

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE ANTIBIOPHAGINE  
(ASOCIACION ANTIBIOTICOS DIRIGIDOS Y BACTERIOFAGOS)  
CON EL CLORANFENICOL Y LA TETRACICLINA

T E S I S

PRESENTADA POR

VICTOR JORGE SACA TUEME

DOCTOR

EN

QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO DE 1970



1190  
970  
CC22  
4.1.

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. JOSE MARIA MENDEZ

SECRETARIO GENERAL

DR. JOSE RICARDO MARTINEZ

F A C U L T A D   D E   C I E N C I A S   Q U I M I C A S

DECANO

DR. JULIO CESAR MORAN RAMIREZ

SECRETARIO

DR. ELIAS ALVARADO



PRIMER EXAMEN GENERAL PRIVADO

Dra. Margarita Monge Rico

Dra. Estela Monterroza de López

Dra. Rosa Hernández de Díaz

SEGUNDO EXAMEN GENERAL PRIVADO

Dr. Jader A. Orellana Ubau

Dr. Carlos Mata Gavidia

Dr. José Mauricio Alvarez

JURADO DE TESIS

Dr. Jader A. Orellana Ubau

Dr. Julio César Morán Ramírez

Dr. José Mauricio Alvarez

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso.

A mis padres:

Jorge E. Saca y  
Emilia Tueme de Saca.

A mi querida esposa:

Kathy.

A mi hijo:

Jorge Víctor.

A mis hermanos:

Elías y Soad  
Ernesto e Hilda

A mis profesores, compañeros y  
amigos.

A G R A D E C I M I E N T O

Mi agradecimiento al Dr. Jader A. Orellana Ubau  
y al Dr. Inf. Marco Antonio Vides por  
la colaboración y dirección  
prestadas en este trabajo

C O N T E N I D O

	<u>PAGS.</u>
1. I N T R O D U C C I O N .....	2
2. P L A N B I B L I O G R A F I C O .....	4
A. I N M U N O L O G I A Y P R O P O R C I O N D E P R O P E R D I N A ..	5
B. D E F I N I C I O N Y P R I N C I P I O S .....	10
C. E N Q U E D I F I E R E U N A N T I B I O T I C O " D I R I G I D O "	
D E U N A N T I B I O T I C O C L A S I C O ? .....	12
D. V E N T A J A S E I N C O N V E N I E N T E S .....	15
E. A S O C I A C I O N A N T I B I O T I C O S " D I R I G I D O S "	
Y B A C T E R I O F A G O S .....	18
F. C L O R A N F E N I C O L .....	21
G. T E T R A C I C L I N A .....	24
3. M A T E R I A L E S .....	27
4. M E T O D O S .....	31
5. R E S U L T A D O S .....	40
6. C O N C L U S I O N E S .....	63
7. R E S U M E N .....	66
8. B I B L I O G R A F I A .....	68

## INTRODUCCION

En muchas publicaciones médicas, se encuentran tantas advertencias, enumerando los incidentes y accidentes debidos a antibióticos clásicos.

Este estudio tiene como objetivo demostrar que la asociación "antibióticos dirigidos y bacteriófagos" de la Antibiofagine conducen a éxitos tan claros como los que se consiguen con los antibióticos clásicos, pero sin las complicaciones de estos últimos.

En este trabajo se ha tomado como comparación in vitro a dos de los antibióticos más conocidos que son el Cloranfenicol y la Tetraciclina.

Las prácticas se desarrollarán partiendo en experiencias tanto in vitro como in vivo con la asociación de antibióticos dirigidos y bacteriófagos.

2. P L A N B I B L I O G R A F I C O

- A. INMUNOLOGIA Y PROPORCION DE PROPERDINA
- B. DEFINICION Y PRINCIPIOS
- C. EN QUE DIFIERE UN ANTIBIOTICO "DIRIGIDO"  
DE UN ANTIBIOTICO CLASICO?
- D. VENTAJAS E INCONVENIENTES
- E. ASOCIACION ANTIBIOTICOS "DIRIGIDOS"  
Y BACTERIOFAGOS
- F. CLORANFENICOL
- G. TETRACICLINA

## A. INMUNOLOGIA Y PROPORCION DE PROPERDINA

Los hombres de ciencia y los médicos aprendieron a observar de que modo el organismo lucha contra los parásitos microbianos y se logró esquematizar esos medios de defensa:

Cuando un cuerpo extraño penetra en la sangre, es fagocitado. Pero algunos microbios son capaces de destruir el fagocito. Mechnikov designó a las grandes células fagocíticas, macrófagos, y a las pequeñas, micrófagos, jugando, a veces unas, a veces otras, el papel principal en la ingestión y destrucción de organismos invasores. Al mismo tiempo, Ehrlich, Pfeiffer y otros investigadores alemanes estudiaban el efecto bactericida de los anticuerpos del suero y consideraban a las células fagocíticas como los basureros que recogían las bacterias después de haber sido muertas. Unas sustancias llamadas anticuerpos son elaborados por el suero para inactivar al agente patógeno que, así puede luego ser fagocitado sin riesgo. (2-3)

Los microbios poseen un equipo enzimático muy desarrollado que les hace posible encontrar en su alrededor los elementos necesarios para su metabolismo. Las enzi-

mas microbianas son responsables de los procedimientos biológicos de identificación que emplea el Bacteriólogo.

En aquella edad de oro de la bacteriología se empleaba para la lucha contra los microbios los métodos INMUNOLOGICOS. Consistían éstos esencialmente en reforzar las defensas naturales del organismo. Se provocaba con fines profilácticos la formación de anticuerpos y, con fines terapéuticos (pasando por el animal), se le aprtaba al suero unos anticuerpos ya preparados. Se buscó en fin aplicar a la terapéutica unas sustancias análogas a las vacunas. (2)

Son muchos los autores que han descrito ya el conjunto de fenómenos que le permiten al organismo, fuera de la presencia de anticuerpos específicos, oponer una resistencia victoriosa a la agresión microbiana.

En 1937, Orskow y Kaufmann pusieron en evidencia que esos "procesos inmunizadores más o menos específicos desempeñan uno de los papeles más importantes". Dieron el nombre de PROMUNIDAD al estado particular en el cual el organismo goza de esa protección no específica. (1)

Pillemer al poner en evidencia la PROPERDINA, una

euglobulina de la sangre, creyó haber descubierto el factor responsable de este estado particular que les permite a ciertos individuos el no ser víctimas de la infección, cuando todas las condiciones están reunidas para que ésta tenga lugar. (1)

De hecho, cuando el suero posee una proporción elevada de properdina el animal de experiencia resistía a la infección de la que eran víctimas los que alcanzaban una proporción más baja.

A continuación, los investigadores pusieron en evidencia que el problema no es tan sencillo, sino que la proporción de properdina constituye un procedimiento de medición para el estado de promunidad.

Barlow, van Vunakis y Levine aportaron que de ser justa la hipótesis de Pillemer, pensaron que a una elevación de la proporción de properdina había de corresponder una actividad incrementada del suero contra los virus. Así pues, pusieron en su punto un método de dosificación biológica de la properdina en función de la actividad del suero sobre un bacteriófago. Eligieron un fago del coli y la bacteria homóloga. En una caja de Petri, hicieron la siembra incorporando una cantidad de-

terminada de suero. Al contar las playas de lisis, comprobaron que, a un aumento de la proporción de properdina, le correspondía una acción antiviral aumentada: cuanto más alta era la proporción de properdina, menos numerosas eran las playas de lisis, quedaron así demostradas que el virus-fago era inactivado más energicamente por un suero rico en properdina. (1)

Se podía aumentar la proporción de properdina inyectándole al animal suspensiones de bacteriófagos. El 14 de Noviembre de 1959, L. Vella, del Instituto Superior de Sanidad de Roma, presentó una primera comunicación a la Academia dei Lincei sobre "el aumento de la proporción de properdina después de la introducción parenteral de bacteriófagos". (1)

Los resultados obtenidos por Vella con una suspensión de bacteriófagos fueron los siguientes:

Suero de conejo

	<u>1/1</u>	<u>1/2</u>	<u>1/4</u>	<u>1/8</u>	<u>1/16</u>
sin tratar	58	51	55	54	62
tratados	18	35	35	32	45

Estas cifras indican el número de playas de lisis. (1)

De ello podemos concluir:

La inyección de una suspensión fágica ocasiona un alza manifiesta de la proporción de properdina sérica.

A esa alza de la proporción de properdina corresponde una acción antiviral del suero.

## B. DEFINICION Y PRINCIPIOS

Un antibiótico es "un compuesto químico derivado o producido por organismos vivos, los cuales son capaces, a pequeña concentración, de inhibir los procesos vitales de microorganismos". (4)

Pero la antibioterapia parece ignorar otro principio de la bacteriología -el de la plasticidad microbiana. Los microbios se acostumbran a las condiciones en las que se les obliga a vivir, por adaptación de su aparato enzimático. Con cada nuevo antibiótico se provoca una resistencia contra el mismo. Cuando se ven obligados a vivir en contacto con una substancia nociva, procuran asegurar su supervivencia modificando su equipo enzimático; entonces se dice que se vuelven resistentes. (2-5)

Aún hace poco tiempo ha sido puesto en evidencia otro fenómeno que el inmunólogo conocía ya desde hace mucho, pero el médico seguía ignorando: los antibióticos al modificar el metabolismo de los microbios, modifican su constitución antigénica. El organismo "protegido" por el agente quimioterápico, deja de elaborar los anticuerpos específicos contra el microbio invasor. (6)

mos a la conclusión de que ha de ser posible utilizar activamente esa adaptabilidad de los microbios más bien que asistir pasivamente a sus consecuencias. Si los microbios patógenos son capaces de una adaptación fermentativa, también lo han de ser, y por las mismas razones, los microbios saprófitos. Ahora bien, es por demás conocido que los microbios saprófitos producen sustancias que han sido ya empleadas en antibioterapia porque son activas contra los microbios patógenos.

Por otra parte, también ha de ser posible evitar el defecto principal de los antibióticos, que eliminan las defensas naturales del organismo.

O, dicho de otro modo, habría de ser posible darle al organismo unas sustancias o mezclas de sustancias que atacasen al agente patógeno y que, al mismo tiempo, estimulasen las defensas naturales orgánicas. Son estas las consideraciones teóricas que nos han llevado a la noción de los antibióticos "dirigidos".

C. EN QUE DIFIERE UN ANTIBIOTICO "DIRIGIDO"  
DE UN ANTIBIOTICO CLASICO?

Punto de partida. Un antibiótico puede ser calificado de "dirigido" cuando se decida por anticipado contra qué microbio (o microbios) ha de ser activo. (5)

Aplicación de los principios. Un antibiótico "dirigido" es la aplicación acertada de los dos principios siguientes:

- 1) Antagonismo microbiano
- 2) Plasticidad microbiana

Mediante procedimientos de cultivo apropiados se puede fomentar la plasticidad de un microbio saprófito para exaltar su antagonismo respecto a un microbio patógeno, por ejemplo. (5)

Retorno a la biología. Los antibióticos "dirigidos" significan la vuelta a los métodos que venían siendo empleados antes de la era de las sustancias químicas.

Un antibiótico "dirigido" actúa tanto como vacuna terapéutica que como un antibiótico. Sirve simultáneamente para estimular las defensas naturales propias del

Todo medicamento ejerce sobre el organismo un efecto doble:

- 1) Efecto específico
- 2) Efecto general

En el antibiótico "dirigido", en vez de contrariarse, ambos efectos se suman. (5)

Los productores de antibióticos. La preparación de un antibiótico "dirigido" implica la elección entre varios productores. Así es como resulta posible luchar contra un estafilococo de distintos modos:

- 1) Haciendo que sea destruido por un microbio saprófito
- 2) Haciendo que sea lisado por el bacteriófago
- 3) Estimulando en el organismo las defensas estafilocócicas

El antibiótico "dirigido" puede consistir en una mezcla de sustancias que combinen dichos efectos. (5)

El fabricante ha de ejercitar constantemente sus productores en la lucha contra nuevas razas patógenas. Para ello, conviene trabajar con razas procedentes de

colecciones y se reaproviciona constantemente con razas recientemente aisladas de productos patológicos.

D. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Eliminación de los "resistentes". Con un antibiótico "dirigido" se obtiene no ya una bacteriostasis, sino un bactericidio y muy a menudo una bacteriolisis. Por consiguiente, los microbios no pueden sobrevivir adoptando una forma larvada ni retornar a la forma vegetativa después de haber adquirido la resistencia durante la bacteriostasis. (5)

El Cloranfenicol y las Tetraciclinas reducen considerablemente la abundancia a la microflora digestiva, y a menudo se observa la aparición profusa, muy anormal, de organismos y Hongo-levaduras insensibles a los dichos antibióticos. (7)

Como consecuencia, durante el tratamiento con el Cloranfenicol y las Tetraciclinas, se desarrollan infecciones locales y también generales, causadas por Monilia, Candida Albicas y aún Estafilococos que usualmente son o no del todo patógenos. (7)

Vigilancia constante por parte del fabricante. Los antibióticos "dirigidos" requieren por parte de su fabricante una vigilancia constante. Cada vez que el médico le presente un germen resistente, debe lanzar al asal-

to de este último sus productores de antibióticos. No es, pues, posible realizar una fabricación en gran escala. En cambio, con razas "amaestradas" es relativamente fácil producir rápidamente una substancia activa contra un germen relativamente resistente. Dicha substancia es incorporada seguidamente al producto que se rejuvenece así constantemente.

