

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXASOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO GINECOLOGICO

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Materno-Infantil San Bartolomé
Lima - Perú

Dr. ABRAHAM LUDMIR GRIMBERG (*)

Dr. CARLOS ROMAN LOAYZA (**)

Dr. JOSE MARIA GUEVARA (***)

El presente trabajo fue realizado en 61 pacientes con infección del tracto ginecológico, de los cuales 51 recibieron la asociación Trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 320 mg. y 1.6 gr. respectivamente y 10 pacientes como grupo comparativo recibieron Ampicilina 2 gr./día. Además 10 pacientes púerperas sin morbilidad recibieron la asociación quimioterápica arriba mencionada a las mismas dosis, que sirve como grupo control. La duración del tratamiento fue de 7 días; se practicaron estudios hematológicos y bacteriológicos antes y después del tratamiento, discutiéndose los resultados.

En el grupo mórbido que recibió trimetoprim-sulfametoxazol se observa una curación clínica en 42 casos (82.3%), de los cuales en 38 casos se evidenció persistencia de cultivos positivos y en 9 casos (17.7%) con evolución clínica desfavorable. En el grupo que recibió Ampicilina observamos 8 casos (80%) con curación clínica de los cuales en 6 casos persistió el cultivo positivo y en 2 casos (20%) con evolución clínica desfavorable.

En el grupo de pacientes no mórbidas se encontró 9 cultivos positivos y 1 negativo.

INTRODUCCION

Darrel, Garrot y Waterworth efectuaron en 1968 detallados estudios in-vitro sobre el espectro antibacteriano del trimetoprim, utilizándolo solo o combinado con el sulfametoxazol. El trimetoprim probó ser bacteriostático cuando fue utilizado solo, pero con el sinergismo de las sulfonamidas, observaron que la combinación tenía efecto bactericida. Es-

te efecto sinérgico en especial sobre los bacilos gram negativos, amplió el horizonte de su empleo brindando una nueva arma contra las infecciones que cada día se hacen más difíciles de manejar por el uso indiscriminado de los antibióticos.

La asociación del Trimetoprim (2,4 diamino-5-(3, 4, 5 trimethoxybenzyl) pyridine) y sulfametoxazol con 80 y 400 mg. respectivamente por tableta (*) presentan una actividad sinérgica, debido al

(*) Jefe del Departamento.

(**) Médico Residente.

(***) Médico Laboratorista.

(*) Septin Burroughs Welcome.

parecer, al bloqueo de la síntesis del ácido fólico, por lo que la síntesis del ácido desoxiribonucleico es a su vez inhibida (8), (10). Las sulfonamidas impiden la incorporación del ácido para-aminobenzoico en la vía metabólica del folato bacteriano, mientras que el trimethoprim bloquea la dihidrofolato reductasa, enzima que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato.

En el hombre las sulfonamidas y el trimethoprim son de baja toxicidad, ya que el ácido para-aminobenzoico no interviene en el metabolismo humano del folato y la afinidad del trimethoprim por la dihidrofolato reductasa es casi insignificante. De este modo la combinación tiene una selectividad inhibitoria sobre el metabolismo bacteriano y es adecuada para la terapéutica antibacteriana (19), (1), (21).

Motiva la presente comunicación, al presentar los resultados con el uso de esta combinación quimioterápica de bajo costo y fácil manejo en procesos infecciosos específicamente del tracto ginecológico, investigación que lleváramos a cabo en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno-Infantil de San Bartolomé.

MATERIAL Y METODOS

La investigación fue llevada a cabo en los Servicios de Ginecología y Obstetricia y el laboratorio del Hospital Materno Infantil de San Bartolomé, Lima; entre los meses de junio de 1971 hasta setiembre de 1972.

Material humano:

- a) 51 puérperas o pacientes con intervención quirúrgica vaginal que desarrollaron clínicamente infección del

tracto ginecológico y agrupadas para tratamiento con la asociación Trimetoprim-sulfametoxazol. A este grupo lo denominamos grupo 1.

- b) Un grupo de 10 pacientes tratadas con Ampicilina al cual denominamos grupo 2.
- c) Un tercer grupo de 10 puérperas sin morbilidad que servirá como grupo control: lo llamaremos grupo 3.

Metodología del estudio:

1.— Los criterios para diagnosticar morbilidad fueron los convencionales: presencia de temperatura (38° C) por 2 días consecutivos, además de secreción vaginal purulenta y/o fétida, y en las puérperas la presencia de subinvolución uterina más loquios anormales; descartándose infecciones de cualquier otro origen que no fuera del tracto reproductor.

