



UNIVERSIDAD NACIONAL

---

T FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

15.329  
2186e  
1971  
.cc.90

ESTUDIOS CLINICOS Y  
FARMACOLOGICOS DE LINCOMICINA

(Clorhidrato de Lincomicina)

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

JESUS ISRAEL CAMPOS AYALA

PREVIA OPCION AL GRADO ACADEMICO DE

DOCTOR EN QUIMICA Y FARMACIA

U N I V E R S I D A D   D E   E L   S A L V A D O R

RECTOR

Dr. Rafael Menjívar.

SECRETARIO GENERAL

Dr. Miguel Angel Sáenz Varela.

FACULTAD   DE   CIENCIAS   QUIMICAS

DECANO

Dr. Raúl Arévalo Alvarez.

SECRETARIO

Dra. Amelia R. de Cortés.

PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dra. Stella Monterrosa de López.  
Dra. Guadalupe Ventura de Calles.  
Dra. Rosa Hernández de Díaz.

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. Jader Antonio Orellana U.  
Dr. Pedro José Rosales.  
Dr. José Mauricio Alvarez C.

JURADO CALIFICADOR DE TESIS

Dra. Xiomara de Ayala.  
Dra. Haydée Valdés de Quijano.  
Dr. José Alcides Cabrera.

A mis padres:

Jesús Campos

María Angelina Ayala.

A mis hermanos:

Angela Aracely

Jaime Bernardo.

A la memoria de:

Don Alberto Lima Salazar.

A mis familiares.

A mis profesores, compañeros y amigos.

## I N D I C E

	p.
I. INTRODUCCION .....	1
II. ORIGEN DE LOS ANTIBIOTICOS .....	6
III. CARACTERISTICAS, COMPOSICION, DOSIFICACION, ADMINISTRACION DE LINCOMICINA .....	10
IV. CUADROS CLINICOS COMPARATIVOS DE LINCOMICINA .....	35
V. CONCLUSIONES .....	35
VI. BIBLIOGRAFIA .....	39

## INTRODUCCION Y GENERALIDADES

### a) INTRODUCCION:

Este trabajo lo presentamos con el objeto de proporcionar un estudio clínico completo de Lincomicina -- (clorhidrato de lincomicina), el cual es un antibiótico eficaz en infecciones de las vías respiratorias superiores, adjuntando a la vez experiencias realizadas en estudios clínicos efectuados en el INSTITUTO SALVADOREÑO-DEL SEGURO SOCIAL.

Esperamos que este estudio sea de mucha utilidad en el ejercicio práctico de las profesiones relacionadas con la salud.

### b) GENERALIDADES:

Un antibiótico es un compuesto químico derivado o producido por organismos vivos, los cuales son capaces a pequeñas concentraciones de inhibir los procesos vitales de microorganismos.

Las sustancias antibióticas están ampliamente -- distribuidas en la naturaleza y juegan un papel importante en la regulación de la población microbiana del --

suelo, agua, estiércol y alcantarillas.

Los antibióticos difieren unos de otros en propiedades físicas, químicas y farmacológicas, además, en los aspectos antibacterianos y mecanismos de acción.

Los antibióticos se clasifican: según su acción y según su estructura.

Por su acción los antibióticos se clasifican de la siguiente manera:

- |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- Los que actúan sobre la pared celular               | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Penicilina</li> <li>b) Bacitracina</li> <li>c) Cefalosparina</li> <li>d) Cicloserina</li> <li>e) Vancomicina</li> </ul>                                                                           |
| 2- Los que actúan sobre la membrana Celular            | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Polimixina</li> <li>b) Novobiacina</li> <li>c) Nistatina</li> <li>d) Anfotericina</li> </ul>                                                                                                      |
| 3- Los que inhiben la <u>síntesis</u> de las proteínas | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Cloranfenicol</li> <li>b) Tiamfenicol</li> <li>c) Tetraciclinas</li> <li>d) Estreptomina</li> <li>e) Eritromicina</li> <li>f) Neomicina</li> <li>g) Kanamicina</li> <li>h) LINCOMICINA</li> </ul> |

Por su estructura química se clasifican de la siguiente manera:

- |                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| I- Beta-Lactámicos .....     | a) Penicilinas    |
|                              | b) Cefalosporinas |
|                              | a) Estreptomicina |
|                              | b) Kanamicina     |
|                              | c) Gentamicina    |
| II- Aminoácidos .....        | d) Neomicina      |
|                              | e) Paramomicina   |
|                              | f) Framicetina    |
|                              | g) Cicloserina    |
|                              | a) Eritromicina   |
|                              | b) Oleandomicina  |
| III- Micrólidos y semejantes | c) Espiramicina   |
|                              | d) LINCOMICINA    |
|                              | e) Novobiacina    |
|                              | f) Rifamicina     |
| IV- Tetraciclina.            |                   |
| V- Cloranfenicol.            |                   |
|                              | a) Polimixina B   |
| VI- Polipéptidos .....       | b) Colistina      |
|                              | c) Bacitracina    |
|                              | d) Gramicidina    |
| VII- Vancomicina.            |                   |

### Mecanismo de Acción.

El nombre genérico de LINCOMICINA es Clorhidrato de Lincomicina, el cual es un antibiótico recientemente introducido; se parece a los macrólidos en su espectro.

También es bacteriostático y bloquea la síntesis proteínica por acción en el ribozoma.

Difiere marcadamente en la estructura de los macrólidos y por lo tanto más valioso por tratar específicamente infecciones producidas por microorganismos gram-positivos, cuando la penicilina es contraindicada.

### Producción de Antibióticos.

Para la elaboración de sustancias antibióticas se conocen 2 métodos:

- 1o.) Método de Superficie.
- 2o.) Método de Sumersión.