Sensibilización. Los antibióticos "dirigidos" son cultivados en caldos. Por consiguiente existe un riesgo de sensibilización. En realidad, ningún fenómeno de esta clase ha sido señalado porque el fabricante se arregla de modo que los caldos de cultivo lleguen a estar agotados. Sin embargo, no es posible inyectar estas substancias por vía intravenosa.

Las bacterias pueden hacerse resistentes a las substancias quimioterápicas de modo que la sensibilidad de una cepa dada no puede predecirse con seguridad. Algunas clases de bacterias, como los estreptococos alfa-hemolíticos, tienen una sensibilidad a los quimioterápicos que varía de una a otra cepa. (5-9)

Toxicidad. Los antibióticos "dirigidos" son cultivados específicamente; se les utiliza en dosis mil y diez

mil veces menores que las de los antibióticos clásicos. Su toxicidad es prácticamente nula, lo que hace posible una dosificación sumamente elástica y si fuere necesario, administrarlos en dosis masivas.

E. ASOCIACION ANTIBIOTICOS "DIRIGIDOS"  
Y BACTERIOFAGOS

(7)

La asociación antibióticos "dirigidos" y bacteriófagos se encuentra con el nombre comercial de ANTIBIOPHAGINE.

Antibiophagine contiene:

- a) Substancias antibióticas producidas por microbios saprófitos, principalmente Bacillus Subtilis.
- b) Bacteriófagos.
- c) Lisado de 220 razas patógenas, a saber: Estreptococos - Estafilococos - Piociánicos - Enterococos - Pneumococos - Pseudomonas - Shigellas - Salmonella - Coli - Klebsiella.

Dícese que Antibiophagine es un antibiótico "dirigido" porque contiene substancias bacteriolíticas producidas por saprófitos, cuyo antagonismo natural ha sido exaltado mediante métodos apropiados de cultivo, directa y específicamente contra patógenos afines entre las 220 razas arriba citadas.

Los bacteriófagos cultivados han sido adiestrados para lisar grupos específicos entre los patógenos ya enumerados.

Residuo total de la destrucción y lisis de las 220 razas patógenas por saprófitos y bacteriófagos.

Modo de acción:

- Por la vía parenteral:

- a) Las sustancias antibióticas elaboradas por Saprófitos proceden a destruir los patógenos susceptibles, del huésped.
- b) Los Bacteriófagos desarrollan la lisis de los patógenos invasores específicos, siempre que el contacto llegue a realizarse.  
Simultáneamente, las sustancias antibióticas (a) provocan las defensas naturales y los bacteriófagos (b) incitan una fuerte reacción antivírica.
- c) El residuo de los patógenos destruidos en cultivo, altamente polivalente, acarrea la formación de anticuerpos específicos al cabo de 6 a 10 días.

- Por la vía local (oralmente, fricción percutánea, aplicación tópica, aerosol, instilación):

Las sustancias antibióticas son igualmente efectivas por el mismo proceso, mientras que los bacteriófagos específicos originan la lisis de los microbios patógenos. Pero no destruye la flora intestinal necesaria para la síntesis de aminoácidos y vitaminas, porque los microbios usados en esta preparación no se adiestran para atacar dicha flora.

#### Toxicidad:

Los antibióticos "dirigidos" contenidos en Antibio-phagine están dosificados en cantidades 1.000 y 10.000 veces más débiles que las dosificaciones de los antibióticos bioquímicos, sin dejar por esto de ser efectivos en tales dosis mínimas justamente por la acción antibiótica específica que ejercen, por lo tanto su toxicidad es prácticamente nula.

los grandes virus (ornitosis y linfopatía venérea).

- b) Los Gram negativos resistentes pueden serlo también a las tetraciclinas.

#### 4. Farmacología:

- a) Absorción rápida y elevada en el tracto gastro intestinal, produciendo efectos de disminución de la flora en el intestino.
- b) Se reconoció que su empleo en algunos casos se acompañaba del desarrollo de discrasias sanguíneas como anemia aplásica y granulocitopenia.
- c) El producto es bien absorbido por el tubo digestivo. Es metabolizado en gran parte en la economía, de manera que sólo el 10 por 100 de la dosis administrada aparece en la orina sin modificación.

#### 5. Toxicidad:

La toxicidad aguda del cloranfenicol en los anima-

les es aproximadamente la misma que la de las tetraciclina. En clínica pueden observarse muchos efectos secundarios menores, trastornos gastrointestinales, glotitis, exantemas cutáneos y superinfección. Este es particularmente peligroso en los lactantes, quizá a consecuencia de la falta de madurez de los mecanismos de detoxificación. En ellos puede producir colapso vascular, cianosis y el denominado síndrome gris.

## G. TETRACICLINA

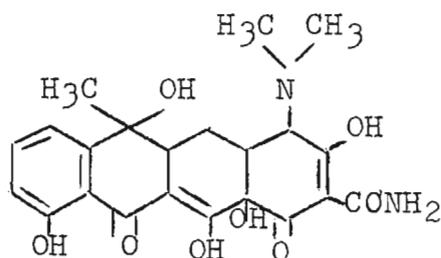
(8-10)

### 1. Historia:

- a) Duggar (1948) aisló la clortetraciclina del *Streptomyces aureofaciens*.
- b) Finley (1950) aisló la oxitetraciclina del *Streptomyces rimosus*.

### 2. Química:

Las tetraciclinas son derivadas del hidronaftaleno, con cambios pequeños en sustituciones en la característica molécula de 4 anillos, que diferencian a los distintos miembros.



Tetraciclina

### 3. Acciones:

- a) Las bacterias Gram positivas son sensibles:

pneumococos, estreptococos y estafilococos, son inhibidos por concentraciones menores de 1 ug/ml.

b) Las Gram negativas son sensibles: Haemophilus influenzae, Escherichia coli, shigella, salmonella, proteus, pseudomonas.

c) Las rickettsias.

#### 4. Farmacología:

Todas estas drogas son absorbidas rápida pero incompletamente por el tubo digestivo. Pueden quedar cantidades variables en el intestino grueso, y la flora bacteriana del contenido intestinal puede alterarse considerablemente.

Durante las 12 primeras horas sólo aparece en la orina del 10 al 20 por 100 de la dosis administrada.

#### 5. Toxicidad:

a) Náuseas, vómitos, diarrea, delirios y reacciones de Herxheimer pueden ocurrir.

b) Pueden causar coloración permanente de

hay que emplearlas con precaución en el último trimestre del embarazo y en niños pequeños.

- c) Pueden ser observadas reacciones fotosensibles caracterizadas por eritemas y algunas veces edemas.
- d) Cambios en el tracto digestivo y en la membrana mucosa, relacionados con alteraciones en la flora bacteriana residente, con posible inducción de deficiencias vitamínicas, y con la entrada de monilias.

MATERIALES

1. Material general: el de rutina en el Laboratorio de Microbiología.
2. Medios de cultivo.

Tripticasa Soya

Fórmula por litro:	Tripticasa	17 gr.
	Soytona	3 gr.
	Dextrosa	2.5 gr.
	Cloruro de Sodio	5 gr.
	Fosfato Dipotásico	2.5 gr.
	p H 7.3	

Agar Nutritivo

Fórmula por litro:	Extracto de carne	3 gr.
	Peptona	5 gr.
	Agar	15 gr.
	p H 6.8 a 25 C	

Agar Infusión de Corazón

Fórmula por litro:	Infusión de carne de corazón	500 g
	Triptosa	10 g
	Cloruro de Sodio	5 g
	Agar	15 g

p H 7.4 a 25 C

3. Tubos con rosca conteniendo 6 cc de caldo Tripticasa Soya.
4. Tubos con rosca conteniendo 3.5 cc de Agar Infusión de Corazón.
5. Cilindros de vidrio.  
Con una longitud de 10 mm., un diámetro exterior de 8 mm. e interior de 6 mm.
6. Autoclave.
7. Fotocolorímetro Klett.
8. Fosfato potásico monobásico, Fosfato potásico dibásico y Acido clorhídrico.
9. Antibiophagine.  
Ampollas de 2 ml.  
Ampollas de 10 ml.
10. Cloranfenicol.
11. Tetraciclina HCl
12. Razas Bacterianas.
  1. Shigella Sonnei
  2. Shigella Alcalescens
  3. Salmonella Typhi

4. Salmonella Paratyphi A
5. Salmonella Paratyphi B
6. Proteus Morgani
7. Shigella Dysenteriae
8. Shigella Dysenteriae
9. Shigella Dysenteriae
10. Shigella Dysenteriae
11. Estafilococo Aureus
12. Estafilococo Aureus
13. Neumococo
14. Estreptococo B-hemolítico
15. Escherichia coli

13. Pacientes enfermos de distintas enfermedades.

## METODOS

1. Preparación de los medios de cultivo.

Según los indicados por el fabricante.

2. Preparación de cultivos.

Se hicieron inóculos con 15 razas bacterianas para ser ocupados como cultivo fresco de 24 horas.

3. Método para comprobar el grado de turbidez.

Este método se basa en la medida de la opacidad que experimenta un cultivo bacteriano en caldo en un determinado tiempo, comparando la turbidez del cultivo con antibiótico y sin antibiótico.

Para cada raza bacteriana se verificó un inóculo igual de un cultivo fresco en caldo de 24 horas. Este tipo de inóculo se hizo para cada uno de 10 tubos conteniendo 6 cc. del caldo Tripticasa Soya estéril. En 5 tubos se añadió al cabo de 15 minutos una gota de Antibio-phagine (tubos Control), mientras que los otros 5 tubos habían de servir como Testigo. Los tubos fueron mantenidos a la temperatura de 37° C. Luego, se comprobó la turbidez en el Fotocolorímetro Klett al cabo de 4, 6, 9, 12 y 24 horas de incubación, anotándose los resultados

en grados de turbidez.

4. Manejo del Fotocolorímetro Klett.

Según las instrucciones de manejo del aparato. Se utilizó filtro color violeta.

5. Adaptación del método de placa y cilindros.

Comprobación cuantitativa in vitro de la actividad de la Antibiophagine con el Cloranfenicol y la Tetraciclina.

Para cada una de las razas bacterianas a ensayar se procedió de la siguiente manera: en dos cajas de Petri se distribuyeron uniformemente 20 ml. de Agar Nutritivo en el fondo de cada una de ellas. Se cubren las cajas y se colocan en posición horizontal para que se endurezca el Agar. Esta capa de Agar no se inocula sirviendo de base a la capa de Agar de siembra. Cuatro ml. de un inóculo de la raza bacteriana, preparado con 3.5 cc. de Agar Infusión de Corazón y 0.5 cc. del caldo que contenía el cultivo fresco de 24 horas de la raza bacteriana, se distribuyeron uniformemente sobre cada caja que se ha cubierto previamente con la base de Agar Nutritivo. Tres cilindros se colocan ahora en posición

equidistante en la superficie del Agar de siembra de cada placa. Los cilindros se dejan caer verticalmente desde una altura de aproximadamente 12 mm.; en el momento en que la capa de agar inoculada está experimentando su endurecimiento. En un cilindro de cada caja de Petri se colocan 3 gotas de Antibiophagine y en los otros 2 cilindros de cada caja se colocan: en una de ellas 3 gotas de solución de Cloranfenicol (1 mg/ml) y en la otra, 3 gotas de solución de Tetraciclina HCl (1 mg/ml). Las Placas se cubren con su tapa de vidrio y sin agitarlas se ubican en la estufa a una temperatura de 37° C durante 24 horas. Al final, se sacan, se quita la cubierta y se mide el diámetro de cada círculo (zona) de inhibición.

6. Inyección y "per os" de Antibiophagine.

Caso 1

Fecha: 29 de enero de 1970

Sexo: masculino

Edad: 31 años

a) Consulta por: grano de 5 días, que ha ido aumentando de tamaño acom-

pañado de dolor que se ha intensificado, presentando supuración local, enrojecimiento elevando el color local.

- b) Ubicación: antebrazo derecho.
- c) Tamaño: un centímetro de diámetro.
- d) Indicaciones: 1o) Antibiophagine: 10 cc. per os, dos veces diarias y 2 cc. por vía intra muscular cada 24 horas durante seis días.
- 2o) Cultivo secreción purulenta.

c) Análisis Laboratorio

Cultivo secreción purulenta, se aisló Estafilococo áureo.

Caso 2

Fecha: 16 de febrero de 1970

Sexo: masculino

Edad: 28 años

Tensión arterial: regular

Pulso: 110 por minuto sin soplos

Peso: 160 libras

- a) Consulta por:           Proceso diarreico con dolores abdominales.
- b) Examen físico:
- 1) Deshidratado +
  - 2) Ojerozo
  - 3) Consciente
  - 4) Quejumbrozo
  - 5) Lengua y mucosa seca
  - 6) Faringe y amígdalas: negativas.
  - 7) Campos pulmonares: limpio
  - 8) Abdomen cabado, blando y depresible, doloroso, difusamente a la palpación sobre todo en marco cólico. No hay defensas musculares. Rebote negativo. Signo del pliegue positivo.
  - 9) Resto del examen: negativo.
  - 10) Impresión: Síndrome desinteriforme. Hidratación grado I.

- c) Indicaciones:
- 1) Administrar suero mixto, un litro.
  - 2) Elixir paregórico
  - 3) Antibiophagine: 10 cc. per os cada seis horas, durante cinco días; luego 10 cc. per os cada 12 horas, o sea el sexto y séptimo día.

Análisis de Laboratorio.

Examen de heces fecales.

