cefalea, insomnio, vértigo y apatía o depresión para las actividades diarias. En resumen, el producto tiene cierta actividad profiláctica así como terapéutica. No tiene acción sobre otros virus de la influenza como los del tipo B y mucho menos sobre los virus que producen el catarro común. Aunque se ha mencionado que tiene acción sobre el virus de la rubéola, este hallazgo no tiene significación terapéutica. Por otra parte, es lógico pensar que este producto deberá utilizarse cuando se reconozca que existe una epidemia de influenza por virus del tipo A2 y no utilizarse en forma masiva debido a todos los peligros que acompañan a la aplicación de un fármaco en gran escala y porque, además, sabemos que las epidemias de influenza por virus A2 se presentan, por lo general, raramente.

En la figura 1 se presenta la fórmula de la amantadina, que señala una estructura química poco usual y no relacionada con la de otros antimicrobianos. Es una estructura tricíclica con un radical amínico.



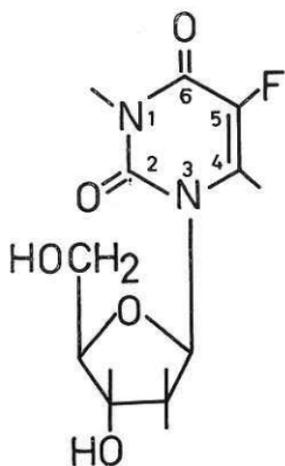
1 1-adamantanamina (Amantadina).

El producto se presenta en forma de cápsulas conteniendo 100 mg. por cápsula y en jarabe, conteniendo 50 mg. por cada 5 ml. La dosis es de 4 a 8 mg. por Kg. de peso en niños sin exceder un total de 150 mg. por día. Para adultos se recomiendan 200 mg. al día en una sola dosis ó 100 mg. dos veces al día. El tratamiento deberá iniciarse después del contacto con casos de influenza A2 y continuarlo hasta por 30 días si la epidemia continúa.

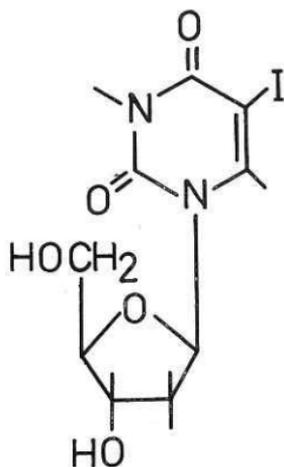
Yododesoxiuridina. Este compuesto forma parte de un grupo interesante de derivados de la desoxiuridina, en el que encontramos que 5-fluoro desoxiuridina se utiliza en el tratamiento de las neoplasias, 5-bromo desoxiuridina como agente inmunosupresor y 5-yodo desoxiuridina como producto antiviral. Como se observa en la figura 2, las fórmulas estructurales corresponden a productos halogenados análogos a la timidina, que es el ribósido de la timina, a su vez base nitrogenada (pirimidínica) constituyente del DNA.

Por muchos años no se habían encontrado sustancias inhibitoras de los virus que fuesen análogos químicos estructurales de metabolitos naturales pero, en este caso, los derivados de la desoxiuridina nos muestran ejemplos de que esta noción puede ser correcta.

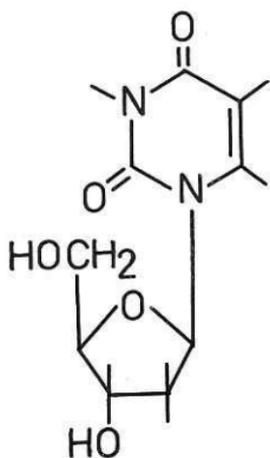
Aunque el mecanismo exacto de acción de la yododesoxiuridina no es conocido en forma precisa, existen varias hipótesis al respecto, siendo la más aceptada que la yododesoxiuridina se incorpora al DNA y que entonces este DNA "fraudulento" no funcione en forma correcta y dirija inadecuadamente la síntesis de enzimas o de proteínas de la cápsida. La segunda posibilidad es que forme complejos con



