

LA GAMMA GLOBULINA ANTIVARIOLICA EN LA PROFILAXIS DE LA VIRUELA Y VACUNA

Dra. EMILIA NOGUERA y Prof. J. COLOMER SALA

Desde hace varios años se viene planteando este problema por distintos autores; unos se muestran a favor de suspender la vacunación sistemática,¹ otros, más conservadores, son de opinión contraria.²

Sin embargo, haciendo una revisión de bibliografía reciente sobre dicha cuestión es fácil valorar por un lado la existencia de focos endémicos y por otro, los peligros de epidemia que éstos encierran.

Según el tercer * informe de la OMS sobre erradicación de la viruela, re-

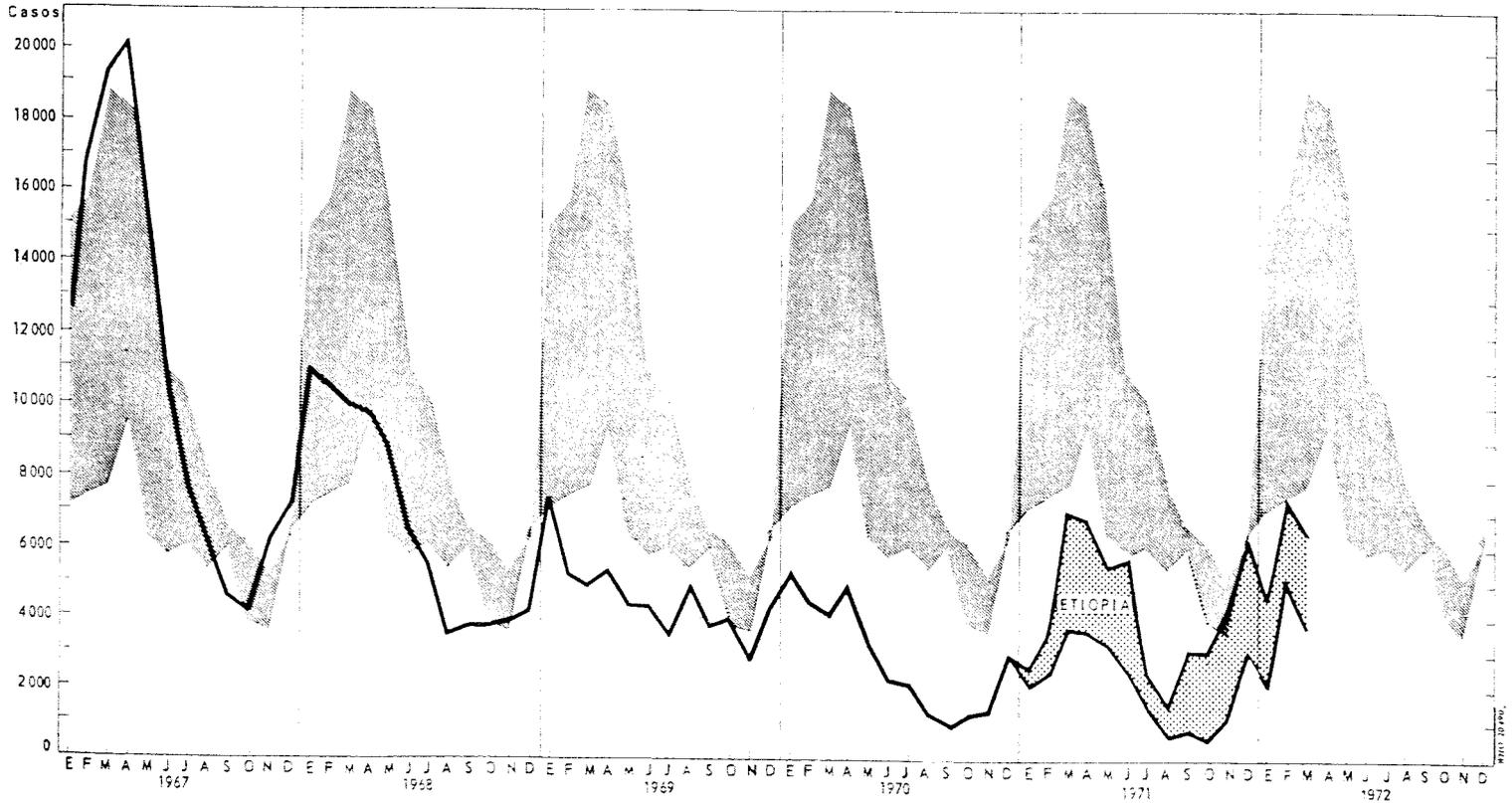
dactado por el Comité de Expertos (de la OMS en "Erradicación de la viruela", noviembre de 1972), sabemos que aunque el número de países con viruela endémica ha disminuido de forma importante desde 1967 (30 países), gracias a los programas de erradicación propuestos por dicho Organismo, a su aportación económica y técnica y a la colaboración de los gobiernos de dichos países, persisten todavía países endémicos (fig. 1) con capacidad epidémica grande, como veremos a continuación.