#### Método de Superficie:

El método de superficie así llamado porque el microbio productor del antibiótico se desarrolla en forma de nata en la superficie del medio líquido de cultivo, en-

bandejas o en frascos, o en la superficie de un substracto sólido, húmedo, en estado de fragmentación fina, como viruta de madera, salvado de trigo, etc.

Método de Sumersión:

Este método llamado también de desarrollo del - microbio en un medio líquido que constantemente está sien- do agitado y aireado, de suerte que el microorganismo se - multiplica de manera uniforme y homogénea en forma de sus- pensión de células solitarias o de pequeños conglomerados- o colonias, en todas las proporciones del medio líquido de cultivo.

Los microbios excretan la penicilina en el lí- quido de cultivo. Los mohos que se utilizan hoy para la - elaboración comercial de la penicilina son derivados del - penicilium Chrysogenus.

## ORIGEN DE LOS ANTIBIOTICOS

A fines del siglo XIX se hicieron grandes progresos en el tratamiento de ciertas infecciones, sin embargo estos adelantos no tuvieron gran efecto en la práctica general de la medicina.

El término antibiótico fue originalmente introducido por el Dr. Selman Waksman en 1941, para distinguir -- aquellos agentes químicos separados de cultivo de varios -- microorganismos que tienen el poder de destruir otros microorganismos, sin embargo el período moderno de los antibióticos, no data sino desde 1949, años después de que Fleming descubrió la penicilina.

Antibiótico es un compuesto químico que resulta del metabolismo de células vivas y que, en concentraciones muy bajas, inhiben la multiplicidad de determinados microorganismos. Aunque se han obtenido antibióticos de los tejidos de las plantas y animales superiores, ya en la primera época de la bacteriología se conoció el efecto antagónico que algunos microbios producen en la multiplicación de otros y la producción de sustancias inhibitorias no es sino una manifestación del antagonismo microbiano.

Desde el punto de vista de la quimioterapia y la farmacología hay 2 descubrimientos que señala el progreso-

en el campo de los antibióticos:

1) El de Chaín, Florey y sus colaboradores en la Universidad de Oxford, de las extraordinarias virtudes farmacológicas y terapéuticas de los extractos de cultivo del moho *Penicillium Notatum*, que Fleming en 1929, observó que producía penicilina.

2) El descubrimiento que hizo Dubois en el año de 1939 de la Tiritricina y su eficacia In Vivo contra --- ciertas infecciones bacterianas virulentas.

Como consecuencia de estos estudios y particularmente con motivo de la demanda de la 2a. guerra mundial se dió impulso notable a las investigaciones de nuevos antibióticos.

El uso creciente de los antibióticos en hombres y animales y la extensión de sus usos en otros campos que en el tratamiento y en la profiláxis de enfermedades han planteado problemas antes no imaginados que durante los últimos años se han acrecentado, se han formado y se están formando en gran número cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos y particularmente a la penicilina.

Es ya por los últimos años del siglo XIX, cuando se reconoce la inhibición del desarrollo de una especie bacteriana, por la presencia de otro microorganismo.

Pasteur y Doubart, comprendieron las derivaciones prácticas de la antibiosis cuando observaron el antagonismo entre el *Bacillus Antracis* y otras bacterias en los cultivos.

Luego Emmerich y Lom prepararon de *Pseudomonas-Auroginosa* un antibiótico hidrosoluble, la piocianosa, que inhibía a cocos patógenos y microorganismos de difteria, cólera, tifoidea y peste.

Desde el punto de vista cronológico aparecieron 2 agentes quimioterápicos potenciales: La Gramicidina y la Tirocidina, la mezcla de los 2 se conoce como la Tirotriacina, se comprobó que los componentes eran muy tóxicos para uso general en el hombre; pero sus descubrimientos estimularon nuevas investigaciones en el campo de los antibióticos, así tenemos que aunque accidentalmente en 1929 Fleming observó que cultivos de *Staphilococcus Aureus* que se habían contaminado con un moho, se habían vuelto transparente y sufrido lisis, después identificó el hongo como *Penicillium Notatum* y demostró que un cultivo puro de este en un medio líquido producía una sustancia, la Penicilina, pero fue hasta 1939 que Chaín, Florey y colaboradores la purificaron e hicieron pruebas In Vitro e In Vivo contra varios microorganismos.

Los estudios profundos de la química bacterioló

gica y farmacológica de la droga culminaron en la producción de una sustancia que es aún la más satisfactoria arma terapéutica conocida; le sigue luego la Estreptomina que fue aislada del *Streptomyces* en 1943, es un producto específico para combatir el *Micobacterium Tuberculosis*.

Le sigue el cloranfenicol específico en la fiebre Tifoidea.

Luego seguimos con la tetraciclina (antibiótico de amplio espectro), la cloratetraciclina fue obtenida por Duggas del *Streptomyces Aurofaciens*.

La Oxitetraciclina obtenida del *streptomyces* -- *Ramosus* descubierto y desarrollada por Pfizer. Y así tenemos otros como la Polimixina que se aisló de varias cepas de *bacillus polimixa*.

La bacitracina, aislada del *bacillus Subtilis*, la eritromicina obtenida del *Streptomyces Erythraeus*, la neomicina obtenida del *Streptomyces fradiae*, la Nistatina, un antibiótico fungicida aislado del *streptomyces Noursey* que se emplea en el tratamiento de las infecciones por *cándida albicans*.

Y hoy en los tiempos modernos lo más nuevo son las penicilinas sintéticas y las combinaciones de antibióticos.

CARACTERISTICAS, COMPOSICION, DOSIFICACION,  
ADMINISTRACION DE LINCOMICINA

Lincomicina.

LINCOMICINA es un nuevo antibiótico producido por el streptomyces lincolnensis variedad lincolnensis. El streptomyces lincolnensis es una cepa totalmente diferente a las cepas hasta hoy conocidas.

Por esta razón es fácil comprender que el antibiótico por ella producido o sea Lincomicina, sea un compuesto cuya fórmula química es diferente a la de todos los antibióticos actualmente conocidos en el mundo. El nombre químico de Lincomicina es Clorhidrato de Lincomicina.