- a) Consistencia: diarreica
- b) Mucus: positivo
- c) Metazoarios: ascárides
- d) Hematíes: abundantes
- e) Glóbulos de pus: positivo, abundantes
- f) Restos alimenticios: negativo
- g) Sangre oculta: positiva
- h) Coprocultivo: se aisló shigella dysenteriae.

Caso 3

Fecha:

18 de marzo de 1970

Sexo: femenino

Edad: 24 años

a) Consulta por: Calentura y dolor para tragar, desde hace 2 días proceso febril intenso acompañado de escalofrío y gran quebrantamiento general, cefalea, disfagia.

b) Examen físico: Paciente febril, sudoroso, faringe congestionada, lengua sabural, amígdolas hipertróficas y con puntos purulentos, sobre todo el lado izquierdo.  
Impresión: amigdalitis purulenta.

c) Examen por aparato:  
to: Negativo.

d) Indicaciones: Un analgésico.  
Antibiophagine per os, 5 cc. dos veces al día. Intramuscular 2 cc. diarios durante 4 días.

Caso 4

- Fecha: 8 de abril de 1970
- Sexo: masculino
- Edad: 20 años
- a) Consulta por: Enfriamiento gripal con dolores en la garganta.
- b) Examen físico: Paciente afebril, nariz congestionada.
- c) Examen por aparato: Negativo.
- d) Indicaciones: Antibiophagine per os, 5 cc. dos veces al día. Intramuscular 2 cc. diarios durante 4 días.

## RESULTADOS

### 1. Método #3 (Grados de turbidez)

El sistema de anotación va indicado por la rotulación y las gráficas adjuntas del número 1 al 15.

Al comparar el resultado de los tubos Testigo con el de los tubos Control, se ha podido observar que:

- a) La Antibiophagine ha inhibido in vitro de un modo notablemente eficaz la proliferación de las 15 razas utilizadas.
- b) El hecho de haber inhibido cepas gram positivas y gram negativas, Antibiophagine demuestra ser de amplio espectro.
- c) Algunas de dichas razas y, para precisar, las correspondientes a las gráficas 7, 8, 9 y 10, que fueron las causantes de la epidemia de desintería en 1970 en El Salvador, habían demostrado ser resistentes a la acción de otros antibióticos, inclusive el Cloranfenicol, han resultado ser perfectamente sensibles a la Antibiophagine.

2. Método #5 (Placa y cilindros)

Con este método se ensayaron 4 razas bacterianas, anotándose los resultados en las gráficas descriptivas del número 16 al 19.

Como se puede notar Antibiophagine es tan activo como la Tetraciclina y el Cloranfenicol.

3. Método #6 (Inyección y "per os")

Caso 1

Resorción rápida de la masa purulenta al cabo de los 6 días.

Comprobación: desde entonces y una semana después, sin recaída.

Caso 2

Rápida atenuación de los dolores abdominales y del estado diarreico, curación clínica completa en siete días.

Comprobación: transcurridos los siete días de tratamiento con Antibiophagine oral, se realizó otro coprocultivo, con resultados negativos.

Caso 3

Sin fiebre al final de las 24 horas, 4 días después

curación total. Sin recaídas.

Caso 4

Mejoría al segundo día, dolor de garganta disminuido. Curación total a los 4 días. Sin recaídas.

Basándonos sobre estas primeras experiencias clínicas con Antibiophagine se ha llegado a adquirir la certidumbre de que esta preparación ofrece unas posibilidades terapéuticas comparables a las de muchos otros antibióticos sin que pueda caber la menor duda.

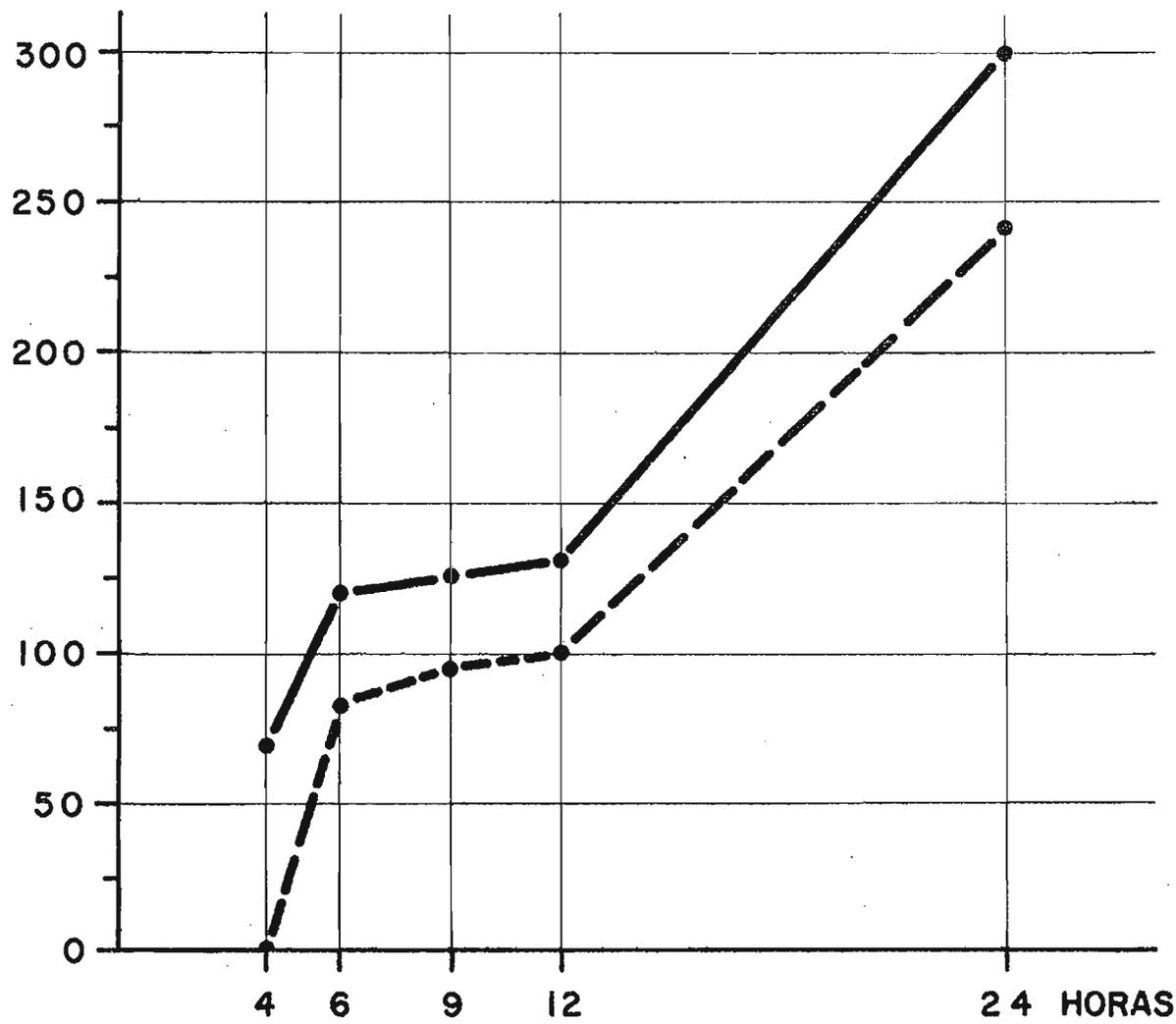
GRADO DE TURBIDEZ  
DE LAS PROBETAS

HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	0	70
6	80	120
9	95	125
12	100	130
24	240	300

WIGELLA SONNEI

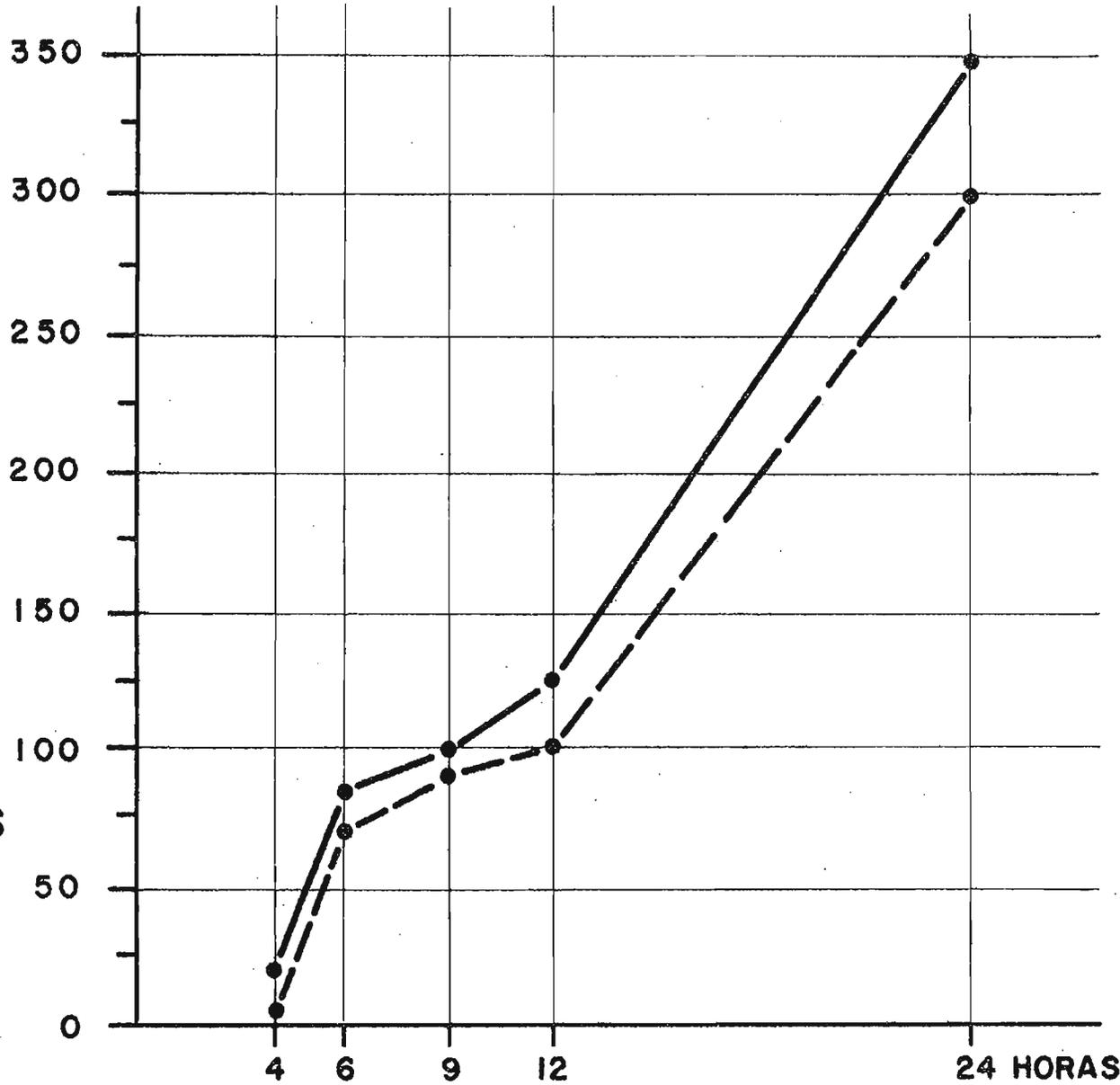
1

TURBIDEZ



●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)  
●- - ● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

TURBIDEZ



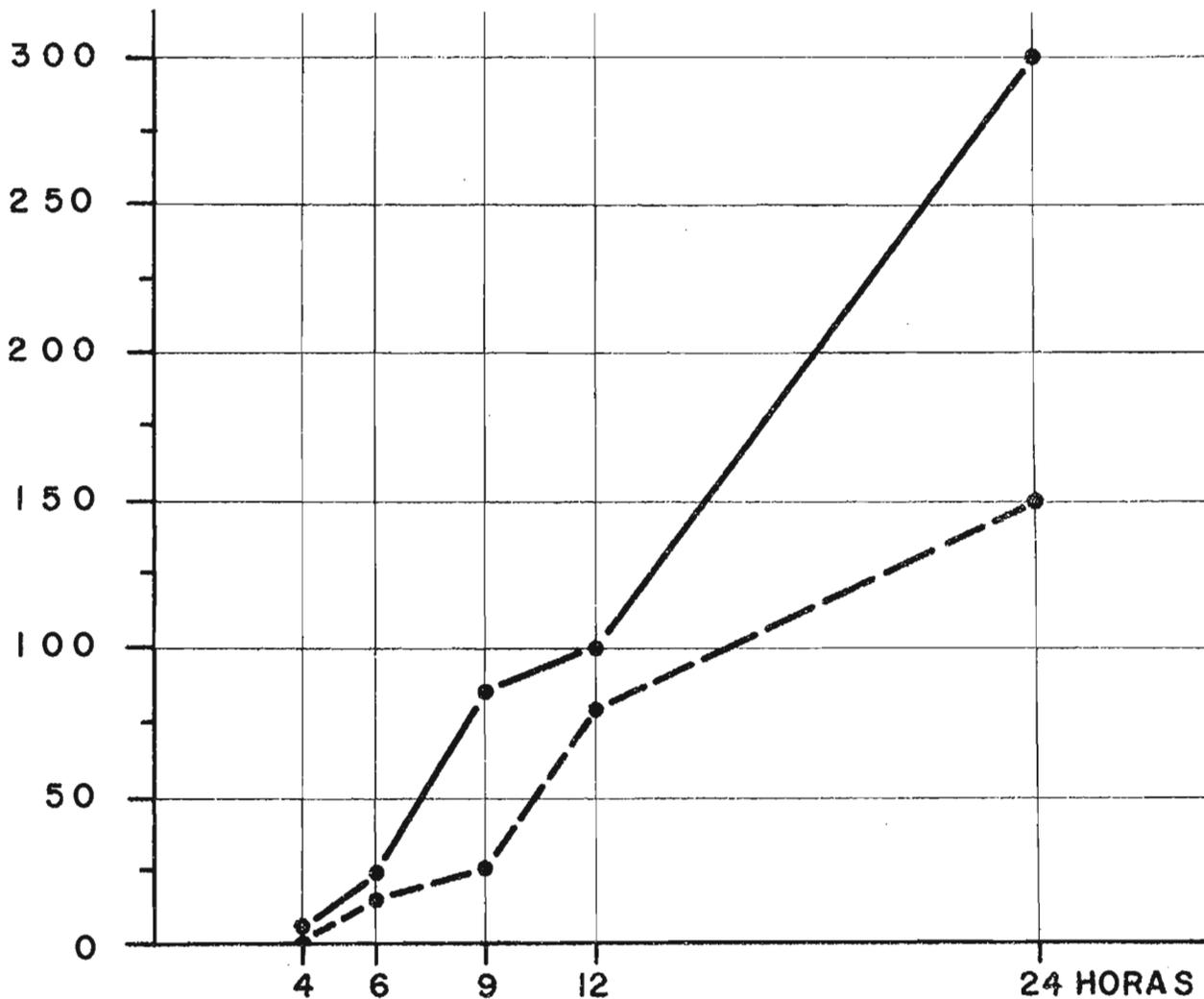
HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	4	20
6	70	85
9	90	100
12	100	125
24	300	350