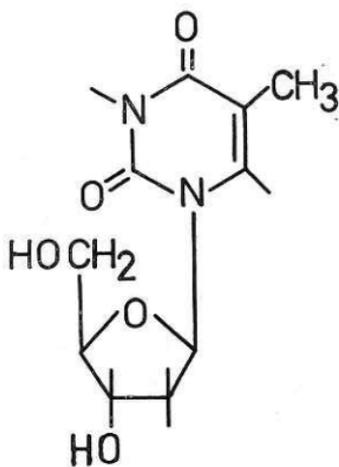
5-Fluoro-2¹ desoxiuridina



5-Yodo-2¹ desoxiuridina



2¹-Desoxiuridina



Timidina

2 Fórmula de los derivados de la desoxiuridina.

Cuadro 6 Yododesoxiuridina

Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Adenovirus, herpes simple, varicela, herpes zoster, vaccinia y sarcoma de Rous	Reemplaza a la timidina en el ADN; probablemente inhibe las enzimas en la biosíntesis del ADN	Aplicado con éxito en el tratamiento de la queratoconjuntivitis en el hombre producida por el virus del herpes simple

las enzimas en los caminos biosintéticos del DNA y, por lo tanto, esta sustancia se produzca en menores concentraciones (cuadro 6).

El hecho es que la yododesoxiuridina constituye una de las primeras sustancias que se aplicaron a los enfermos, con resultados tan alentadores que iniciaron un esfuerzo más de la búsqueda de productos antivirales. El producto inhibe a los adenovirus, al virus del herpes simple, de la varicela, del herpes zoster, de la vaccinia y del sarcoma de Rous. Sin embargo, únicamente se han obtenido resultados aceptables en la queratoconjuntivitis por el virus del herpes simple en el hombre; se ha aplicado en un número importante de enfermos. Las infecciones en donde se han obtenido mejores resultados han sido las infecciones epiteliales, especialmente en los ataques iniciales que exhiben una figura dendrítica; pero si el estroma está afectado hay menos esperanza de favorecer el curso de la infección.

En el herpes simple de la cara (boca, labios) y en el herpes genital, los resul-

tados han sido erráticos y lo mismo ha sucedido en la encefalitis herpética, acerca de la cual existen informes contradictorios.⁹ Así mismo se ha aplicado con poco éxito en la prevención de neoplasias debidas a adenovirus oncógenos.

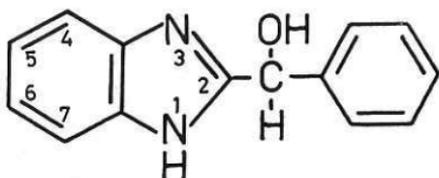
El producto se presenta como unguento oftálmico al 0.5 por ciento o solución oftálmica al 0.1 por ciento. La dosis es de una gota en el saco conjuntival cada hora durante el día y cada dos horas en la noche, y se disminuye cuando se nota alguna mejoría. El unguento se aplica cada cuatro horas durante el día y se prolonga de tres a cinco días después de la recuperación de la enfermedad.

Es interesante el estudio de Jawetz y col.¹⁰ quienes encontraron que en el tratamiento con yododesoxiuridina de la queratitis herpética en el conejo, durante los primeros 4 a 6 días de tratamiento la concentración del virus disminuía dramáticamente en la córnea enferma, aunque en días posteriores aumentaba la concentración del virus y se igualaba a la de los animales tratados con placebo.

Cuadro 7 Hidroxibencil-bencimidazol

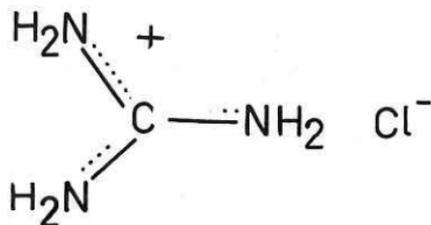
Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Picornavirus: poliovirus, Coxsackie y ECHO. Algunos de los 62 tipos de rinovirus	Inhibe la síntesis de la ARN polimerasa (a nivel intracelular)	La ARN polimerasa es la enzima que cataliza la síntesis de ARN viral. Los virus desarrollan resistencia al fármaco, así como también dependencia

Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Picornavirus: poliovirus, Coxsackie y ECHO. Algunos de los 62 tipos de rinovirus	Inhibe la síntesis de la ARN polimerasa (a nivel intracelular)	La ARN polimerasa es la enzima que cataliza la síntesis de ARN viral. Los virus desarrollan resistencia al fármaco, así como también dependencia

3 2-(α -hidroxibencil)-bencimidazol. (HBB).