Características Físico-Químicas.

El clorhidrato de Lincomicina se aísla como un sólido de color blanco cristalino.

Solubilidad.

A la temperatura del laboratorio ( de 18° a 27° C.) el Clorhidrato de Lincomicina es altamente soluble en

bien, a temperaturas tan bajas como 4°C., las soluciones acuosas obtenidas pueden ser mantenidas físicamente estables hasta en concentraciones de 345 mg. x ml.

### Estabilidad.

En un estado cristalino seco el Clorhidrato de Lincomicina es estable durante 24 meses a partir de su manufactura durante 18 meses, además los estudios de estabilidad tanto en medio ácido como básico, demostraron que Lincomicina es altamente estable a pH extremos.

Las anteriores características fueron muy importantes en la fase inicial de la investigación de Lincomicina, porque señalaron la posibilidad de administrar LINCOMICINA por vía oral y parenteral y además porque debido a su alta solubilidad se garantiza una mejor absorción y determinada la posibilidad de lograr concentraciones útiles en sangre.

Su estabilidad a pH extremos, permitiría que el antibiótico no fuera alterado por los jugos gástricos.

Con respecto a la vía parenteral el saber que un antibiótico es soluble tanto en agua como en líquidos corporales hace posible no sólo la administración intramuscular, sino su aplicación endovenosa. Como la aplicación-

endovenosa se efectúa disolviendo el antibiótico en diversas soluciones mediante el método de venoclisis que se lleva a cabo lentamente gota a gota, la estabilidad y solubilidad juegan un papel importante, ya que es necesario que la solución que contiene el antibiótico no sufra modificaciones como pueden ser, precipitación, enturbiamiento, etc. que hagan peligrosa la administración o que afecten la --- efectividad del antibiótico.

#### Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción de LINCOMICINA se estudió siguiendo el trayecto de la lisina marcada con carbono 14- ( C 14 ) del estafiloco.

Los estudios demostraron que LINCOMICINA inhibía 92 % de la síntesis protéica, intracelular, mientras que - aparentemente se estimulaba la incorporación de lisina a - través de la pared celular. Estos resultados son comparables a aquellos informados para el cloranfenicol. No se - ha demostrado ninguna resistencia cruzada entre LINCOMICINA y cloranfenicol.

#### Lincomicina.

Compatibilidad con soluciones para aplicación intravenosa.

- Dextrosa al 5 % en agua.
- Dextrosa al 5 % en solución salina.
- Dextrosa al 10 % en agua.
- Dextrosa al 10 % en solución salina.
- Solución Darrow.
- Solución Ringer.
- Lactato de Sodio 1/6 molar.
- Polisal M. con Dextrosa al 5 %.
- Dextrosa al 5 % en agua con 5 cc. de Solu-B - con Acido Ascórbico.
- Dextrosa al 5 % en solución salina con 5 cc.- de Solu-B con Acido Ascórbico.
- Dextrosa al 5 % en solución salina con 2 cc.- de solu-Cortef 100 mg.
- Dextrosa al 10 % en solución salina con 2 cc. de Solu-Cortef 100 mg.
- Dextrosa al 5 % en solución salina con Succinato Sódico de Cloranfenicol, 1 gm.
- Dextrosa al 10 % en solución salina con Succinato Sódico de Cloranfenicol, 1 gm.
- Solución isotónica con Fosfato de Histamina, - 5 cc.
- .. 600 mg. de Lincomicina (solución estéril) en - 500 ó 1000 ml. de las soluciones mencionadas.

Este tipo de mecanismo es también parecido al de otros antibióticos tales como estreptomina, tetraciclina, eritromicina, etc., en lo que se refiere a que estos también interfieren en los procesos de síntesis proteica de la célula bacteriana. Existen otros antibióticos con diferentes mecanismo de acción como la Novobiocina, Kanamicina, Polimexina, que actúan aumentando la permeabilidad de la membrana citoplásmica de la bacteria, lo cual también produce una alteración de los procesos metabólicos bacterianos.

#### Actividad Antimicrobiana.

Actividad In Vitro LINCOMICINA es efectiva contra una amplia gama de bacterias gram positivas, principalmente:

Stafilococcus aureus	( Dorado )	Coco Gram positivo
Stafilococcus Albus	( blanco )	Coco Gram Positivo
Streptococcus Beta Hemolítico		Coco Gram Positivo
Streptococcus Viridans		Coco Gram Positivo
Diplococcus Pneumonie	( Neumococo )	Coco Gram Positivo
Tetanes (Clostridium Tetanie)		Bacilo Gram Positivo
Gangrena Gaseosa (Clostridium Perfringes)		Bacilo Gram Positivo
Difteria (Corynebacterium-Diphtherie)		Bacilo Gram Positivo

Lincomicina no actúa sobre Gram Negativos ni levaduras.

La actividad antimicrobiana de Lincomicina fue - investigada mediante antibiogramas de los cultivos de los gérmenes antes mencionados, 98.6 % de más de 1700 cultivos de estafilococos, mostraron ser susceptibles a la acción - de LINCOMICINA. Asimismo, más de 250 pruebas con Neumococo y 500 con Estreptococc, mostraron ser sensibles en 99.5 y 97.0 %, respectivamente. Estos estudios también fueron efectuados en los demás patógenos antes mencionados.

#### Estudios sobre Desarrollo de Resistencia In Vitro.

Uno de los problemas más importantes en el campo de la antibiótico-terapia, es la aparición de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias.

El ejemplo más notorio de esto, es la resisten--cia que frecuentemente presenta el estafilocos hacia un --gran número de antibióticos, primordialmente a la penicilina.

La manera de juzgar acerca de la posibilidad de desarrollo de resistencia para un nuevo antibiótico cuando se ha utilizado en la clínica, es estudiar "In Vitro" su - comportamiento al exponerlo ante cultivos seriados de bacterias patógenas.