HIGELLA ALKALESCENS

2

●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)

TURBIDEZ



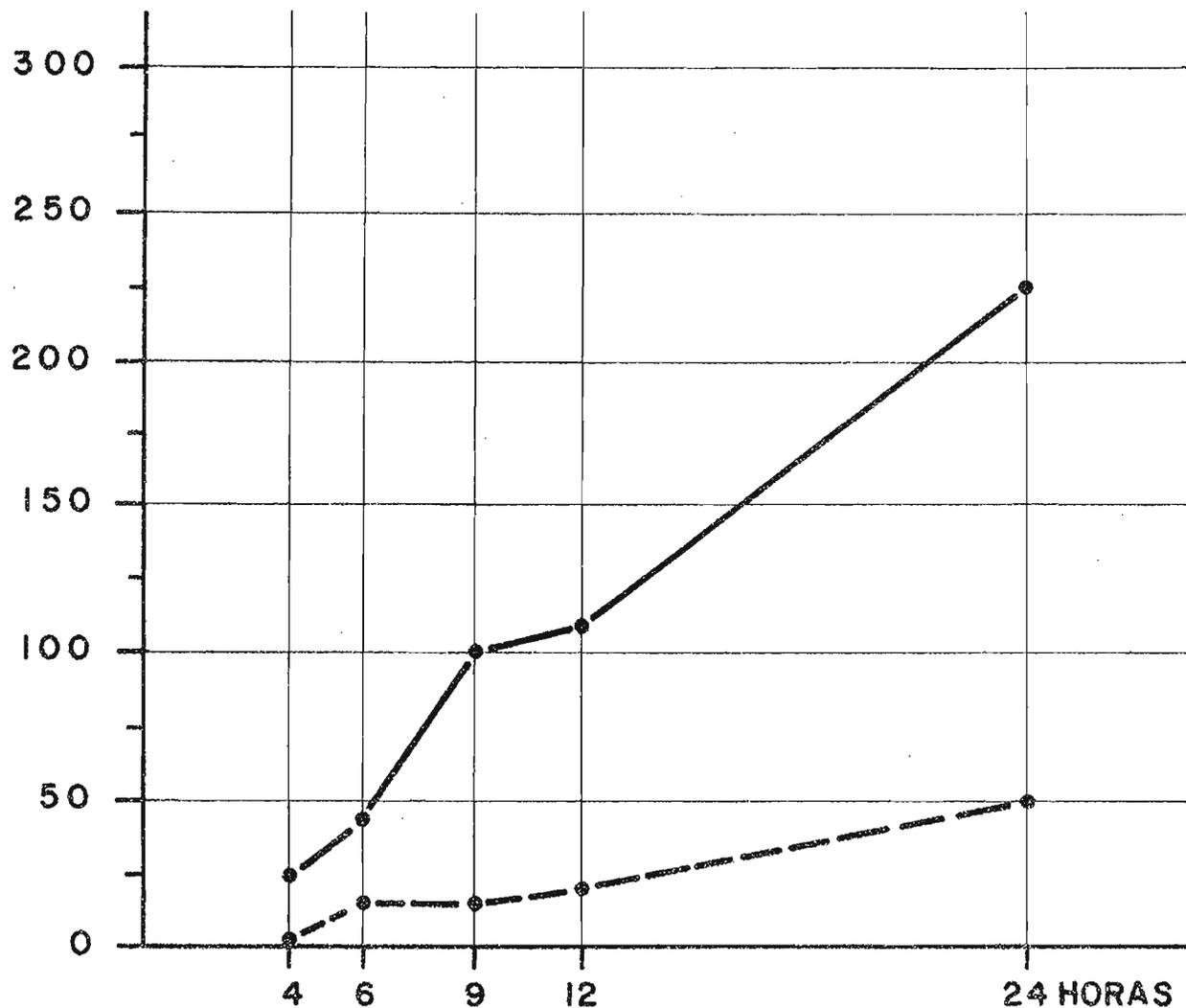
●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)  
 ●- -● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	0	5
6	15	25
9	25	85
12	80	100
24	150	300

**SALMONELLA TYPHI**

3

TURBIDEZ



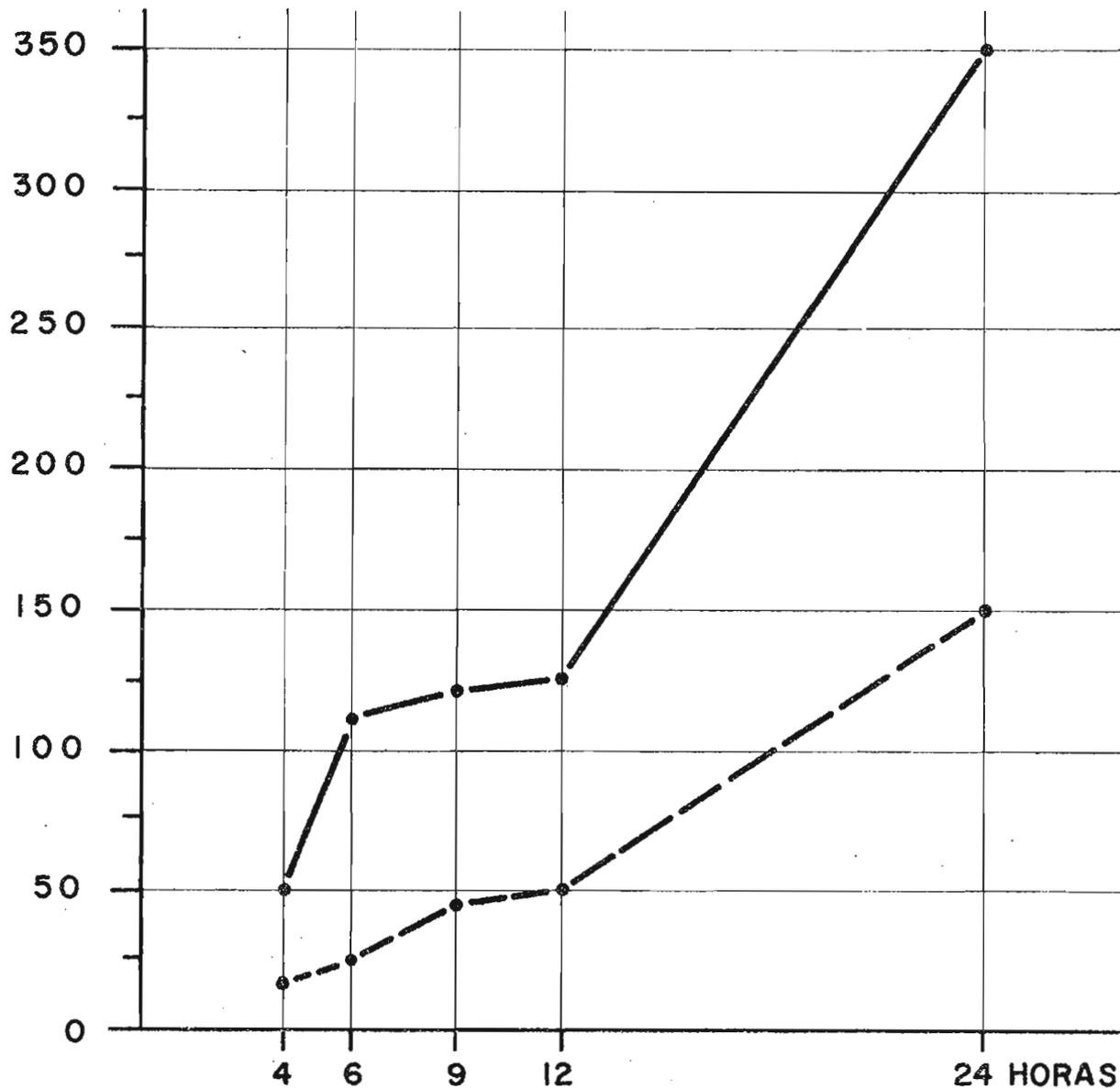
●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)  
 ●- - ● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

AS	CONTROL	TESTIGO
4	2	25
6	15	45
9	15	100
12	20	110
24	50	225

.MONELLA PARATYPHI "A"

4

TURBIDEZ



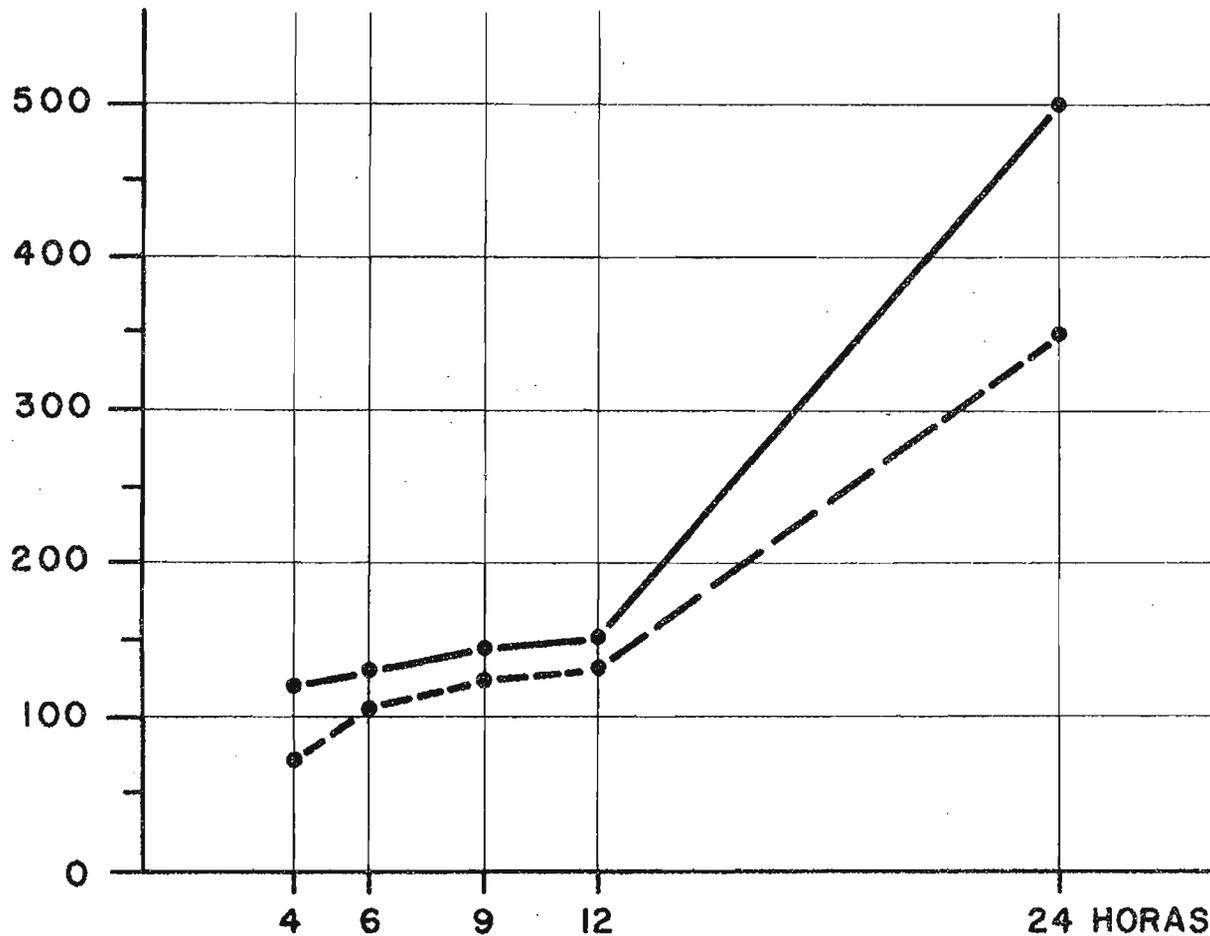
●—● SIN ANTIRIOPHAGINE (TESTIGO)

RAS	CONTROL	TESTIGO
4	16	50
6	24	110
9	45	120
2	50	125
4	150	350

MONELLA PARATYPHI "B"