Sin embargo, es muy probable que esta extraordinaria disminución del virus sea suficiente para permitir un mejoramiento clínico importante en los enfermos.

Hidroxibencil-bencimidazol y *clorhidrato de guanidina* (cuadros 7, 8; fig. 3, 4). Estas dos sustancias actúan sobre los poliovirus, virus Coxsackie y ECHO, así como algunos rinovirus, estos últimos involucrados como causa del catarro común. Su mecanismo de acción es algo semejante en ambos productos y estriba en que inhiben la síntesis de la RNA polimerasa a nivel intracelular, lo que produce una inhibición del RNA viral y de las proteínas virales.



4 Clorhidrato de guanidina.

Existen pocos estudios en el tratamiento o profilaxia de enfermedades virales en el hombre debido muy probablemente a resultados negativos obtenidos con estas sustancias.

Parece pertinente mencionar que un derivado de la guanidina, la morfólin-carboximidoil-guanidina, denominada ABOB, se ha sujetado a estudios clínicos-terapéuticos y se ha utilizado en el tratamiento de la influenza y de otras enfermedades respiratorias. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que su eficacia profiláctica y terapéutica es casi nula, por lo que existe mucha controversia sobre la eficacia de este producto y sobre su utilidad. No está de más decir que, a pesar de lo mencionado anteriormente, los preparados conteniendo ABOB se prescriben en forma extraordinaria.

Isatin beta-tiosemicarbazona. Este producto tiene acción sobre los virus del grupo de la viruela (*poxvirus*) como la viruela humana, virus de la vaccinia, viruela del conejo, de la vaca y de otros animales.¹¹ También se le ha llamado metisazona (cuadro 9, fig. 5).

Tiene su acción principalmente en el ensamble de las proteínas y los ácidos nucleicos de los virus, por lo que afecta su maduración.

El estudio de Bauer y col.¹² consagró a esta sustancia por su actividad preventiva y terapéutica en la viruela humana,

Cuadro 9 Isatín beta-tiosemicarbazona

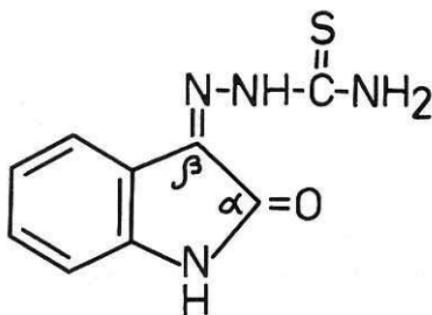
Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Virus dermatropos del grupo de la viruela humana, aviár, bovina, etc.	Inhibe la síntesis de algunos antígenos del virus e impide la maduración viral	Se ha utilizado con éxito en la profilaxia de la viruela en contactos (Marborán)

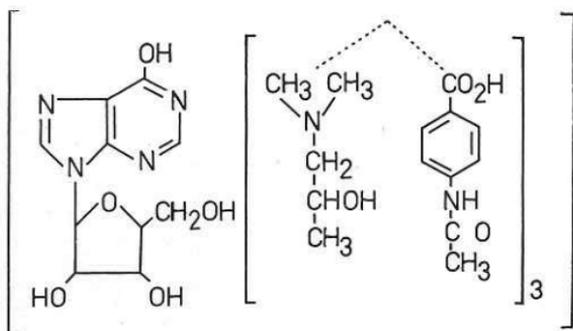
estudio que se verificó en una epidemia de esta enfermedad que ocurrió en Madrás. Los resultados fueron extraordinarios, ya que entre 1 100 contactos a los que se dio el compuesto químico solamente hubo tres casos de viruela, mientras que en 1 126 contactos vacunados pero sin tratamiento químico hubo 78 enfermos, de los cuales 12 murieron. Este estudio se ha considerado como el avance más significativo en el control de la viruela después de los estudios de Jenner. Es de extraordinaria importancia considerando que la vacunación contra la viruela es cada vez menos obligatoria en el mundo entero, principalmente en los países en donde la enfermedad se ha erradicado, como por ejemplo en México, en donde se van acumulando lógicamente grandes núcleos de población susceptible a la enfermedad y en donde la importación de un caso de viruela podría dar

lugar a un desastre, ya que las existencias de vacuna contra la viruela cada vez se hacen menores.