Estos estudios se efectuaron con LINCOMICINA, se

leccionando para ello al estafilococo; simultaneamente sobre los mismos cultivos seriados, se estudió a la Eritromycina; los resultados obtenidos mostraron que el estafilococo puede llegar a desarrollar resistencia a LINCOMICINA, pero que esto se efectúa en una forma muy lenta y escalonada; en cambio, en el caso de la Eritromycina el desarrollo se llevó a cabo rapidamente, (Tabla 1).

Esto mismo sucede con otros antibióticos como la-estreptomycin, penicilina aún más rapidamente.

#### "Actividad In Vivo".

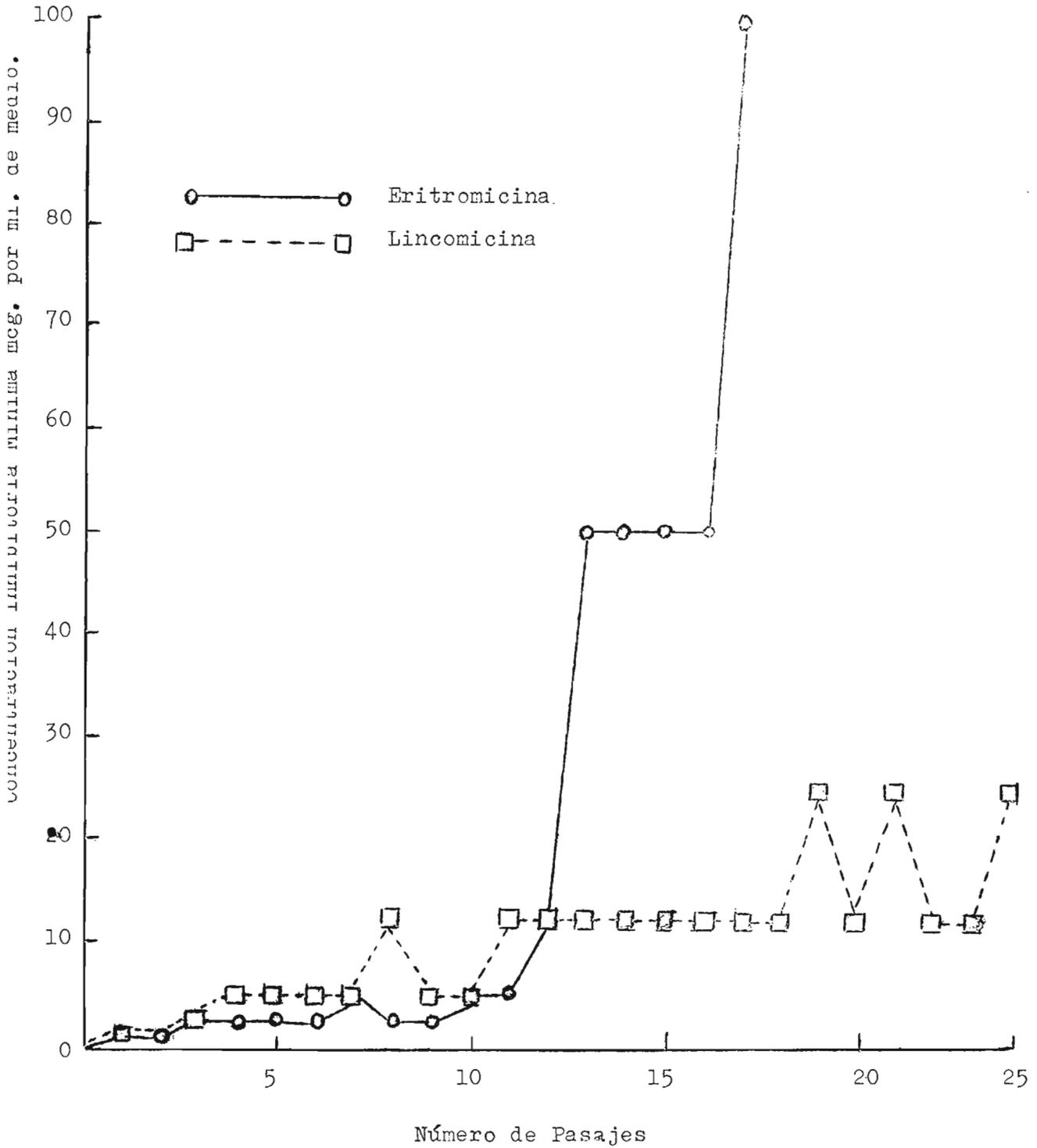
Estudios experimentales en animales, mostraron -- que LINCOMICINA fue eficaz para proteger a animales infectados con estreptococo betahemolítico, estreptoco viridans, estafilococo dorado, neumococo.

Como era de esperarse, esta prueba no se logró -- con LINCOMICINA, cuando los animales fueron infectados con gérmenes gram-negativos.

#### Estudios Sobre Resistencia Cruzada.

Un factor que puede limitar seriamente la utilidad de un antibiótico, es el hecho de que tenga resistencia --

T A B L A I



patógeno determinado puede exhibir resistencia a la acción de varios antibióticos no porque haya desarrollado resistencia a todos ellos, sino que el patógeno que desarrolló resistencia a uno de ellos, también lo hace a todos los antibióticos que tienen una estructura química similar.

Este hecho se presenta en la actualidad con diversos antibióticos, así en la familia tetraciclina por tener el mismo núcleo químico, cuando un germen desarrolla -resistencia a alguno de ellos, es igualmente resistente a la acción de todos los demás.

Lo mismo acontece con oleandomicina de la cual -existe resistencia cruzada con la eritromicina o bien en el caso de la estreptomina para lo cual existe resistencia cruzada con la neomicina, viomicina y kanamicina, de -tipo parcial o completo, etc.