5

### TURBIDEZ

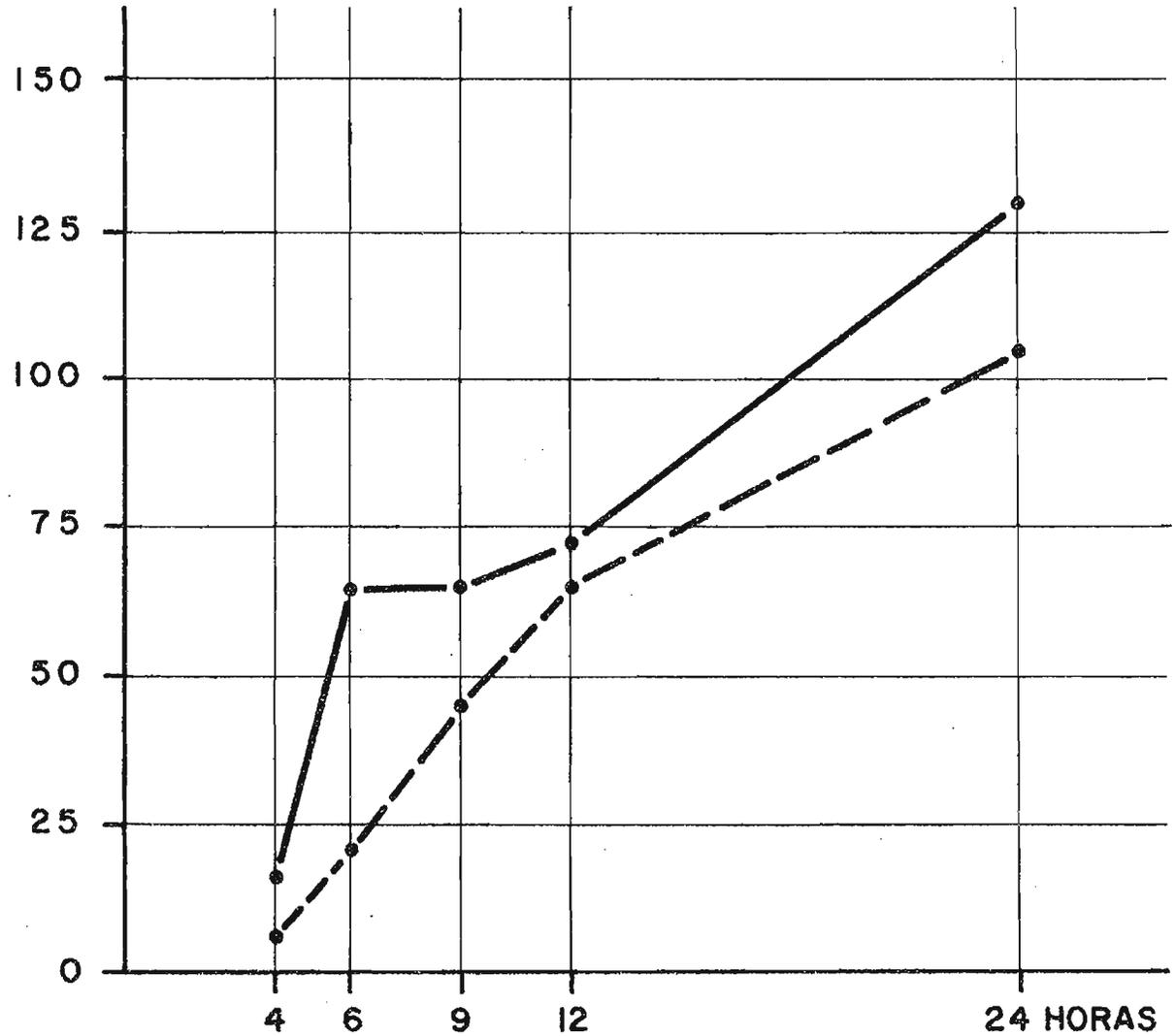


- SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)
- - ● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	70	120
6	105	130
9	125	145
12	130	150
24	350	500

**ROTEUS MORGANI**

TURBIDEZ



●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)  
 ●---● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

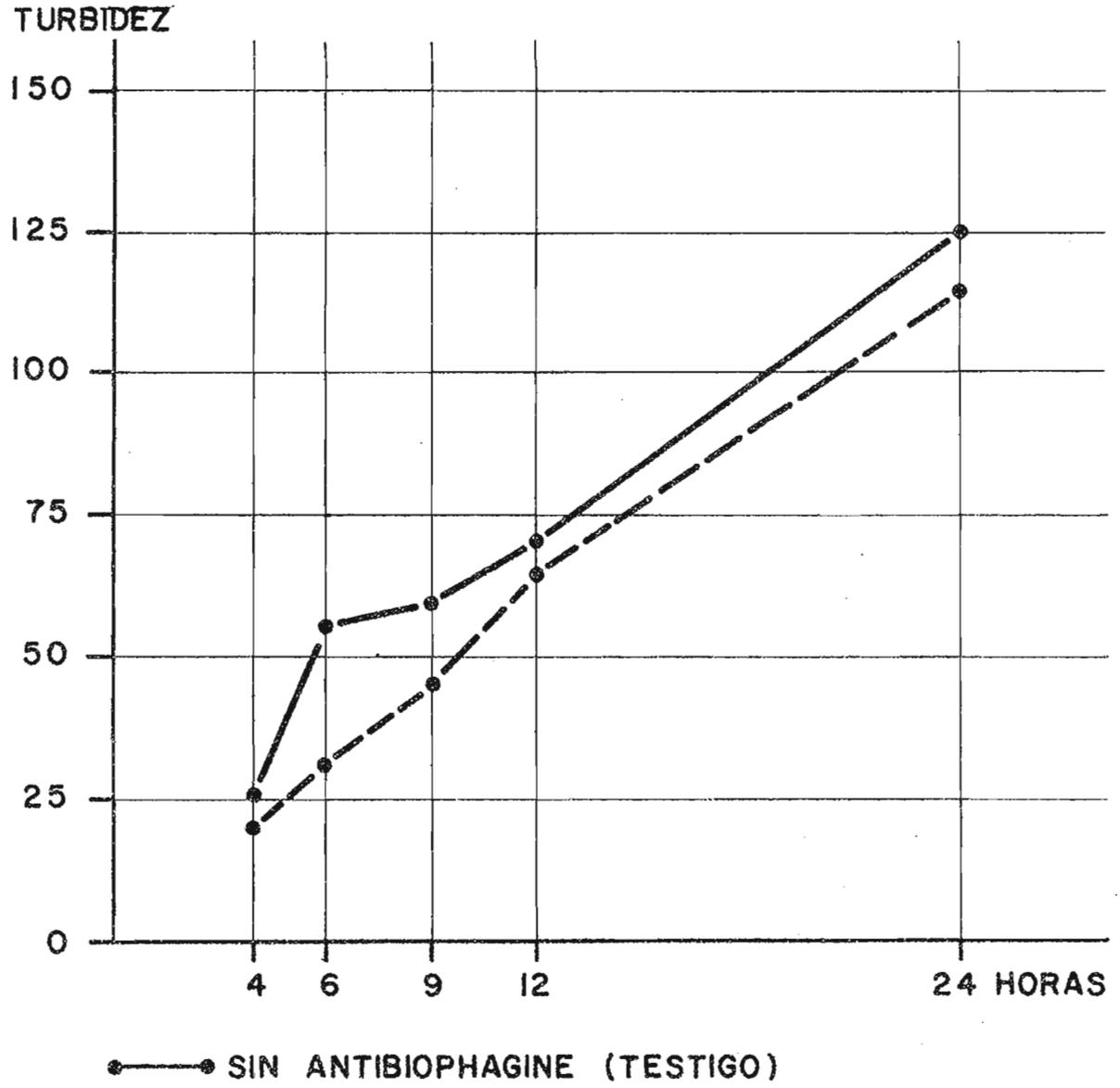
RAS	CONTROL	TESTIGO
4	6	18
6	20	65
9	45	65
2	65	72
4	105	130

IGELLA DYSENTERIAE

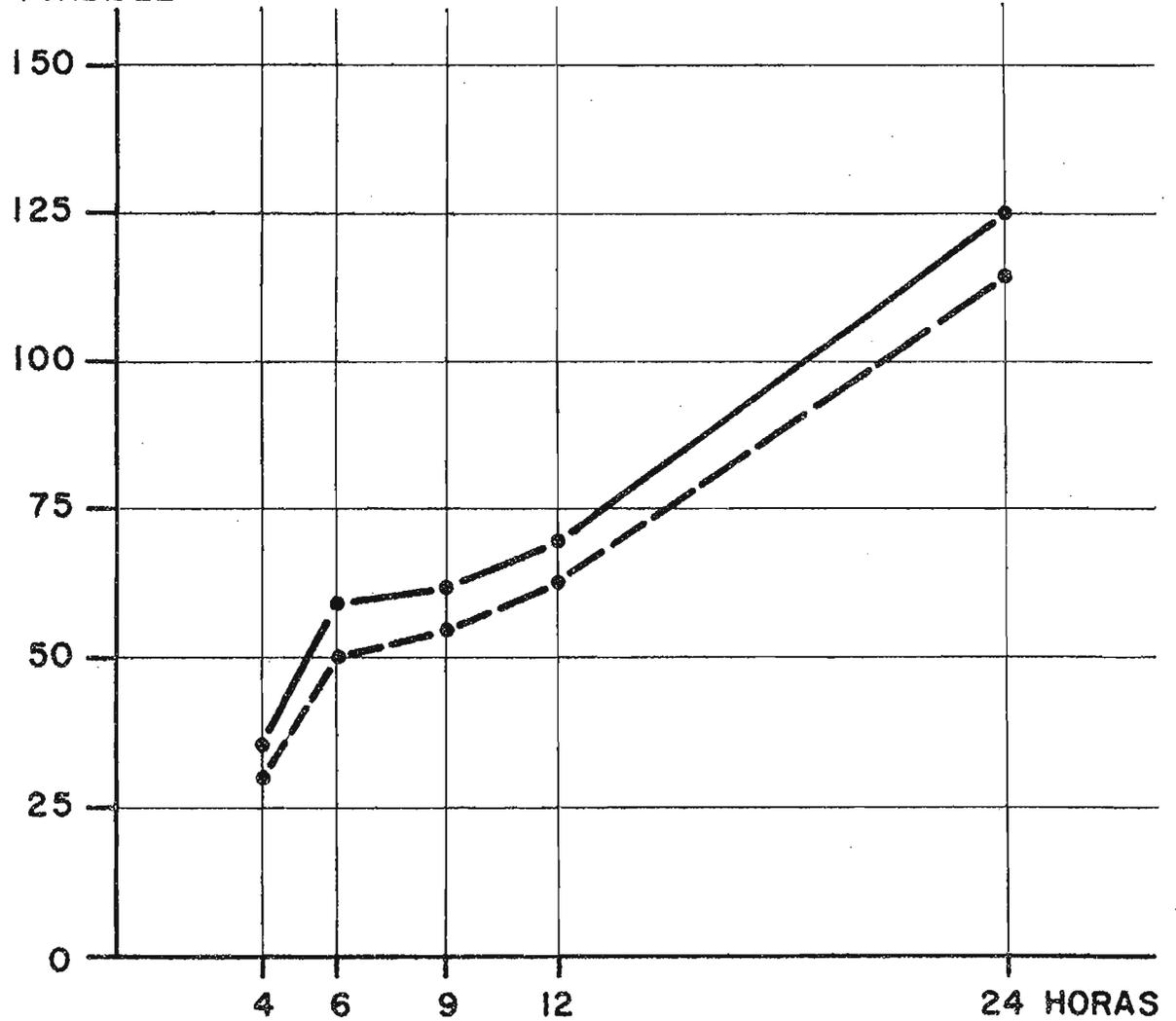
RAS	CONTROL	TESTIGO
4	20	24
6	32	55
9	45	60
2	65	72
4	115	125