CUADRO I
INCIDENCIA DE LA VIRUELA POR CONTINENTES (1965-1972)

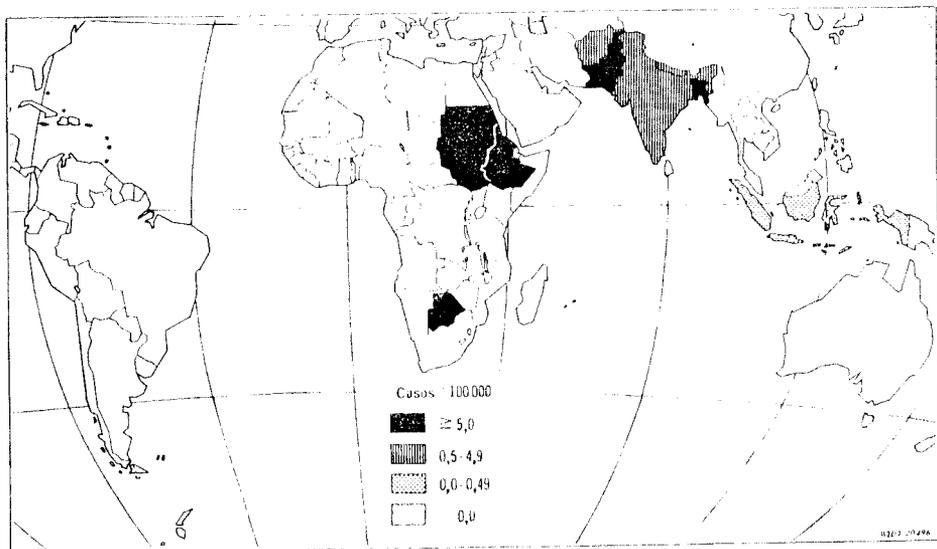
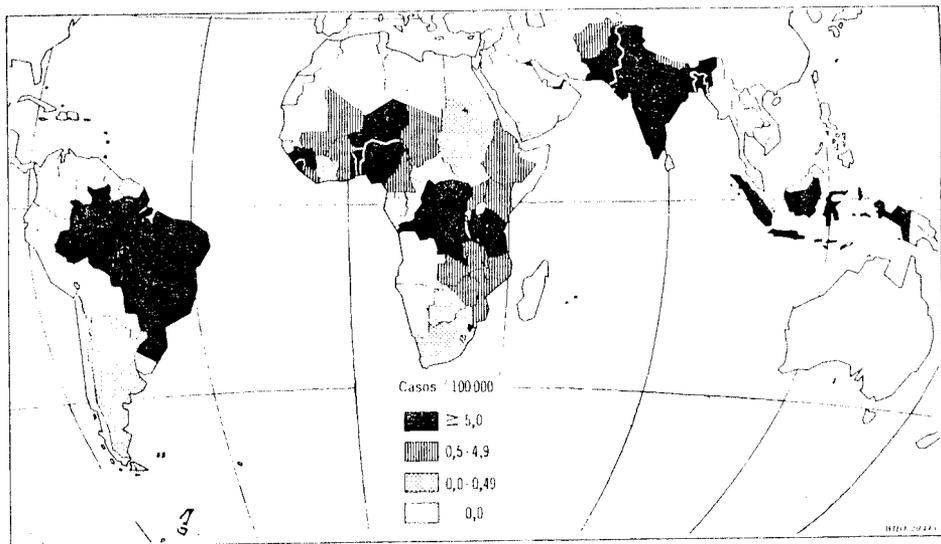
Continente	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972 (hasta el 2 de mayo)
AFRICA								
Norte	—	—	—	—	—	—	—	—
Oeste y Centro	6 253	7 484	11 069	5 488	479	64	—	—
Sur y Este	10 699	6 897	4 460	5 580	3 126	3 099	27 315	9 043
SUDAMERICA	3 632	3 665	4 544	4 375	7 410	1 795	19	—
ASIA								
Indonesia	56 359	35 283	13 478	17 350	17 972	10 081	2 100	34
Continente	35 199	39 001	97 862	47 414	25 236	18 243	22 664	13 407
EUROPA	1	72	5	2	—	22	—	176
TOTAL	112 143	92 402	131 418	80 209	54 223	33 304	52 098	23 660

* El primero fue publicado en 1964. El segundo en 1968.