2.— Antes de iniciar el tratamiento específico se tomaron muestras para los siguientes análisis:

- a) Hemograma, Hemoglobina, Hematocrito y Velocidad de eritrosedimentación.
- b) Examen completo de orina.
- c) Cultivo de secreción vaginal o cervical.
- d) En algunos casos, en los que se consideró necesario fueron tomadas muestras para urocultivo, así mismo como aglutinaciones para el descarte de salmonelosis o brucelosis.

3.— El tratamiento específico fue iniciado sin esperar los resultados de estas investigaciones. Las pacientes fueron examinadas diariamente para tomar nota del progreso mórbido, además de de-

tecar efectos secundarios o reacciones tóxicas de la terapia específica. La duración del tratamiento fue de 7 días en todos los casos, salvo en aquellos que no evolucionaron en forma clínica favorablemente y fue necesario cambiar de tratamiento.

4.— Al término de la terapia se repitieron los controles hematológicos rutinarios y bacteriológicos para ser comparados con los resultados iniciales.

La permanencia hospitalaria en los 2 primeros grupos duró hasta terminar el tratamiento, mientras que en el grupo 3 el control fue ambulatorio.

5.— Dosis empleada:

— En los grupos 1 y 3, durante todo el estudio se administraron 2 tabletas de Trimethoprim-sulfametoxazol 2 veces al día, sabiendo que cada tableta contiene 80 mg. de Trimethoprim y 400 mg. de Sulfametoxazol, lo que hacen una dosis total diaria de 320 mg. y 1,600 mg. respectivamente.

— En el grupo 2, la dosis usualmente empleada fue de 500 mg. de Ampicilina cada 6 horas hasta la remisión del cuadro clínico, disminuyendo la dosis posteriormente a 250 mg. cada 6 horas hasta completar el tratamiento de 7 días.

6.— La evolución clínica se consideró como favorable al observar caída de la temperatura, pérdida de la fetidez de la secreción vaginal o loquios y buena involución uterina en las púerperas.

Cuando clínicamente y con 3 días consecutivos de tratamiento no hubo evolu-

ción favorable se cambió de fármaco, tomándose nuevos controles hematológicos; el antibiótico o quimioterápico seleccionado en estos casos dependió de los resultados obtenidos en cultivo y antibiograma primeramente tomados en la secreción vaginal.

Método del laboratorio:

Las muestras de secreción endometrial fueron tomadas con hisopo directamente del cuello uterino con la ayuda del espéculo y enviadas inmediatamente al laboratorio Microbiológico para su estudio o procesamiento.

En el laboratorio se hizo una suspensión, a partir del hisopo en 2 ml. de solución salina estéril, con la cual se hizo examen microscópico directo, coloración de gram y siembra en los siguientes medios de cultivo:

Agar Trypticase, Soya-sangre, caldo Trypticase Soya, Thioglicolato fluido, agar Mac Conkey, medio hipertónico de Chapman, agar azida-sangre y agar Saboureaud dextrosa.

El diagnóstico microbiológico se hizo según el caso, por estudio de fermentación de carbohidratos, por serología, por observación de hemólisis en los medios con sangre y por la prueba de coagulasa.

El microorganismo patógeno aislado fue sometido al test de la susceptibilidad a los antibióticos siguiendo el método de Bauer y colaboradores en el cual se empleó entre otros, discos con la asociación Trimethoprim-sulfametoxazol (Septrin).

RESULTADOS Y DISCUSION

TABLA Nº 1
EDAD DE LAS PACIENTES

Edad	Nº casos		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
— 15 o 25 años	41	5	3
— 26 o 35 años	12	4	4
— 36 o más	8	1	3
Edad promedio	25.8	25.6	29.8

Como se aprecia en la Tabla Nº 1, la edad que predominó en los grupos que hicieron morbilidad estuvo entre los 15 y 25 años con un promedio de 25.8 y 25.6 años para los grupos 1 y 2 respectivamente; mientras que en el grupo 3 ó grupo control, la edad promedio fue de 29.8 años. Entre los 3 grupos la paciente más joven tuvo 15 años de edad y la paciente de mayor edad tuvo 44 años.

Nuestra investigación ha sido efectuada en pacientes en plena edad reproductiva y específicamente en mujeres a diferencia del trabajo de Gruneberg (13) que utiliza el fármaco sólo en infecciones urinarias y la edad promedio de los pa-

cientes fue de 65.8 años; Banzas (3) que utiliza en una población de niños y Czonka (8) en pacientes de sexo masculino con gonorrea.