El medicamento fue empleado en el estudio de Bauer y colaboradores en forma de jarabe al 10 y al 20 por ciento, administrando de 3 a 12 g. en 24 horas, fraccionados en 2 a 4 administraciones durante cuatro días. En casos de *eccema vaccinatum* y de *vaccinia gangrenosa* se ha mejorado el cuadro clínico administrando una dosis inicial de 200 mg./Kg. de peso y una dosis de 400 mg./Kg. de peso en dosis fraccionadas en un periodo total de 48 horas.

Metisoprimol. Es probablemente el producto más reciente que se encuentra en investigación. Se trata de un complejo químico formado por la inosina, un aminoalcohol que es el dimetilaminoisopropanol y el ácido paraacetamidobenzoico (fig. 6). Fue descrito en 1970 por Gordon y Rosen, quienes lo encontraron en los estudios correspondientes a un programa del efecto de sustancias químicas sobre los estados funcionales de los polirribosomas en organismos viejos. Esta sustancia produce en las células un aumento de RNA en los polirribosomas, resistencia a la ribonucleasa exógena y, en general, una reversión de los cambios que ocurren espontáneamente durante el envejecimiento. Los anteriores descubrimientos condujeron a Brown y Gordon a la investigación de su capacidad antiviral encontrando que actuaba sobre los

5 Isatín- β tiosemicarbazona.



6 Metisoprinol.

virus de la influenza, del herpes zoster, de la *vaccinia* y de la influenza.

Parece ser que el producto hace que las células sean más resistentes a las infecciones virales a través de que conserva y refuerza la estructura y función de los ribosomas en su síntesis de sustancias propias y por lo tanto a rechazar al RNA mensajero del virus (cuadro 10).

Un estudio publicado por médicos argentinos¹³ hace ver que el producto es eficaz en enfermedades diversas por virus, específicamente sarampión, varicela y del aparato respiratorio. Sin embargo, a nuestro juicio muy particular, da la impresión que es un trabajo efectuado bajo una deficiente metodología.

En México está por publicarse un trabajo de los doctores Daniel Amézquita, Miguel Ahumada Padilla y Carlos E. Biro efectuado en parte con el método de do-

ble ciego en donde demuestran que el producto es suficientemente eficaz en el herpes zoster o también llamado herpes zona. Les agradecemos a esos autores el habernos proporcionado datos que aún no han sido publicados. Otro grupo de investigadores mexicanos estudian el metisoprinol en enfermos de hepatitis infecciosa.

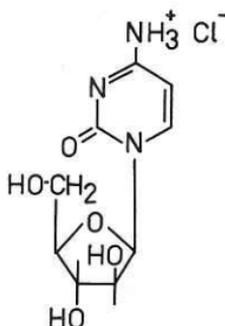
Arabinósido de citosina. Algunos arabinósidos pirimidínicos tienen la propiedad de inhibir la reproducción de virus constituidos por DNA, como por ejemplo el de la vacuna y el del herpes simple. Su mecanismo de acción no se conoce, pero estriba aparentemente en la inhibición de la síntesis del ácido desoxicitídílico. Algunos autores han demostrado la incorporación del arabinósido de citosina en el RNA y en el DNA de células leucémicas. El arabinósido de citosina se ha

Cuadro 10 Metisoprinol

Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Sarampión, varicela, infecciones respiratorias agudas, herpes zoster y hepatitis infecciosa	Induce a los ribosomas a rechazar el ARN mensajero del virus	Fármaco en estudio actualmente, sin poder asegurar su grado de efectividad al momento. En algunos casos se han obtenido resultados prometedores. (Isoprinosine)

Cuadro 11 Arabinósido de citosina

Virus inhibidos	Mecanismo de acción	Comentarios
Vaccinia y herpes simple	Inhibe la síntesis del ácido desoxicitídílico	Eficaz en el tratamiento de la queratitis herpética del conejo



7 Clorhidrato de 1- β -D-arabinofuranosil citosina. (Arabinósido de citosina).

encontrado eficaz en el tratamiento de la queratitis herpética del conejo (cuadro 11, fig. 7).

Esperamos y casi estamos seguros que en una próxima revisión de este interesante tema podremos aportar mayores desarrollos al respecto.