Fig. 1. Incidencia mundial de la viruela, 1967-1972



La zona gris representa el margen entre las incidencias mensuales más altas y más bajas registradas durante el quinquenio de 1962-1966.



* Con exclusión de los casos importados.

Fig. 2. — Casos de viruela por 100.000 habitantes (estimados), 1972

CUADRO II
IMPORTACION DE VIRUELA EN EUROPA

<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>Origen</i>	<i>Casos</i>	<i>Transporte</i>
1958	Alemania (Heidelberg)	India	18	avión
1959	Alemania (Berlín)	India	1	»
1959	Inglaterra		1	»
1959	Rusia		1	»
1960	Rusia (Moscú)	India	46	»
1960	Inglaterra		1	»
1961	Alemania (Ansbach)	India	5	»
1961	España (Madrid)	India	17	»
1961	Inglaterra		3	»
1961	Rusia	India	2	»
1961	Bélgica	Congo	1	»
1961	Alemania (Düsseldorf)	Liberia	5	»
1961	Alemania (Simmersbach)	Pakistán	33	»
1961	Inglaterra	Pakistán	2	»
1961	Inglaterra	Pakistán	14	»
1962	Polonia	India	32	mar
1962	Inglaterra (Bradford)	Pakistán	14	avión
1962	Inglaterra (Londres)	Pakistán	4	»
1962	Inglaterra (Cardiff)	Pakistán	47	»
1962	Inglaterra (Londres)	Pakistán	1	»
1962	Inglaterra	India	3	mar
1963	Alemania Oriental		1	avión
1963	Hungría	desconocido	1	?
1963	Polonia (Breslau)	India	99	avión
1963	Suecia (Estocolmo)	Indonesia	27	»
1963	Suiza	Gabón	1	»
1965	Alemania	Tanzania	1	»
1966	Inglaterra	India	72	»
1967	Alemania	India	1	»
1967	Checoslovaquia	India	1	»
1967	Alemania	India	1	»
1968	Inglaterra	Pakistán	1	»
1968	Bélgica	Congo	1	»
1968	Inglaterra	Pakistán	2	»
1970	Alemania (Meschede)	Pakistán	20	»
1970	Dinamarca	Afganistán	1	»
1970	Noruega	Dinamarca	1	mar
1972	Yugoslavia	Irak	175	autocar
1972	Alemania	Yugoslavia	1	tren

En el cuadro I observamos que el número de casos de viruela notificados en el período 1967-1971 se mantiene alto, existiendo un aumento de un 42 % en los cuatro primeros meses del año 1972, probablemente debido a un mejor sistema de vigilancia. A esto hay que añadir que, si es cierto que en 1967 se notificaron menos del

5 % de los casos, el número total de casos en ese año fue de 2,5 millones y asimismo, se estima que en 1971 sólo un tercio de los casos se declararon.³

Parece claro que desde que comenzaron los planes de erradicación, la viruela está disminuyendo de forma espectacular.

Siguiendo la revisión efectuada por

CUADRO III
IMPORTACIONES DE VIRUELA EN 1972 (HASTA EL 25 DE ABRIL)

<i>País o territorio</i>	<i>Fecha de la introducción</i>	<i>N.º de casos</i>	<i>Importado de</i>	<i>Brote contenido</i>
Bangladesh	enero, febrero	2.218	India	no
Ceilán	enero	1	Paquistán	sí
Irak	desconocida	22	desconocido	
Irán	desconocida	2	desconocido	
República Arabe Siria	marzo	50	Irak	sí
República Federal de Alemania	marzo	1	Yugoslavia	sí
Sudáfrica	febrero	1	Botswana	sí
Territorio francés de los Afares y los Issas	noviembre de 1971	102	Etiopía	sí
Uganda	febrero, marzo	11	Sudán	sí
Yugoslavia	marzo	173	Irak	sí