SHIGELLA DYSENTERIAE

8



TURBIDEZ

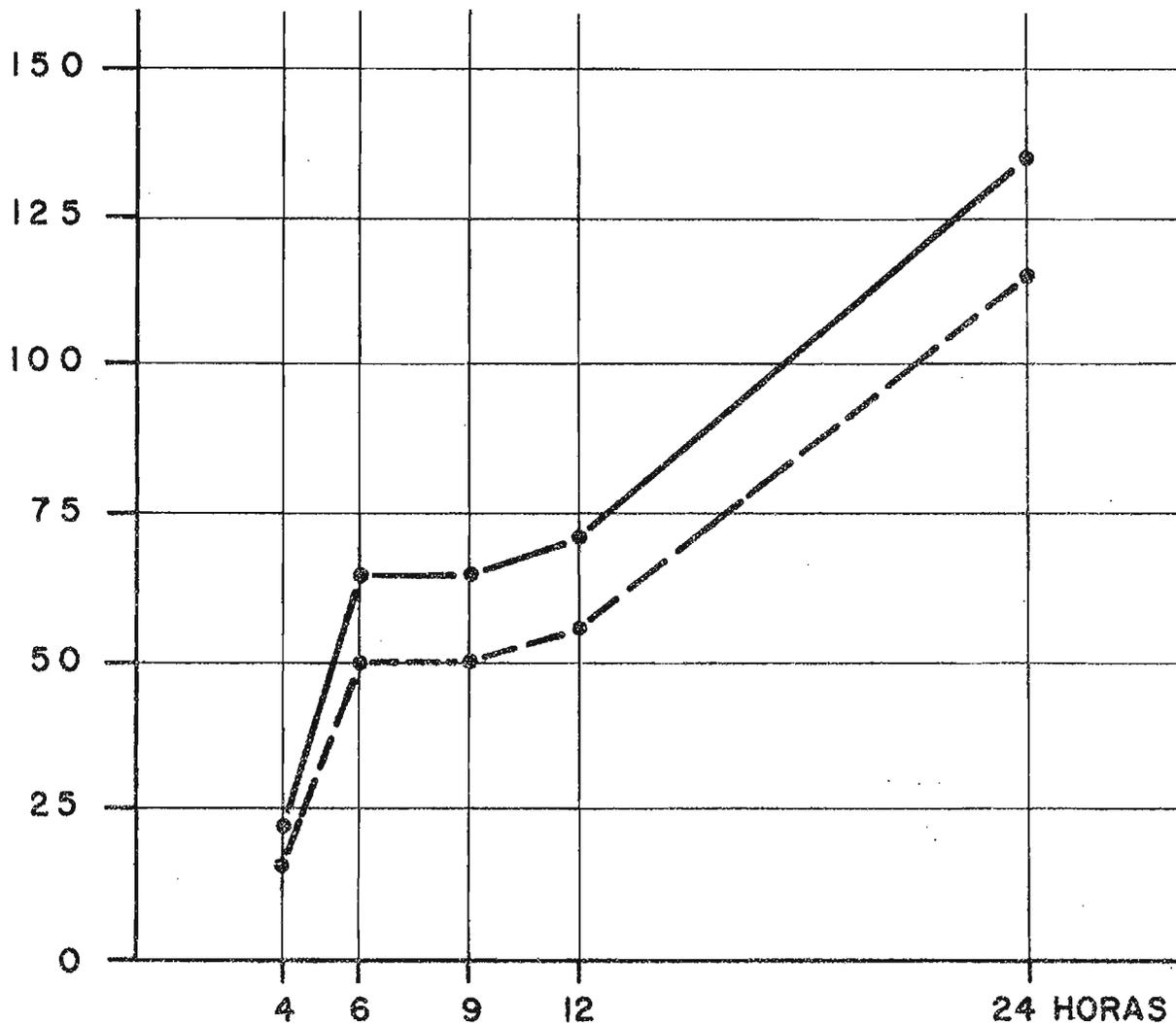


●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)

RAS	CONTROL	TESTIGO
4	30	34
6	50	60
9	55	62
2	64	70
4	115	125

IGELLA DYSENTERIAE

TURBIDEZ



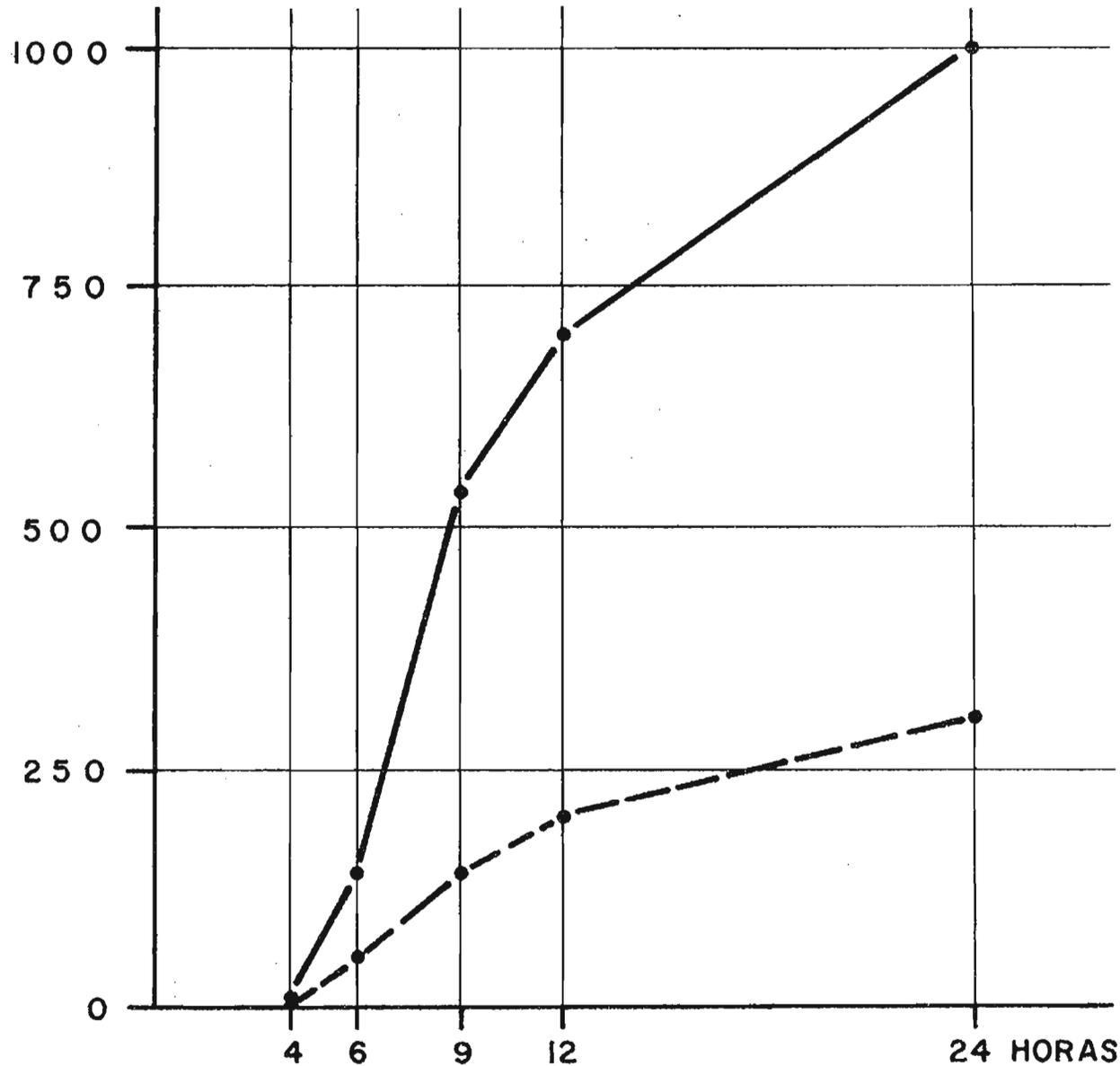
●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)

- - - ● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

ORAS	CONTROL	TESTIGO
4	14	22
6	50	64
9	51	65
12	55	70
24	115	135

SHIGELLA DYSENTERIAE

TURBIDEZ



AS	CONTROL	TESTIGO
4	0	2
6	50	145
9	140	540
2	200	700
4	300	1000

TAFILOCOCO AUREUS

II

SIN ANTIBIOTIC (TESTIGO)

TURBIDEZ

700

600

400

200

0

4

6

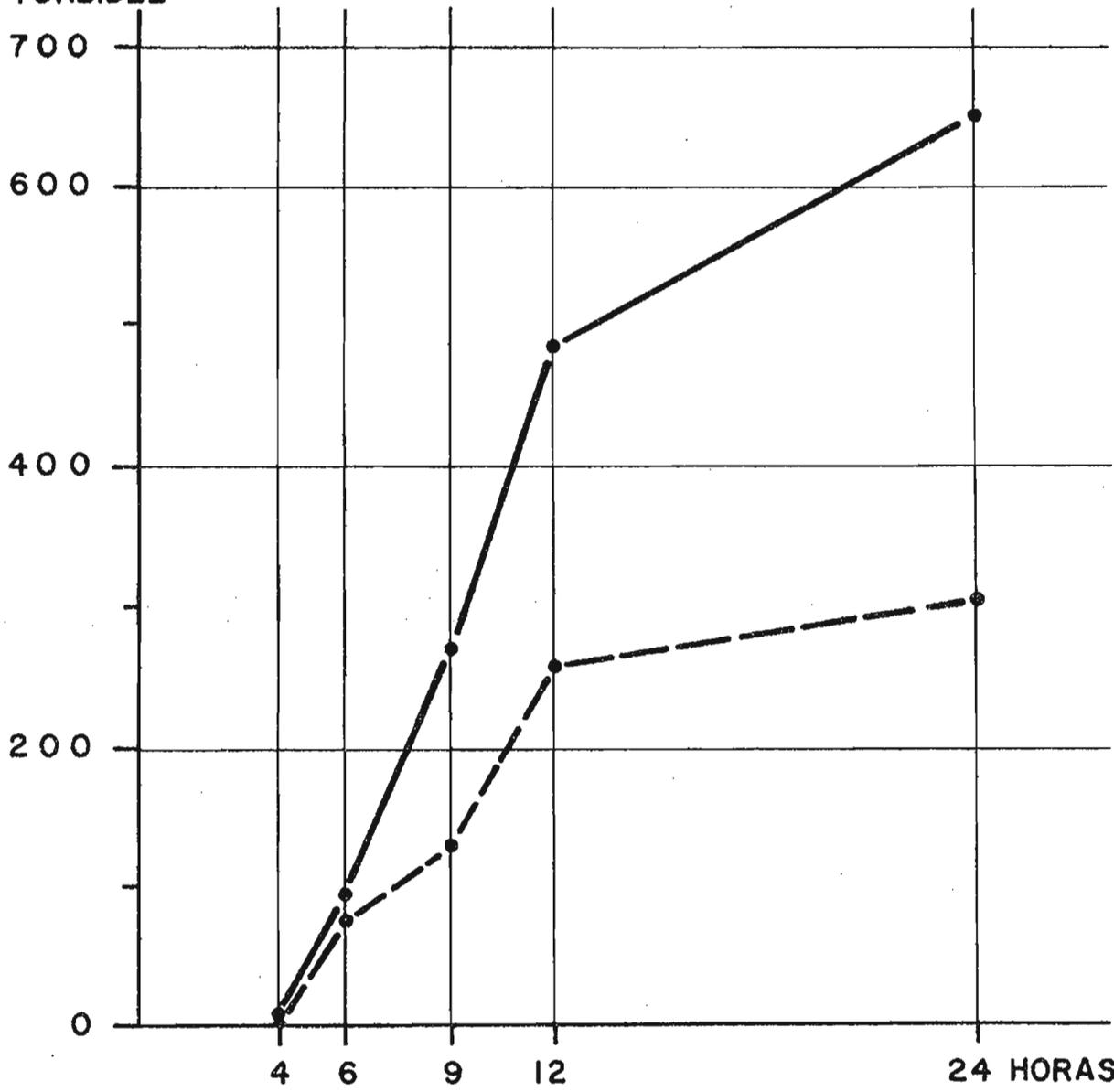
9

12

24 HORAS

●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)