TABLA Nº 2
GRAVIDEZ

Gravidez	Nº casos		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Grávida 1	21	6	3
" 2	8	—	—
" 3	7	—	1
" 4	3	2	5
" 5	2	—	—
" 6 o más	10	2	1

En cuanto a la gravidez de las pacientes, en los 2 primeros grupos, la mayoría fueron primigestas; en el grupo control el predominio fue de multíparas, ello es natural desde que la mayor frecuencia mórbida se presentó en pacientes jóvenes y particularmente en las sometidas a una Cesárea primaria. Aquí tenemos que hacer referencia al trabajo de Williams (26) que usó la asociación Trimethoprim-sulfametoxazol en gestantes con infección urinaria.

TABLA Nº 3
DIAGNOSTICO DE MORBILIDAD

Diagnóstico	Grupo 1		Grupo 2	
	Nº casos	%	Nº casos	%
Endometritis aguda:				
— Post-cesárea	25	49.8	9	90
— Post-parto eutócico	17	33.3	—	—
" " con aplicación de fórceps	2	3.9	—	—
" " " " " " Vocum Extractor	2	3.9	1	10
Infección vaginal post-operatoria:				
— Post-histerectomía vaginal y colporrafía	3	5.2		
— Post-uretroplastia y colpoperineorrafía	2	3.9		

TABLA N° 4
MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS EN EL CULTIVO ANTES DEL TRATAMIENTO

	N° casos		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
— Streptococo hemolítico	6	2	—
— Estafilococo coagulasa positivo	6	—	—
— Pseudomona aeruginosa	3	—	—
— Escherichia coli	2	1	3
— Estafilococo coagulasa negativo	2	—	4
— Streptococo microaerofilo	1	—	—
CULTIVOS MIXTOS			
— E. coli + Streptococo hemolítico	8	1	—
— E. coli + Estafilococo coagulasa negativo	4	1	2
— Estafilococo coag. negativo + Estrep. microaerofilo	3	—	—
— Enterococo + Klebsiella	1	—	—
— Estafilococo coag. positivo + Alkaligenes faecalis	1	—	—
— E. coli + Neisseria gonorrhoeae	1	—	—
— E. coli + Proteus vulgaris	1	—	—
— Streptococo hemolítico + Estafilococo coag. neg.	1	1	—
— Pseudomona aeruginosa + Streptococo hemolítico	1	—	—
— Klebsiella + Estafilococo coagulasa negativo	1	1	—
— Proteus + Enterococo	1	—	—
— Proteus + Streptococo hemolítico	1	—	—
— E. coli + Estafilococo coagulasa positivo	1	—	—
— Proteus + Estafilococo coagulasa negativo	1	—	—
— Estafilococo coagulasa posit. + Estrep. hemolítico	1	—	—
— E. coli + Klebsiella	1	—	—
— E. coli + Pseudomona	1	1	—
— Klebsiella + Streptococo hemolítico	—	1	—
— E. coli + Klebsiella + Streptococo hemolítico	—	1	—
— Estafilococo coagulasa posit. + E. coli + Estrep. hemolítico	1	—	—
NEGATIVOS	1	—	1

Se observa en la Tabla N° 3 que los diagnósticos de morbilidad en el primer grupo casi un 50% presentaron endometritis aguda post-cesárea; mientras que en el grupo 2 cerca del 100% tuvieron el diagnóstico de endometritis post-cesárea. En la revisión bibliográfica no hemos encontrado trabajos similares para fines comparativos.

Comparando los hallazgos de la Tabla N° 5 con los cultivos previos al tratamiento, en el grupo 1 se negativizaron en 5 casos (9.8%) mientras que en el grupo 2 se negativizó el cultivo en 1

caso (10%); aunque en este último grupo son pocos casos se intenta hacer una comparación; en el grupo 3 se encontraron 5 cultivos positivos (50%) y ninguna evidencia de morbilidad.

De los cultivos practicados en el grupo 1, se apreció que en 20 casos se aisló un solo germen; en 29 casos fueron aislados 2 gérmenes, en un caso se aislaron hasta 3 gérmenes y un cultivo fue negativo. En el grupo 2 los hallazgos fueron los siguientes: en 3 casos se aisló un solo germen y 5 cultivos reportaron 2 gérmenes y 1 caso con 3 gérmenes. Lo