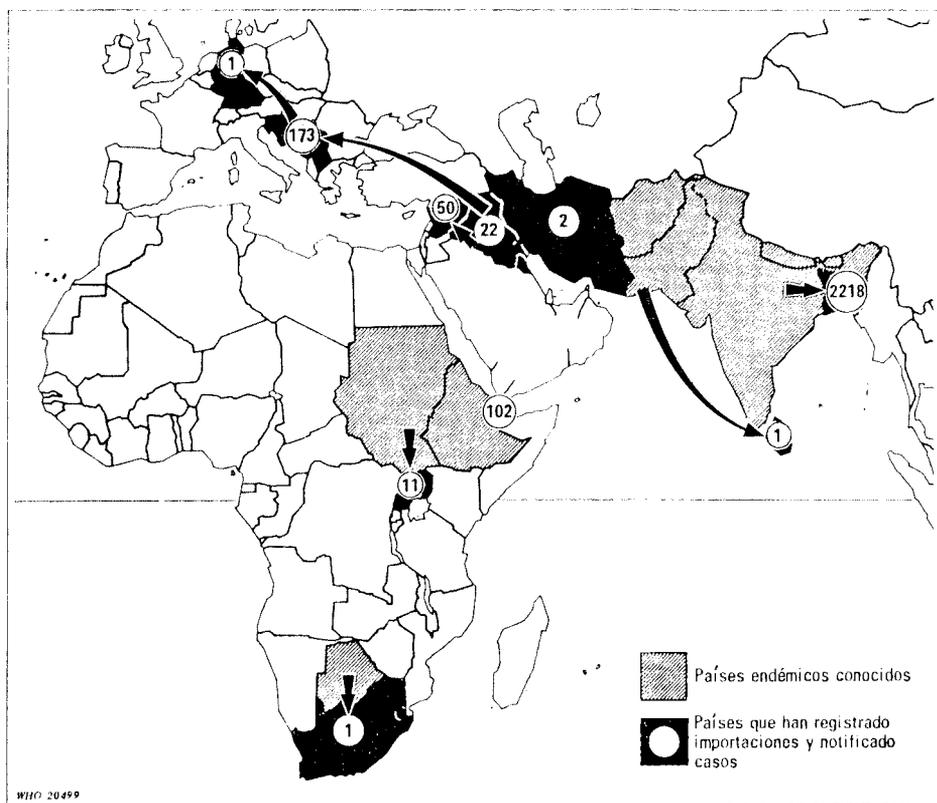


Fig. 3. — Importaciones de viruela, vías de desplazamiento en 1972 (hasta el 25 de abril)

MACK (Boston, 1972), según ALCÁNTARA, la importación de la viruela para Europa en el período 1958-1972, fue de 41 casos de los 49 brotes epidémicos que hubo (cuadro II, fig. 2).

Todos tenían certificado de vacunación internacional válido.

Suponían un alto riesgo de contagio, directo e indirecto, en cuanto comenzaba el período catarral y febril de la enfermedad, obligando a adoptar medidas sanitarias enérgicas, originando a pesar de ello, pequeños brotes intrahospitalarios e interfamiliares con alta mortalidad (25 %).

Por lo tanto, de todos estos datos parece deducirse que, mientras exista un foco endémico que mantenga contactos con el mundo exterior, debido a la dificultad de controlar la eficacia de la vacuna, seguirá siendo recomendada la práctica sistemática de la vacunación antivariólica.

¿ES LA VACUNACION ANTIVARIOLICA UNA PRACTICA INOCUA?

Pero la vacunación antivariólica no sólo plantea el problema de su efectividad en relación directa a su reacción local, sino que conlleva un riesgo, no muy frecuente pero sí grave, de complicaciones.

Como dice el Comité de Expertos de la OMS,⁴ el virus puede transportarse con los dedos, provocando lesiones de autoinoculación. Puede producirse una viremia pasajera, dando lugar a una vaccinia generalizada. Se pueden observar reacciones de hiper-

sensibilidad, casos de eczema vaccinatum cuando se disemina el virus en una piel eczematosa, o complicaciones más graves como la vaccinia progresiva en individuos con defectos inmunológicos congénitos o secundarios y la encefalitis postvacunal.

La frecuencia de cada una de estas complicaciones varía de unos autores a otros, de unos países a otros.

Según STICKL (1968),⁵ en una revisión de los primovacunados en Baviera en el período 1956-1965, entre 1.224.870 personas, aunque los datos son incompletos, se declararon 519 complicaciones postvacunales (relación de 1:2.282), de los que fallecieron 153 (relación 1:8.003), lo que supone el 29,60 % de las complicaciones (excluye por falta de datos, los casos comprendidos entre 1956-1961). De todas ellas va a ser la afección del SNC la de mayor letalidad (32 muertes de 94 casos).