LINCOMICINA tiene la importante característica -de no ofrecer resistencia cruzada con ninguno de los antibióticos actuales conocidos, hecho que se debe a que LINCOMICINA es una nueva entidad química que no está ensayada, -ni relacionada con ninguno de los antibióticos actuales.

Esta característica de LINCOMICINA, significa --que este antibiótico no tiene limitaciones ya que es totalmente independiente de cualquier resistencia que se haya -

desarrollado a los demás antibióticos.

Por otra parte, es hecho sabido que en la mayoría de las ocasiones el médico selecciona al antibiótico de acuerdo con lo que su impresión clínica determina, es decir, que en la mayoría de los casos no efectúa prueba de sensibilidad.

Por estas razones el hecho de que LINCOMICINA no presenta resistencia cruzada, significará para el médico, mejores posibilidades de éxito.

Los tejidos y líquidos corporales que aparecen a continuación, fueron analizados después de la administración de LINCOMICINA, después de ser administrados a sujetos adultos 500 mg. cada seis horas durante tres días.

Concentraciones de Lincomicina en Tejidos y Líquidos del Organismo.

	<u>Lincomicina mcg./ml.o gm.</u>	
<u>Tejido</u>	<u>Promedio</u>	<u>Variación</u>
Apéndice	6.9	0.9 - 13.5
Bilis	21.0	5.2 - 44.7
Bronquios	1.7	1.7
Vesícula Biliar	2.97	0.9 - 5.9

<u>Tejido</u>	<u>Promedio</u>	<u>Variación</u>
Saco Herniario	1.7	1.7
Pulmón	1.65	1.5 - 1.8
Músculo	1.63	0.6 - 3.4
Epiplón	1.35	0.4 - 1.9
Líquido Pleural	2.75	1.9 - 3.6
Estómago	1.44	0.4 - 1.9
Tiroides	1.47	1.2 - 1.7
Nódulo Tiroideo	2.20	2.2
Amígalas	2.44	0.9 - 11.0
Costilla	3.6	3.6

Lincomicina no ha sido encontrada en cantidades apreciables en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis no inflamadas. Por lo tanto, no pueden hacerse indicaciones por el momento con respecto a tratamientos de pacientes con meningitis bacteriana.

Como puede apreciarse en todas estas situaciones del organismo humano se logran concentraciones útiles del antibiótico, es decir, concentraciones capaces de inhibir el crecimiento y la reproducción bacteriana.

#### Concentraciones en Sangre.

Los niveles que alcanza Lincomicina en Sangre --

fueron medidos después de la administración oral, intramuscular, intravenosa a diferentes dosificaciones. Estos estudios demostraron que los niveles alcanzados con las dosis recomendadas de LINCOMICINA, fueron adecuados para esa terapia y en promedio fueron del 1.5 a 2 veces mayores que las logradas con eritromicina a dosis iguales.

Si se analiza la concentración inhibitoria mínima (CIM "In Vitro") para los siguientes microorganismos que aparecen a continuación, puede decirse que los niveles alcanzados por LINCOMICINA son terapéuticamente útiles.

Staph Aureus	95%	-	1.4	Microgramos/ml.
Strep a Hemolytic	88%	-	0.39	" "
Strep b Hemolytic	100%	-	0.39	" "
Diplococus Pneumoniae	100%	-	0.39	" "

#### Estudios sobre Acción Bacteriostática y Bactericida.

El hecho de que un antibiótico se comporte como bactericida o bacteriostático se debe primordialmente a -- las concentraciones sanguíneas que se obtengan con su administración y la susceptibilidad del microorganismo sobre el que actúe. LINCOMICINA se comporta como bactericida -- contra los gérmenes que ocasionan las infecciones que los médicos ven con mayor frecuencia.

### Absorción y Excreción.

LINCOMICINA se absorbe rápidamente después de dar una dosis oral de 500 mg. alcanzando sus niveles máximos en un lapso de dos a cuatro horas.

Los niveles séricos son mantenidos durante seis a ocho horas por arriba de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayor parte de microorganismos gram-positivos.

La excreción urinaria de este antibiótico en el lapso de 24 horas varía de 1. a 31.0 % (media: 4.0%) después de una dosis oral única de 500 mg. Los estudios sobre niveles tisulares indican que la bilis es una vía de excreción importante. Se han encontrado niveles significativos en la mayoría de los tejidos corporales.

Este antibiótico no se encuentra en cantidades significativas en el líquido cefalorraquídeo como lo demostraron las determinaciones en voluntarios normales.

Se ha observado que con la administración oral de LINCOMICINA puede excretarse por las heces fecales hasta el 33 % de la dosis administrada.

La administración intramuscular de una dosis única de 600 mg., produjo un nivel sérico máximo a los 30-

durante 24 horas. La excreción urinaria después de esa dosis varió de 1.8 a 24.8 por ciento (media: 17.3 %).

La aplicación intravenosa de 600 mg. de LINCOMICINA en 500 ml. de solución glucosada al 5 % durante un -- lapso de dos horas, proporciona niveles terapéuticos durante 14 horas. El promedio de excreción urinaria es de 13.8 % (4.9 a 30.3).

#### Toxicidad Aguda en Animales.

Los estudios iniciales con LINCOMICINA, demos-- traron un alto índice de tolerancia a este antibiótico. - La dosis letal para la rata DL fue de más de 4000 mg. por kilo de peso por vía oral. Con la administración intrape-- ritoneal la dosificación fue de 1000 mg. por kilo de peso-- en el ratón. La administración intramuscular diaria de 3-- gm. de LINCOMICINA a perros fue perfectamente bien tolera-- da.

Una dosificación más o menos similar administrada por vía intravenosa produjo resultados igualmente satisfactorios tanto desde el punto de vista tolerancia como de los niveles sanguíneos prolongados que se lograron.

#### Toxicidad Crónica en Animales.

La administración de LINCOMICINA durante perío--

dos prolongados no produjo alteraciones sanguíneas hepáticas, renales, histológicas, según lo demostraron los exámenes de laboratorios efectuados, para investigar esto.