RAS	CONTROL	TESTIGO
4	0	2
6	75	95
9	130	270
2	260	490
4	305	650



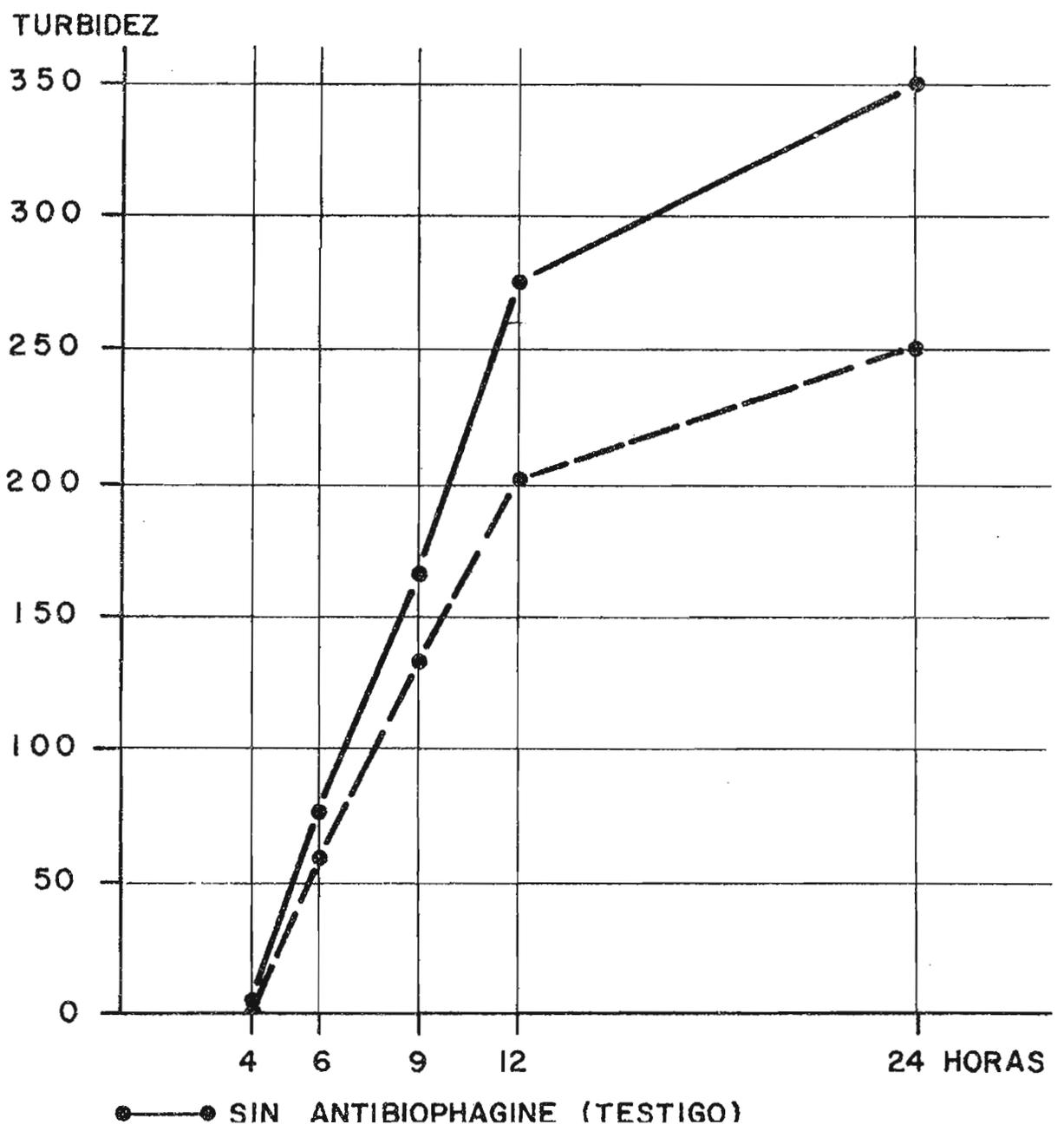
TAFILOCOCO AUREUS

12

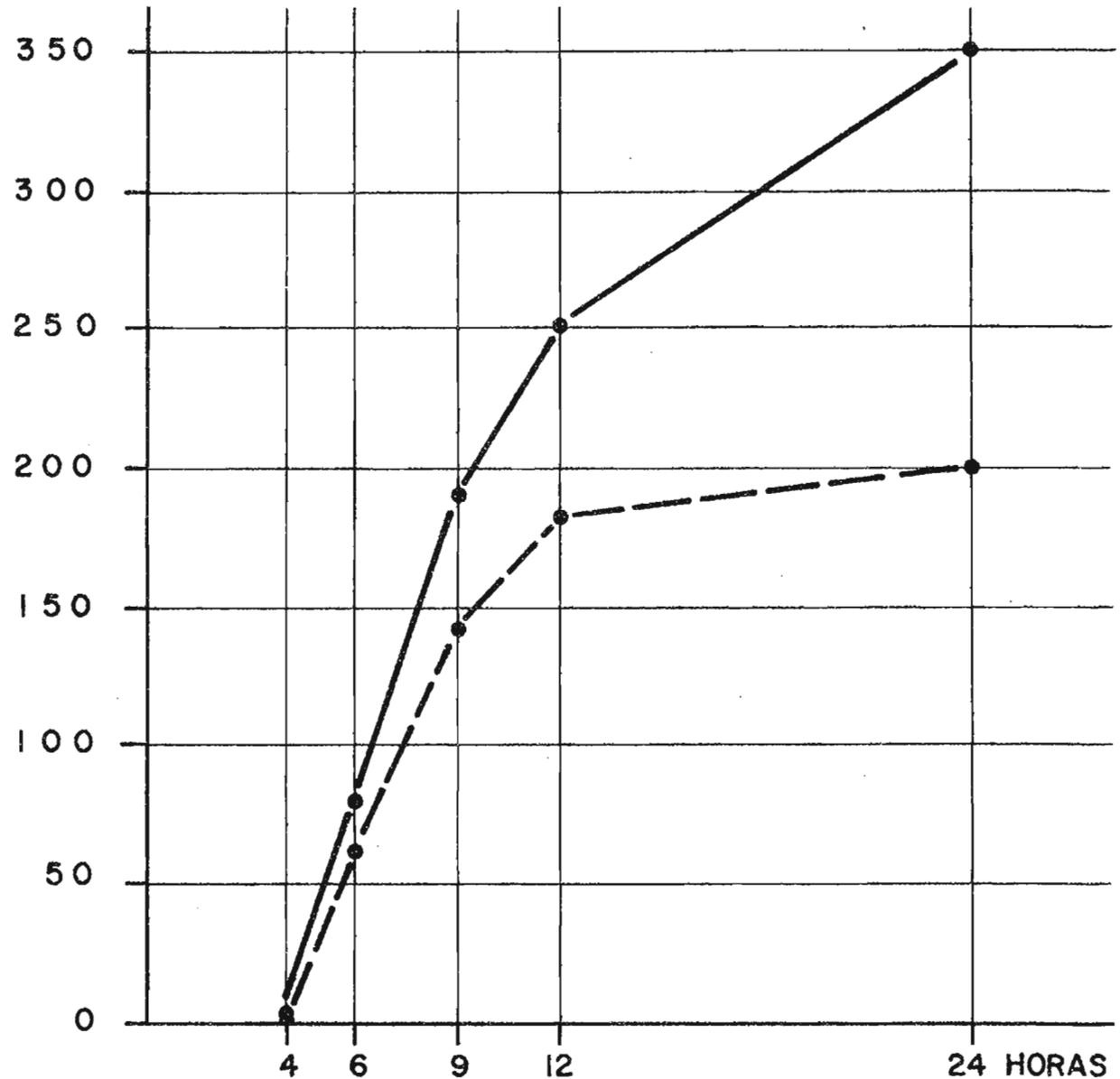
HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	0	2
6	55	75
9	130	165
12	200	275
24	250	350

STREPTOCOCCUS

13



TURBIDEZ

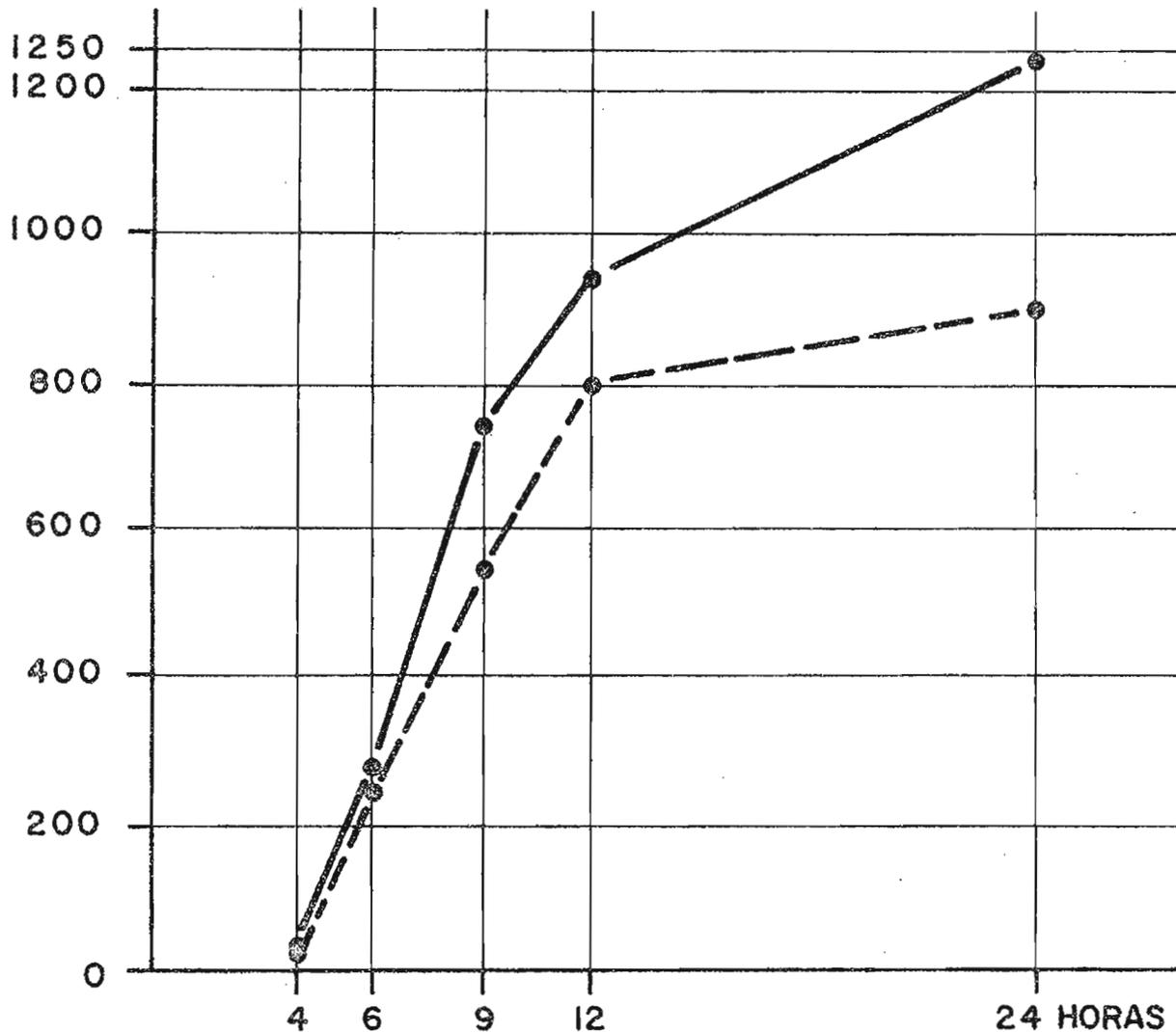


●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)

HORAS	CONTROL	TESTIGO
4	0	2
6	60	80
9	140	190
12	180	250
24	200	350

ESTREPTOCOCOS  
β -HEMOLITICOS

TURBIDEZ

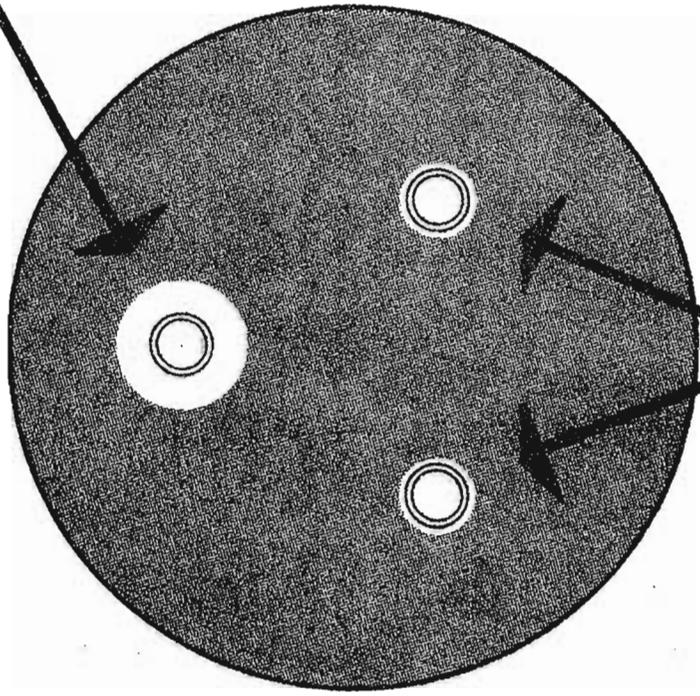


RAS	CONTROL	TESTIGO
4	20	24
6	240	270
9	540	740
2	800	940
4	900	1240

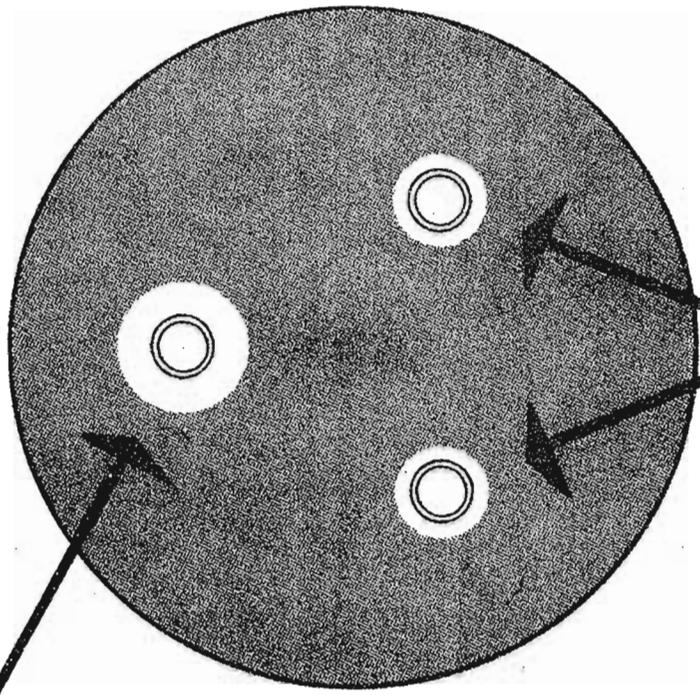
CHERCHIA COLI

●—● SIN ANTIBIOPHAGINE (TESTIGO)  
 ●- -● CON ANTIBIOPHAGINE (CONTROL)