Sin embargo, los resultados de una investigación nacional llevada a cabo en Estados Unidos, con referencia al año 1963, según el artículo del profesor MATILLA (1968),⁶ cuadro III, la frecuencia de las complicaciones entre los primovacunados es de 1:21.814, siendo para los revacunados de 1:457.352.

Aparecen como complicaciones más frecuentes la vacuna generalizada y la infección accidental. Dejando a un lado los resultados tan dispares entre el autor anteriormente señalado y éste, ambos coinciden en que la encefalitis postvacunal se presenta como la principal causa de muerte, ocurriendo con

CUADRO IV

TOTAL VACUNADOS:	14.014.000			
— primovacunados	6.239.000			
— revacunados	7.775.000			
COMPLICACIONES	433			
— primovacunaciones	286 (66 %)			
— revacunaciones	17 (4 %)			
— contactos recientes	86 (20 %)			
	<i>Contactos</i>	<i>Primovac.</i>	<i>Revac.</i>	<i>Total</i>
Encefalitis postvacunal	—	12	—	12
Vacuna necrosante	—	7	2	9
Eczema vacunal	54	54	3	111
Vacuna generalizada	1	130	3	134
Infección accidental	22	85	8	115
Otras complicaciones	—	—	—	52
Frecuencia de las complicaciones:				
— primovacunación	1:457.352			
— revacunación	1:21.814			

una frecuencia casi constante entre los primovacunados.

Otros autores como LANE (1968),⁷ hablan de una frecuencia de encefalitis postvacunal para Estados Unidos de 1:355.875. Mientras que NANNING⁸ dice que en Holanda la relación sería de 1:4.000 entre los primovacunados y de 1:50.000 entre los revacunados.

Asimismo, existen situaciones que contraindican la práctica de la vacunación. Para GRAVELEAU y cols. (año 1970)⁹ serán el eczema, o eczema de algún miembro de la casa del vacunado, cualquier enfermedad cutánea en evolución, el déficit de inmunoglobulinas, las leucemias, afecciones malignas en general, discrasias sanguíneas graves y prolongadas, tratamientos con inmunodepresores, con corticoides, radioterapia, antecedentes cerebrales de cualquier índole. BASTIN y FROTTIER (1968)¹⁰ añaden a lo anterior, las cardiopatías y nefropatías severas. Mien-

tras que el profesor MANDE¹¹ cita como única contraindicación el eczema en evolución.

La OMS¹² diferencia los criterios que deben adoptarse según se trate de una zona endémica o no endémica. En el primer caso "el riesgo de contraer la viruela excede, con mucho, del que representan las complicaciones de la vacunación y, en consecuencia, no se admite ninguna contraindicación". En el segundo caso cita como contraindicaciones más frecuentes, las apuntadas anteriormente.

LA GAMMA GLOBULINA ANTIVARIOLICA EN LA PROFILAXIS DE LA VIRUELA Y VACUNA

Una inmunidad básica preexistente podría disminuir la frecuencia de complicaciones graves.

LANE y cols. (1969) en un estudio

de las complicaciones por vacunación éstas se producen con mayor frecuencia en las primovacunas que en las revacunaciones (cuadro IV).

CUADRO V

PRINCIPALES COMPLICACIONES PROVOCADAS POR LA VACUNACION ANTIVARIOLICA EN LOS ESTADOS UNIDOS, CLASIFICADAS POR DIAGNOSTICOS Y ANTECEDENTES DE VACUNACION (1968)^a

Edad (años)	N.º de vacunaciones	Número de casos (defunciones entre paréntesis)		
		Encefalitis postvacunal	Vaccinia necrosum	Eczema vaccinatum
Primovacunas				
< 1	614.000	4 (3)	0	5
1-4	2.733.000	6	1	31
5-9	1.533.000	5 (1)	1 (1)	11
10-14	295.000	0	0	1
15-19	111.000	0	1 (1)	2
20 +	288.000	1	2	7
Total (todas las edades)	5.594.000	16 (4)	5 (2)	58 ^b
Revacunaciones				
< 1	0	0	0	0
1-4	478.000	0	0	1
5-9	1.643.000	0	1 (1)	4
10-14	1.440.000	0	0	1
15-19	1.217.000	0	1	2
20 +	3.796.000	0	1 (1)	0
Total (todas las edades)	8.574.000	0	6 (2)	8
Contactos				
< 1		0	0	4
1-4		0	0	38 (1)
5-9		0	0	8
10-14		0	0	0
15-19		0	0	1
20 +		0	0	9
Total (todas las edades)		0	0	60 (1)
TOTAL GENERAL	14.168.000	16 (4)	11 (4)	126 (1) ^b

^a Según Lane, J. M., Ruben, F. L., Neff, J. M. y Millar, J. D. (1969) *New Engl. J. Med.*, 231, 201.