#### Tolerancia de la Administración Intramuscular.

Después de una semana de administrar LINCOMICINA intramuscularmente en los músculos posteriores de conejos, el examen histológico de los tejidos inyectados demostró que no había existido acción irritante en el músculo.

El hecho de que las biopsias hayan mostrado un tejido normal sirvió de base para considerar el uso intramuscular de LINCOMICINA en el humano. Los estudios clínicos han demostrado que no se produce alteración local en los sitios inyectados.

#### Estudios de Toxicidad durante la Gestación y Lactancia en Animales Recién Nacidos.

La administración diaria de LINCOMICINA a ratas durante la gestación modificó la evolución normal del embarazo, así mismo no se observó ningún aborto y los productos paridos no mostraron ninguna anomalía morfológica y su longevidad y aumento de peso durante la lactancia fue normal.

Las pruebas tisulares tanto de fetos y de ratas

recién nacidas mostraron que LINCOMICINA pasa a través de la placenta y de la secreción láctea.

#### Eficacia Clínica de Lincomicina.

Los resultados clínicos obtenidos durante la evaluación clínica de LINCOMICINA fueron impresionantes.

Más de 1650 pacientes (incluyendo más de 400 niños) con infecciones bacterianas fueron tratados con LINCOMICINA por vía oral. La mayor parte de los adultos recibieron 500 mg. tres o cuatro veces al día. Los niños recibieron una dosis de 30 a 60 mg., por kilo de peso corporal, por día.

De todos los pacientes tratados, aproximadamente una tercera parte fueron calificados por los investigadores como pacientes que tenían infecciones muy severas.

Siempre que fue posible se hicieron cultivos antes y después del tratamiento.

#### Tolerancia en Humanos.

Además de los 1650 pacientes con procesos infecciosos tratados con LINCOMICINA, este antibiótico fue administrado a 845 individuos sanos con objetos de efectuar estudios metabólicos y de niveles sanguíneos.

En esta experiencia total de 2495 individuos, - muchos recibieron el antibiótico por períodos prolongados - hasta de 35 días y algunos pacientes recibieron dosis tan altas como 4 g. por día durante 28 días.

Una característica relevante que demuestra la - buena tolerancia de LINCOMICINA es que durante los estu--- dios clínicos efectuados no se reportó ninguna reacción se vera de hipersensibilidad como son/ Edema angioneurótico, - enfermedad del suero, anafilaxia u otras. Las reacciones - de hipersensibilidad a un antibiótico se producen como re- sultado de la sensibilización previa que sufrió el indivi- duo al recibir el agente antibacteriano que actúa como --- alergeno, cuando éste ha sido administrado en el pasado -- una o más veces.

Además estas reacciones de hipersensibilidad -- tienen la característica de ser cruzadas entre los agentes antimicrobianos para aquellos que tienen una estructura -- química similar como sucede en el caso de las penicilinas - y algunos otros antibióticos, con los cuales basta que un - paciente sea hipersensible a uno de ellos, para que tam--- bién lo sea a los demás y tampoco le puedan ser administra- dos.

Eficacia Clínica de Lincomicina.

<u>Infección</u>	<u>Respuesta Buena o Excelente</u>
Amigdalitis y	
Faringitis .....	90 %
Abscesos y Heridas	
infectadas .....	94 %
Celulitis .....	94 %
Ostiomiелitis .....	94 %
Neumonía .....	88 %
Sinusitis .....	100 %
Otitis Media .....	89 %
Acné .....	80 %
Bronquitis .....	73 %

Erradicación del Patógeno Causante.

<u>Germen</u>	<u>Porcentaje de Erradicación</u>
Streptococcus B-Hemolítico ..	86 %
Staphylococcus Aureus .....	80 %
Corynebacterium Diphtheriae .	94 %
Diplococcus Pheumoniae .....	88 %

LINCOMICINA por ser un antibiótico nuevo con estructura química completamente diferente a los demás no -

tiene hipersensibilidad cruzada con ningún otro producto.-

Este hecho se comprobó plenamente ya que del total de pacientes estudiados más de 450 había presentado -- cuadros de alergia y entre ellos muchos eran alérgicos a la penicilina; sin embargo no se presentó ninguna reacción alérgica. Además muchos de estos pacientes recibieron después otro curso terapéutico con LINCOMICINA sin que tampoco se presentara alergia cutánea ni cualquier otra reacción sistémica de hipersensibilidad.

#### Efectos Colaterales.

El efecto colateral más significativo que se encontró fue la diarrea.

Sin embargo es conveniente aclarar que en un número importante de casos, la diarrea fue moderada o bien en realidad sólo se trataba de una o dos evacuaciones poco -- consistentes.

Por otra parte debe hacerse notar que éste efecto colateral de LINCOMICINA no se debe a una superinfección -- como sucede con otros antibióticos ya que exclusivamente -- se presenta diarrea debido a que el antibiótico produce en algunos pacientes irritación local y por consiguiente hiperistaltismo.

la disminución de gram positivos de la flora intestinal y un aumento de levaduras (las levaduras no son patógenas).

Solamente en los casos en que la diarrea sea severa será necesario tomar medidas para su tratamiento. En casos excepcionales de que esto no fuera suficiente se -- aconseja discontinuar el tratamiento.

Durante la investigación clínica de LINCOMICINA-- se presentaron otros efectos colaterales en un número poco significativo de pacientes. Los efectos fueron los si---- guientes:

Náusea en 1.4 % de los casos tratados, vómitos - en 1.1 %, dolor abdominal en el 1.1 %, reacción cutánea en 0.4 %, cefalalgia en 0.3 %, mareo en 0.3 %, irritación rec tal en 0.3 %, vaginitis en 0.1 %, epistaxia en 0.1 % y au-- mento de las micciones en 0.1 %.