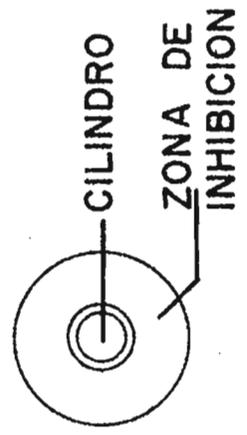
ANTIBIOPHAGINE



CLORAFENICOL

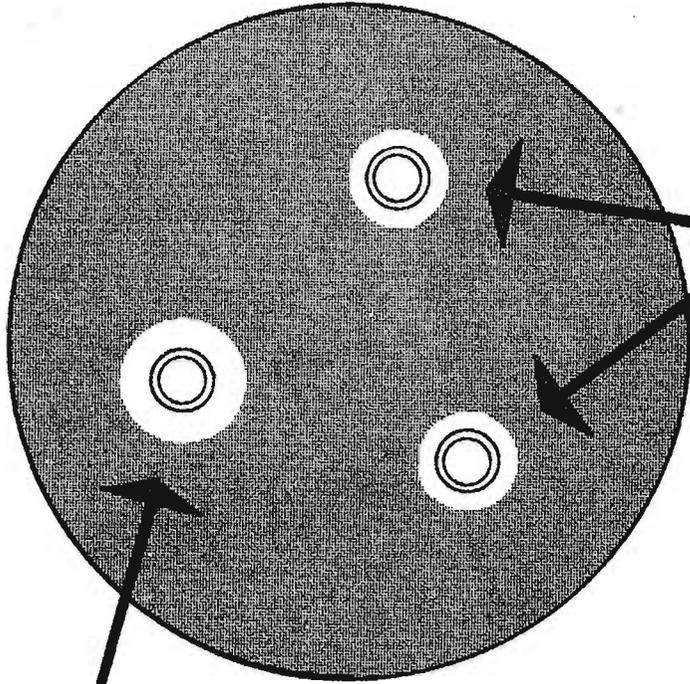


TETRACICLINA

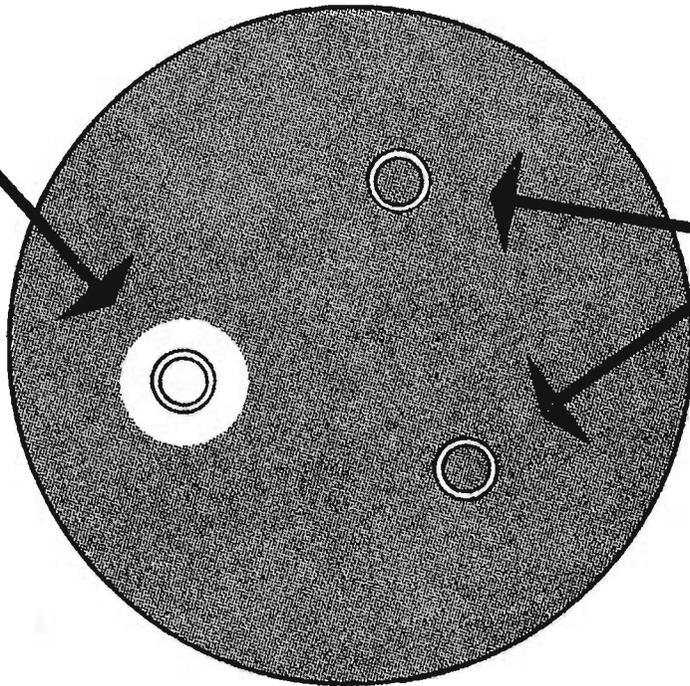


# SHIGELLA SONNEI

ANTIBIOPHAGINE



TETRACICLINA



CLORANFENICOL

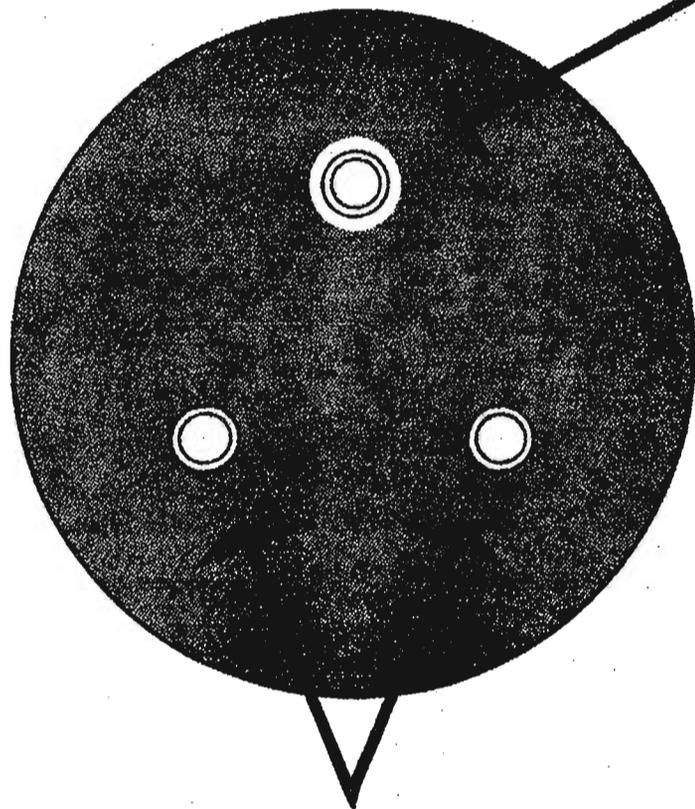
# SHIGELLA DYSENTERIAE

17

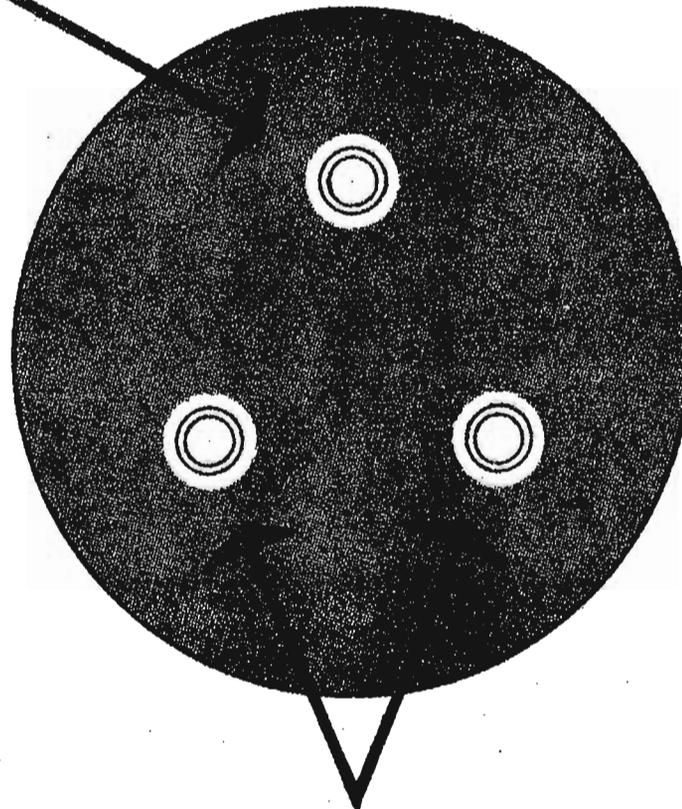
CILINDRO

NON

ANTIBIOPHAGINE



CLORANFENICOL

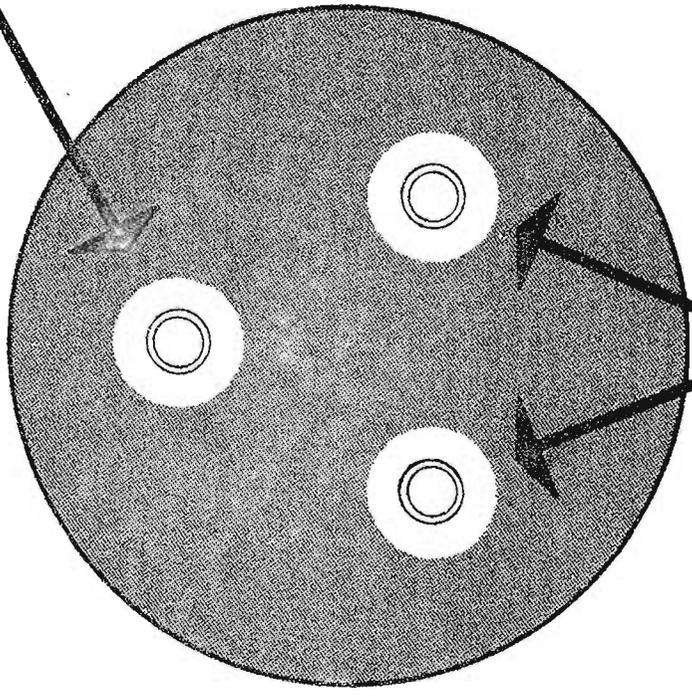


TETRACICLINA

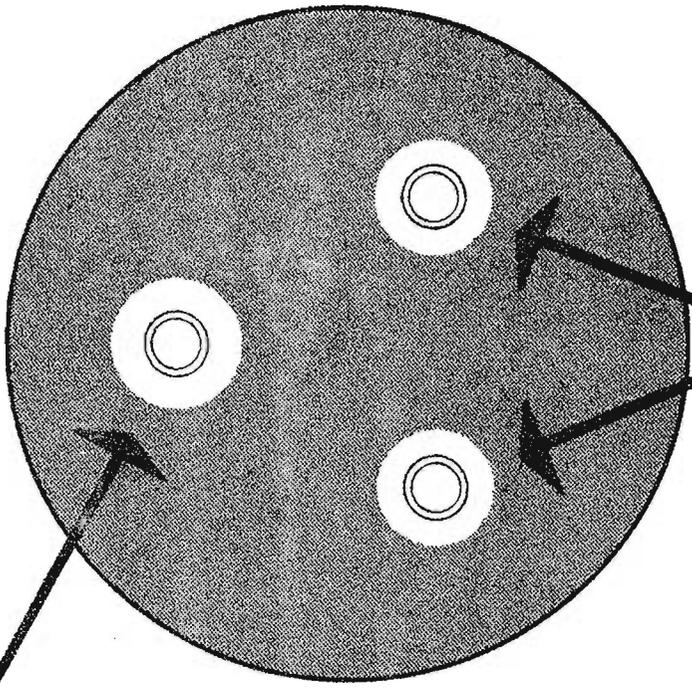


ESTAFILOCOCO

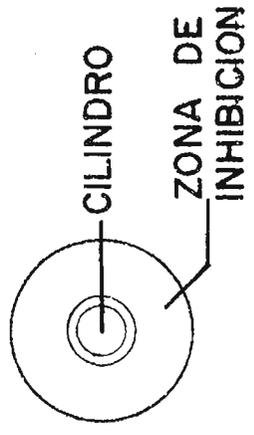
ANTIBIOTIC ASSAY



CLORANFENICOL



TETRACICLINA



# SALMONELLA TYPHI

## CONCLUSIONES

Las deducciones teóricas basadas sobre los resultados obtenidos en el laboratorio y confirmadas por nuestra experiencia clínica indican claramente:

- a) No podemos dudar de la eficacia de este medicamento (Antibiophagine).
- b) Eliminan muchos de los inconvenientes inherentes a los antibióticos clásicos.
- c) Se puede considerar a la Antibiophagine como un antibiótico de amplio espectro, así como la Tetraciclina y el Cloranfenicol.
- d) Antibiophagine (in vitro) solamente actúan los bacteriófagos, mientras que (in vivo) actúa también incrementando las defensas naturales del organismo.
- e) Como podemos notar en el paciente del Caso 4, Antibiophagine actúa no solamente como antibiótico, sino también en la incrementación de las defensas naturales.
- f) Muchos antibióticos fueron inútiles en el ca-

so de la epidemia de disentería en nuestro país, Antibiphagine ha resultado ser activa tanto in vitro como in vivo.

- g) Antibiphagine constituye el primer medicamento en que se utiliza los bacteriófagos como agentes útiles a la medicina.

## RESUMEN

Para llegar a comparar a Antibiofagine con la Tetraciclina y el Cloranfenicol, que son los antibióticos más conocidos y de uso general, se ha tenido que comprobar el espectro de actividad de Antibiofagine por medio de las distintas razas bacterianas utilizando la medición por medio de los grados de turbidez.

Luego, se tomaron algunas razas de las estudiadas anteriormente y por medio del método de placa y cilindro (adaptado), se comprobó la actividad de Antibiofagine con respecto al Cloranfenicol y la Tetraciclina.

Ocurre frecuentemente que un quimioterápico que ha demostrado ser activo en el laboratorio no produzca ningún efecto en el enfermo, lo que se explica perfectamente: el medio humoral del organismo donde el agente debería obrar es muy diferente del medio sintético en el cual se verifica el antibiograma. Debido a esto se ha comprobado en los casos in vivo presentados en este trabajo, que Antibiofagine es activa tanto in vitro como in vivo.

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

1. GLAUSER, H. A.  
Promunidad y proporción de properdina.  
SAPHAL, Instituto de Microbiología, Vevey, Suisse.
2. GLAUSER, H. A.  
Acerca de Terapéutica antiinfecciosa.  
SAPHAL, Instituto de Microbiología, Vevey, Suisse.
3. SMITH Y CONANT.  
Bacteriología de Zinsser. Segunda Edición.  
Editorial UTEHA, 1964.
4. BENEDICT Y LAUGLYKKE.  
Microbiología. Segunda Edición.  
Editorial Carger, 1965.
5. GLAUSER, H. A.  
Antibióticos dirigidos.  
SAPHAL, Instituto de Microbiología, Vevey, Suisse.
6. Anales del Instituto Pasteur.  
Tomo 97. No. 4 (Octubre 1959).
7. ANTIBIOPHAGINE.  
Literaturas (SOPAR).
8. CUTTING, WINDSOR C.  
Manual de Farmacología. Segunda Edición.  
Editorial Montanar y Simón, 1966.
9. BURROWS, WILLIAM y col.  
Tratado de Microbiología. Decimoctava Edición.  
Editorial Interamericana, 1965.
10. GOTH, ANDRES.  
Farmacología Médica. Tercera Edición.  
Editorial Interamericana, 1966.

11. MARTIN, ERIC W. y col.  
Farmacia Práctica de Remington, (Análisis Biológico)  
Editorial UTEHA, Segunda Edición, 1965.
12. DE GRAFF, ARTHUR C. y col.  
The Pharmacopeia of the United States of America.  
Preparaciones Estandard.  
Seventeenth Revision XVII.  
Editorial Mack Printing Co. Easton, P. A., 1965.