^b Con inclusión de 1 caso de edad desconocida.

Por otro lado, parece ser que en los países en los que se ha practicado la vacunación en los primeros meses de vida, conociendo que la madre había sido previamente vacunada, disminuye el porcentaje de complicaciones en forma estadísticamente significativa, no afectando los títulos de anticuerpos que se obtienen.¹⁴

El hecho de una frecuencia alta de complicaciones postvacunales comparándola con la incidencia de la enfermedad en los países no endémicos, los retrasos inadecuados en la vacunación, la duda de la efectividad de la vacunación después de un contacto prolongado con un paciente de viruela o en período de incubación, y la existencia de cierto número de personas para las que está contraindicada la vacunación, han hecho necesario que, ya en la década de los años cincuenta, comenzara el desarrollo de nuevos métodos para la prevención de la viruela, complementarios a la clásica vacunación Jenneriana.¹⁵

Con este planteamiento, MARENKOVA (1962) demuestra la alta actividad específica que posee la gammaglobulina antivariólica de sueros de animales hiperinmunizados cuando se utiliza en animales de laboratorio, coincidiendo con los resultados que se obtienen al pasar a la experimentación clínica. Estudia una muestra de 42 contactos con pacientes variolosos (diagnóstico clínico confirmado por aislamiento directo del virus). Ninguno de los 13 a los que les administraron gammaglobulina antivariólica (i.m. en dosis única 9 ml adulto, 6 ml niño), desarrolló la

enfermedad. De los otros 29 contactos, 13 desarrollaron la viruela. Aunque él mismo considera que se trata de una muestra muy pequeña, apunta ya el interés que puede tener la actividad profiláctica de la gammaglobulina hiperinmune antivariólica.

Por su parte NANNING (1962)¹⁶ en una población de 106.674 reclutas (exclusivamente hombres de 19-25 años), habiendo excluido de ellos los que presentarían mayor riesgo esperado de encefalitis postvacunal, los divide en dos grupos al azar.

Al primer grupo (53.630) les inyecta gammaglobulina antivariólica humana a la vez que son vacunados.

Al segundo grupo (53.044) les inyecta un placebo a la vez que se les practica la vacunación.

La reducción de la frecuencia de encefalitis postvacunal es de un 29 % utilizando una dosis de 2 ml de una solución al 16 % de gammaglobulina.

A partir de entonces, mayo de 1959, la administración de gammaglobulina antivariólica unida a la primovacuna, fue adoptada como práctica rutinaria por el ejército holandés, y hasta mayo de 1961 en que habían sido primovacunados 30.000 reclutas, sólo una persona presentó encefalitis postvacunal.

Según la OMS, su utilización reduce la frecuencia de las complicaciones, disminuye el riesgo de infección de los contactos, confiere inmunidad pasiva en aquellos casos de contraindicación de vacunación cuando se encuentran en situación de riesgo de contagio.¹⁷

JOPPICH¹⁸ utilizando la gammaglo-

bulina combinada a la vacunación reduce la frecuencia de viremia vacunal:

- Vacunación aislada: frecuencia de viremia vacunal 39,9 %.
- Vacunación + gammaglobulina: 1,6 % (2:128).

Dato importante, ya que, sin viremia no hay postencefalitis ni eczema vaccinatorum ligado a diseminación hematogena de virus.

Siempre que se utiliza una inmunización pasiva simultánea, queda la duda de si el efecto inmunizante de la vacuna va a persistir. JOPPICH comprueba que a los dos o tres meses de la primovacunación, eliminadas las inmunoglobulinas administradas, el título de neutralización era relativamente poco elevado. Revacunando una vez transcurrido un período de tiempo entre uno y dos años, se produce un efecto rebote claro, quizá más importante que cuando se procede a la vacunación sin protección pasiva. La debilitación inevitable de la primovacunación quedaría compensada con el efecto de rebote de una revacunación.

Las posibilidades terapéuticas de esta gammaglobulina específica viene siendo citada desde hace varios años.