#### Estudios Sobre Toxicidad.

En ninguno de los individuos que recibieron LINCOMICINA se apreciaron anormalidades renales hematológicas, dermatológicas, neuralgías u otras. En lo que respecta a hígado, se observó lo siguiente: en diez pacientes que recibieron LINCOMICINA oral, se observaron pruebas funcionales hepáticas con valores normales antes del tratamiento y

anormales después del mismo.

En otro grupo de 24 pacientes, se presentaron -- valores del funcionamiento hepático anormales antes del -- tratamiento, siendo normales, después del tratamiento. -- Además, en otro grupo de 25 individuos normales que reci-- bieron 4 gr./día durante 28 días, no mostraron alteracio-- nes significativas en sus pruebas funcionales hepáticas ni tampoco mostraron evidencia de ictericia u otras manifesta-- ciones clínicas de enfermedad. De estas circunstancias po-- demos sacar en conclusión de estos hechos que no es posi-- ble atribuir a LINCOMICINA efectos hepatotóxicos ya que no existe evidencia significativa que así sea.

### Indicaciones Clínicas.

De los procesos infecciosos que el médico ve en su práctica diaria, podemos decir que las que son ocasiona-- dos por gérmenes gram-positivos representan el 85 % del to-- tal de estos procesos infecciosos.

Es por ésto que un antibiótico que ofrezca segu-- ridad en el éxito del tratamiento tiene una excelente acep-- tación por parte de la profesion médica. LINCOMICINA, -- como hemos visto, es el antibiótico que tiene mayor efica-- cia en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por -- estos gérmenes.

Las infecciones en las cuales está indicada la -  
terapia con LINCOMICINA son:

- Amigdalitis
- Farngitis
- Escarlatina
- Abscesos
- Heridas infectadas
- Furunculosis
- Celulitis
- Osteomielitis
- Neumonía
- Sinusitis
- Otitis Media
- Acné
- Bronquitis
- Septicemia.

Como podemos notar son las que el médico ve con-  
mayor frecuencia.

Un ejemplo de la profundidad de acción que tiene  
LINCOMICINA son los resultados obtenidos en Osteomielitis  
en la cual de los casos tratados se obtuvo el 92 % de ---  
efectividad y en Sinusitis se obtuvo el 100 %. Los por--  
centajes obtenidos en estas indicaciones en comparación -

periores.

### Dosificación y Administración.

#### Vía Oral.

Adultos: Infecciones moderadas: 500 mg. tres veces al día (500 mg. cada ocho horas aproximadamente).

Infecciones severas: 500 mg. o más, cuatro veces al día (500 mg. o más cada seis horas aproximadamente).

Niños: Infecciones moderadas: 30 mg./kg. día dividido en tres a cuatro tomas.

Infecciones severas: 60 mg./kg. día dividido en tres o cuatro tomas.

#### Vía Parenteral.

##### Intramuscular:

Adultos: Infecciones moderadas: 600 mg. (2 ml.) vía intramuscular cada 24 horas.

Infecciones severas: 600 mg. (2 ml.) intramuscularmente cada 12 horas.

Niños: Infecciones moderadas: 10 mg./kg. de peso por vía intramuscular profunda cada 24 horas.

Infecciones severas: 10 mg./kg. de peso por vía intramuscular profunda cada 12 horas.

### Intravenosas.

Adultos: 600 mg. (2 ml.) por vía intravenosa cada 8 a 12 horas. Para administrarlo intravenosamente, LINCOMICINA debe añadirse a 250 ml. o más de solución glucosada al 5 % o solución salina normal, u otras soluciones aplicándose por venoclisis.

Niños: 10 a 20 mg. (kg./día), (5 a 10 mg./lb./día) divididos en dos o tres aplicaciones por venoclisis a intervalos de 8 a 12 horas. El método de administración es el mismo que el señalado para adultos.

En infecciones más graves, estas dosis pueden ser aumentadas. En infecciones por estreptococo B-hemolítico, el tratamiento deberá continuarse por lo menos 10 días, para disminuir la probabilidad de aparición de fiebre reumática.

### Versatilidad.

Por tener LINCOMICINA la facilidad de ser administrada por diferentes vías, podemos afirmar que tiene --

una gran versatilidad de administración, hecho que representa una ventaja para el médico, porque podrá disponer - del tipo de presentación que el juzgue necesario en cada caso en particular.

Esto hace que LINCOMICINA tenga un amplio campo en donde puede ser usado no importando el problema que re presenta el paciente.

Muchos de los productos actuales ven liquidados su uso porque sólo pueden ser administrados por una sóla-  
vía.

#### Indoloro.

En los estudios efectuados, LINCOMICINA demostró ser virtualmente indoloro y este hecho es muy importante porque es el problema que tienen los antibióticos inyectables que se usan actualmente, y son muchos los pacientes que prefieren que se les cambie el tratamiento.