REFERENCIAS

1. Council on Drugs: *The amantadine controversy*. J.A.M.A. 201:112, 1967.
2. Prusoff, W. H.: *Recent advances in chemotherapy of viral diseases*. Pharmacol. Rev. 19: 209, 1967.
3. Sabin, A. B.: *Amantadine hydrochloride. Analysis of data related to its proposed use for prevention of A₂ influenza virus disease in human beings*. J.A.M.A. 200:943, 1967.
4. Smorodintsev, A. A.; Zlydnikov, D. M.; Kiseleva, A. M.; Romanov, J. A.; Kazantsev, A. P., y Rumovsky, V. I.: *Evaluation of amantadine in artificially induced A₂ and B influenza*. J.A.M.A. 213:1448, 1970.
5. Oker-Blom, N.; Hovi, T.; Leinikki, P.; Palosuo, T.; Pettersson, R., y Suni, J.: *Protection of man from natural infection with influenza A₂ Hong Kong virus by amantadine: a controlled field trial*. Brit. Med. J. 2:676, 1970.
6. Galbraith, A. W.; Oxford, J. S.; Schild, G. C.; Potter, C. W., y Watson, G. I.: *Therapeutic effect of l-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A₂/Hong Kong infection*. Lancet 1:113, 1971.
7. Togo, Y.; Hornick, R. B.; Felitti, V. J.; Kaufman, M. L.; Dawkins, A. T., Jr.; Kilpe, V. E., y Claghorn, J. L.: *Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A₂ influenza*. J.A.M.A. 211:1149, 1970.
8. Watson, G. I.: *Use of amantadine in an epidemic of Hong Kong influenza type A₂ in family practice*. Practitioner 205:351, 1970.
9. Breeden, C. J.; Hall, T. C., y Tyler, H. R.: *Herpes simplex encephalitis treated with systemic 5-iodo-2' deoxyuridine*. Ann. Int. Med. 65:1050, 1966.
10. Jawetz, E.; Schultz, R.; Coleman, V., y Okumoto, M.: *Studies on herpes simplex. XI. The antiviral dynamics of 5-iodo-2-deoxyuridine in vivo*. J. Immunol. 82:635, 1965.
11. Thompson, R. L.; Minton, S. A., Jr.; Officer, J. E., y Hitchings, G. H.: *Effect of heterocyclic and other bisemicarbazones on vaccinia infection in the mouse*. J. Immunol. 70:229, 1953.
12. Bauer, D. J.; St. Vincent, L.; Kempe, C. H., y Downie, A. W.: *Prophylactic treatment of smallpox contacts with N-methylisatin beta-bisemicarbazone (compound 33T57, Marboran)*. Lancet 2:494, 1963.
13. Ink, J.: *El NPT 10381, agente antivirósico. Estudio clínico y bioestadístico*. Pren. Méd. Arg. 57:2050, 1971.

Hace poco tiempo fui llamado á reconocer las medicinas de una botica que estaba para abrirse al público, y que ántes de recibir la visita de la Junta de Salubridad, quisieron las personas que la dirigen convencerse del grado de pureza que tenian las medicinas que acababan de recibir: sin tiempo para examinarlo todo y solo por medio de un ligero reconocimiento, encontré: que el carbonato de fierro tenia cobre, el nitrato de plata contenia tambien cobre y nitrato de potasa, al sub-nitrato de bismuto le encontré carbonato de cal y oxiclورو de bismuto en gran cantidad; el acetato de amoniaco tenia doble grado de concentracion, miétras que el percloruro de fierro, no llegaba ni á la mitad del debido y además estaba notablemente ácido; el aceite de almendras dulces, tenia mezclado de cacahuate; el ácido fénico tenia cresota, el aceite de copaiba tenia de almendras, y el de ricino no era puro; el acetato de cobre tenia cobre metálico en láminas que se percibian al ojo desnudo; el agua de laurel cerezo era de almendra amarga, el almizcle no tenia olor, el kérmes no era más que sulfuro dorado de antimonio, el cuernecillo de centeno estaba apollillado, y la corteza de quina no amargaba; la mayor parte de las esencias tenian espíritu de trementina, y la esperma de ballena estaba adulterada con estearina; la magnesia de Henry no era legítima, el lináloe carecia de aroma y tenia taladros de polilla tan gruesos como un cigarro, etc. (Cabrera, F.: *Falsificación de medicamentos*. GAC. MÉD. MÉX. 9:254, 1874.)