MARENNIKOVA (1962)¹⁹ la utiliza para tratar dos pacientes variolosos en el período prodrómico. El curso de la enfermedad fue leve, caracterizándose clínicamente como viruela sin exantema uno de ellos y forma varioloide el

otro. La administra a otros dos pacientes en el período de estado de la enfermedad, favoreciéndolo considerablemente, dando lugar a una mejoría evidente del estado general y efecto favorable sobre las lesiones cutáneas.

JOPPICH (1967) trata con éxito un caso de complicación cerebral.²⁰

CANDIANI (1971)²¹ habla de dos casos de complicaciones postvacunales tratados, con éxito, con inmunoglobulina humana antivariólica.

Ante estos hechos expuestos decidimos utilizar por primera vez en nuestro Departamento la administración simultánea de vacuna antivariólica y gammaglobulina humana antivariólica * en la primovacunación.

Se vacunó durante el período septiembre - diciembre de 1972 una muestra de 86 niños.

La selección de la muestra se hizo únicamente con un criterio de edad, escogiendo los niños comprendidos entre 3 y 5 años, por tratarse del grupo que estadísticamente presenta mayor riesgo de complicaciones postvacunales. (Siempre excluyendo las situaciones de contraindicación ya apuntadas.)

Se utilizó la vacuna antivariólica purificada y liofilizada obtenida de la piel de animales (ternera u oveja) inyectados con el virus de la vacuna (cepa Elstres), fabricada según los métodos elaborados por DOSTAL y cols., perfeccionados posteriormente. La técnica practicada fue por escarificación en la región del M. Deltoides.

* Agradecemos a LABORATORIOS HUBBER, S. A., las muestras facilitadas de su especialidad GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIVARIOLICA para la realización de este estudio.

Dentro de las siguientes 24 horas, se inyectó a todo el grupo escogido, gammaglobulina antivariólica humana por vía intramuscular, administrando 32 mg/kg de peso en dosis única, escogiendo siempre una zona lejana a la localización de la vacuna antivariólica (región deltoidea contraria o región glútea externa).

Se pudo controlar a 73 de los casos escogidos (el resto no acudió a la cita

para control), comprobándose la aparición de una reacción pustulosa local entre los días 10-14 de la vacunación, sin haber presentado, hasta la fecha actual, ninguna complicación clínica postvacunal.

Coincidimos con los que, habiéndose preocupado anteriormente de esta técnica la propugnan, sin que por la cortedad de la muestra (86 casos) se le conceda mayor valor estadístico.

BIBLIOGRAFIA

1. LANE, J. M. and coll.: *Routin childhood vaccination against smallpox reconsidered*. New Engl. J. Med. 281, 1220-1224, 1969.
2. KRUGMAN, S. and coll.: *Smallpox vaccination*. New Engl. J. Med. 281, 1241-1242, 1969.
3. O. M. S.: *Crónica* 26, 439-447, 1972.
4. O. M. S.: *Serv. Inf. Técni.* 493, 44-49, 1972.
5. STICKL, H.: *Las enfermedades no encefalíticas tras la vacunación antivariólica. Una contribución a la valoración, epidemiología y profilaxis de los trastornos postvacunales de la salud*. Actual. Pediat. 5, 407.
6. MATILLA, V.: *Complicaciones de la vacunación contra la viruela*. Arch. Fac. Med. Madrid, 1, 75, 1968.
7. LANE, J. M., RUBEN, F. L. and coll.: *Complications of smallpox vaccination*. New Engl. J. Med. 281, 201, 1969.
8. NANNING, W.: *Prophylactic effect of antivaccinia gamma-globulin against postvaccinal encephalitis*. Bull. Wld. Hlth. Org. 27, 317, 1962.
9. GRAVELEAU, D., VELIN, J., et GUIMBAUD, P.: *Accidents neurologiques de la vaccination antivarioloque chez l'enfant*. La Revue du Practicien, 30, 4873-4888.
10. BASTIN, R., e FRUTIER, J.: *A vacinação antivariólica*. Jornal do Médico, 64, 404-406, 1967.
11. MANDE, R.: *Les vaccinations (Enseignement post-universitaire televisé)*. Rev. du Practicien, 6, 836, 1968.
12. O. M. S.: *Ser. Inf. Técni.*, 493, 47, 1972.
13. LANE and coll.: *Complications of smallpox vaccination*. New Engl. J. Med., 281, 201, 1969.