#### Rapidez de Acción.

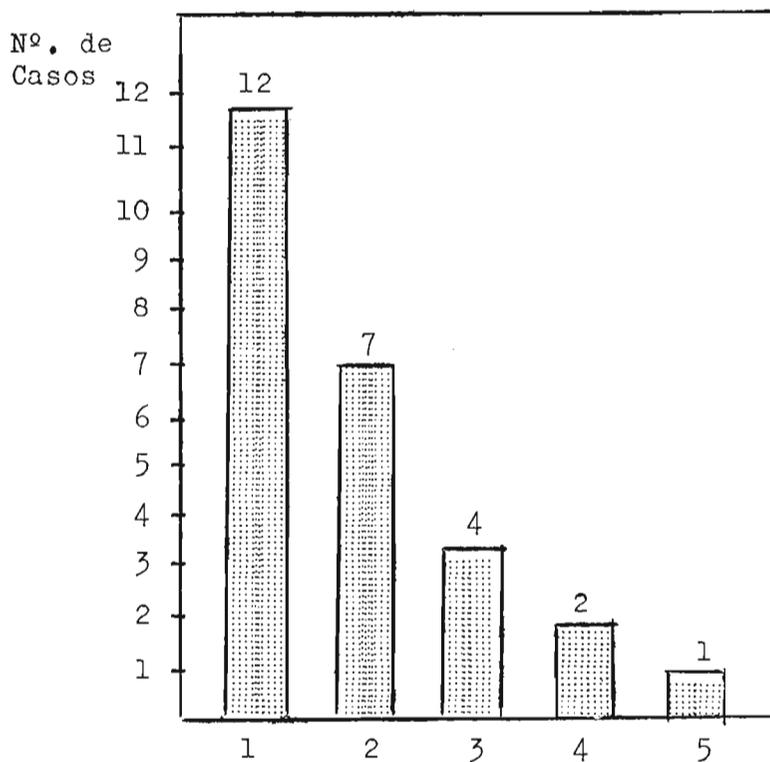
La facilidad que tiene LINCOMICINA para alcan--zar rápidamente concentraciones sanguíneas terapéuticas - tanto cuando es administrado por vía oral como en forma - inyectable ya sea intramuscular o endovenosa es de mucha

importancia porque cuando se presenta una infección es de máxima importancia atacarla lo más rápidamente posible para impedir que adquiriera mayor gravedad o bien para hacer que esa gravedad desaparezca.

CUADROS CLINICOS COMPARATIVOS DE  
LINCOMICINA

<u>INFECCION</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>CAPSULAS</u>	<u>VIA</u>	<u>DOSIS</u>
	F	36	24	oral	1 c/6 h.
	F	22	20	"	"
	F	23	12	"	"
GRIPE	M	18	20	"	"
	F	21	12	"	"
	M	18	12	"	"
Y	M	25	15	"	"
	M	40	15	"	"
	M	42	20	"	1 c/12 h.
BRONQUITIS	F	21	10	"	"
	F	35	12	"	"
	F	43	12	"	"
	F	36	24	"	1 c/6 h.
FARINGITIS	F	23	21	"	"
	F	21	12	"	"
Y	M	22	12	"	"
	M	25	15	"	"
AMIGDALITIS	F	23	12	"	"
	F	21	10	"	1 c/12 h.
	M	22	24	"	1 c/6 h.
OTITIS MEDIA	F	19	20	"	"
	M	32	15	"	"
	M	33	24	"	"
ABSCESOS Y					
HERIDAS	M	20	25	"	"
INFECTADAS	F	22	24	"	"

GRAFICA DE RESULTADOS CLINICOS Y FARMACOLOGICOS  
EFECTUADOS EN EL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL



ENFERMEDADES

- 1) Gripe y Bronquitis
- 2) Faringitis y Amigdalitis
- 3) Otitis Media
- 4) Abscesos y heridas infectadas
- 5) Celulitis

## S E X O

	<u>Masculino</u>	<u>Femenino</u>
GRIPE Y BRONQUITIS	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
		+

En los casos tratados de gripe y bronquitis, se observa que los pacientes oscilan en edades de 21 a 43 --- años, en el sexo femenino, y de 18 a 42 años en el masculino; y han sido tratados con 500 mg. de lincomicina cada 6 horas, durante 3 a 4 días, con resultados satisfactorios.

## S E X O

	<u>Masculino</u>	<u>Femenino</u>
FARINGITIS Y AMIGDALITIS	+	+
	+	+
		+
		+
		+

En los casos tratados de faringitis y amigdalitis, se observa que los pacientes oscilan en edades de 21 a 36 años en el sexo femenino y de 22 a 25 años en el masculino. Han sido tratados con 500 mg. de lincomicina cada 6 a 12 horas, durante un tratamiento de 3 a 4 días en infecciones moderadas y hasta 7 días en infecciones severas:

## S E X O

OTITIS MEDIA	<u>Masculino</u>	<u>Femenino</u>
	+	+
	+	
	+	

En los casos tratados de otitis media, los pa---  
cientes oscilan entre 20 a 33 años, en ambos sexos; y han si  
do tratados con 500 mlg. de lincomicina cada 6 horas, duran-  
te 5 a 6 días, con buenos resultados.

## S E X O

ABSCESES Y HERIDAS INFECTADAS	<u>Masculino</u>	<u>Femenino</u>
	+	+

Abscesos y Heridas Infeectadas. Estos casos fue--  
ron pocos; pero con un tratamiento de 500 mlg. cada 6 horas -  
durante 4 a 5 días, los resultados fueron excelentes.

## S E X O

CELULITIS	<u>Masculino</u>	<u>Femenino</u>
	+	

Celulitis. Estos casos son menos frecuentes y el  
tratamiento con lincomicina fue de 500 mlg. cada 6 horas, du-

## C O N C L U S I O N E S

- 1o- De las experiencias obtenidas en el desarrollo de este trabajo se ha comprobado la eficacia clínica y --farmacológica de este antibiótico, en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.
- 2o- Lincomicina es un antibiótico específico, para combatir enfermedades causadas por microorganismos Gram--Positivos.
- 3o- No forma resistencia cruzada con otros antibióticos, se absorbe rápidamente por vía oral y se excreta facilmente por vía urinaria.

## B I B L I O G R A F I A

## 1. Folletos UPJOHN:

- a) Resúmenes clínicos sobre Lincomicina en infecciones comunes y menos comunes a gram-positivos.
- b) Control rápido de la mayoría de las infecciones comunes y graves de las vías respiratorias superiores.
- c) Confirmación clínica de la eficacia de Lincomicina e infecciones de las vías respiratorias superiores.
- d) Compendio de la experiencia clínica.

2. Farmacia práctica de Remington, 2ª. Edición.

3. Terapéutica Goodman And Gillman.

4. Semana Médica de Centroamérica y Panamá (Suplemento No. 227).

5. Microbiología de Davis (última Edición), p. 312 a 333.