14. ESPMARK, J. A., and RABO, E.: *The formation of neutralizing antibody following smallpox vaccination in young infants with maternal immunity.* Acta Paediat. Scand., 54, 341-347, 1965.
15. MARENNIKOVA, S. S.: *The use of hyperimmune antivaccinia gammaglobulin for the prevention and treatment of smallpox.* Bull. Wld. Hlth. Org., 27, 325-330, 1962.
16. NANNING, W.: *Prophylactic effect of antivaccinia gamma-globulin against post-vaccinal encephalitis.* Bull. Wld. Hlth. Org., 27, 317-324, 1962.
17. O. M. S.: Ser. Rapp. techn., 283, 14 y 24, 1964.
18. JOPPICH, G.: *Problemas de la vacunación antivariólica.* Actual Pediat. 4, 349, 1967.
19. MARENNIKOVA: *op. cit.*, 1962.
20. JOPPICH, G.: *op. cit.*, 1967.
21. CANDIANI, A. C.: *Osservazioni su due casi di complicazioni da vaccinazione antivaiolosa trattati con immunoglobuline umane antivacciniche.* Minerva Pediat. 27, 1153, 1971.

HUBERMICINA



POTENCIAL ANTIBIOTICO E INMUNITARIO

cuando el estafilococo es el
germen responsable

Fosfocina®

FOSFOMICINA

eficaz y absolutamente atóxico

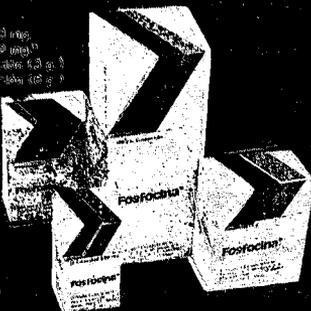
es el nuevo antibiótico bactericida de elección

INDICADO EN:

- Procesos estafilocócicos de tejidos blandos, tales como flemones, abscosos, furunculosis, antrax, celulitis, piodermitis, onfalitis, mastitis, linfangitis, adenitis, flebitis y tromboflebitis infectadas, paroniquia, acné, impétigo, etc.
- Osteomielitis. En este tipo de procesos de tejidos duros de la más diversa localización, se han obtenido óxitos en el 90 % de los casos tratados, por la posibilidad de conseguir a dosis terapéuticas, elevadas concentraciones, tanto séricas como en el pus, tejido óseo y secuestratos óseos y fibrosos que conserven cierto grado de vascularización, donde no llegan otros antibióticos menos difusibles.
- Procesos estafilocócicos graves, como sepsis, neumonías y meningitis estafilocócicas, en los que FOSFOCINA puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa (esta última directamente o en goteo) a dosis altas, ya que el antibiótico es absolutamente atóxico.
- Campañas de esterilización de portadores, en hospitales, industrias de la alimentación, etc.

E.C.T.A.-3

Presentación en 10 sobres de 100 mg.
Presentación en 10 sobres de 200 mg.
Presentación en 10 sobres de 500 mg.
Presentación en 10 sobres de 1.000 mg.
Presentación en 10 sobres de 2.000 mg.
Presentación en 10 sobres de 3.000 mg.
Presentación en 10 sobres de 4.000 mg.
Presentación en 10 sobres de 5.000 mg.



PRESENTACIONES

ESQUEMA POSOLOGICO GENERAL

Fosfocina FOSFOMICINA	VIA ORAL (casos leves)	VIA INTRAMUSCULAR (casos moderados)	VIA INTRAVENOSA (casos graves) hipertonicos directos o goteo
PREMATUROS Y LACTANTES	1-2 cucharadas de 5 c.c. cada 8 horas (100-200 mg/kg/día)	1-2 cc. - 125-250 mg. cada 8 horas (100-200 mg/kg/día)	250-500 mg. cada 8 horas (200-400 mg/kg/día)
NIÑOS	2-3 cucharadas de 5 c.c. cada 8 horas	2-4 cc. - 500 mg. - 1 g. cada 8 horas	1-2 gramos cada 8 horas
ADULTOS	1 cucharada cada 8 horas o 2 cucharadas cada 8 horas	4-8 cc. - 1-2 g. cada 8 horas	2 g. cada 8 horas o 4 g. cada 8 horas

FOSFOCINA es un antibiótico eficaz, bactericida y atóxico, aun a las dosis terapéuticas más elevadas, no siendo afectado por la penicilinas.
También es activo sobre bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, etc.).



COMPAÑÍA ESPAÑOLA DE LA PENICILINA Y ANTIBIOTICOS S.A.

Méndez Alvaro, 57. MADRID 7