TABLA N° 5

GERMENES OBSERVADOS EN EL CULTIVO DESPUES DEL TRATAMIENTO

	N° casos		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
— Estafilococo coagulasa negativo	10	2	1
— Estreptococo hemolítico	10	1	—
— Estafilococo coagulasa positivo	6	—	—
— Estreptococo microaerófilo	6	—	—
— Escherichia coli	1	1	—
— Pseudomona aeruginosa	1	—	—
— Klebsiella	—	1	—
— Alkaligenes faecalis	—	—	2
— Proteus mirabilis	—	—	1
CULTIVOS MIXTOS			
— Estreptococo hemolítico + Estafilococo coagulasa negativo	2	1	—
— Estreptococo hemolítico + E. coli	2	1	—
— Pseudomona aeruginosa	2	1	—
— Estreptococo hemolítico	2	—	—
— Pseudomona aeruginosa + Estreptococo microaerófilo	1	—	—
— Estreptococo hemolítico + Proteus	1	—	—
— E. coli + Enterococo	1	—	—
— Enterococo + Enterobacter	1	—	—
— E. coli + Klebsiella	1	—	—
— Estafilococo coagulasa negativo + Alkaligenes faecalis	—	—	1
— NEGATIVOS	6	2	5

que nos demuestra la predominancia de los cultivos mixtos en los grupos de pacientes mórbidas. Lo que llama la atención es que en el grupo 3 los cultivos positivos se observaron en un 90%.

Analizando en forma individual los cultivos obtenidos como se observa en la Tabla N° 6 observamos que en el grupo 1 predominaron el E. coli; Estreptococo hemolítico y el Estafilococo coagulasa negativo, en proporciones similares a las encontradas en el grupo 2. Mientras que en los cultivos positivos del grupo 3 la E. coli y el Estafilococo coagulasa negativo suman el 100% de los gérmenes encontrados; mientras que Roger (25) en infección urinaria encuentra un predominio de gérmenes gram negativos, particularmente E. coli y Proteus

mirabilis; Gruneberg (13) también en infecciones urinarias observa predominio de E. coli y en segundo lugar Klebsiella; Mallet (19) aprecia en infecciones del tracto respiratorio un predominio de Estafilococo aureus, Neumococo y Estreptococo piógeno.

La Tabla N° 7 señala las observaciones en los discos de sensibilidad en el total de 55 casos con cultivo positivos en los grupos 1 y 2. Como se puede apreciar los gérmenes individualizados fueron más sensibles en el cultivo inicial a la asociación sulfametoxazol-trimethoprim que a la Ampicilina.

Si comparamos las tablas N° 6 y N° 8, analizando los gérmenes encontrados antes y después del tratamiento en for-

TABLA Nº 6
 PREDOMINANCIAS INDIVIDUALES DE MICROORGANISMOS

Gémenes	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
— Streptococo hemolítico	19	23.4	6	33.3	—	—
— Escherichia coli	20	24.6	5	27.7	5	45.4
— Estafilococo coagulasa positivo	10	8.1	—	—	—	—
— Estafilococo coagulasa negativo	12	14.8	3	16.6	6	54.6
— Pseudomona	5	4.6	1	5.5	—	—
— Klebsiella	3	3.7	3	16.6	—	—
Otros	12	14.8	—	—	—	—
TOTAL	81	100	18	100	11	100

TABLA Nº 7
 SENSIBILIDAD DEL GERME EN CULTIVOS

Grado de sensibilidad	Septrin		Ampicilina	
	Nº casos	%	Nº casos	%
— Sensible	35	63.6	23	41.8
— Poco sensible	1	1.8	3	5.8
— Resistente	19	34.6	29	52.4

TABLA Nº 8
 PREDOMINANCIAS INDIVIDUALES DE MICROORGANISMOS DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
— Streptococo hemolítico	17	28.8	3	27.2	—	—
— Estafilococo coagulasa negativo	12	20.3	3	27.2	3	50
— Estafilococo coagulasa positivo	6	10.2	—	—	—	—
— Streptococo microaerófilo	5	8.4	—	—	—	—
— Escherichia coli	5	8.4	2	18.1	—	—
— Pseudomona aeruginosa	5	8.4	1	9.2	—	—
— Klebsiella	2	3.4	2	18.1	—	—
— Alkaligenes faecalis	—	—	—	—	3	50
Otros	7	11.8	—	—	—	—
TOTAL	59	100	11	100	6	100

ma individual, observamos que de los 81 gérmenes encontrados inicialmente, posteriormente se reportan 59 en el grupo 1, esta disminución se nota que es predominantemente por reducción del *E. coli* en primer lugar y *Estafilococo coagulasa* positivo en segundo término; mientras que los otros gérmenes se redujeron muy levemente o permanecieron en igual cantidad, tal como *Klebsiella*, *Pseudomona* o *Estafilococo coagulasa* negativo. Mientras que en grupo 2 la disminución de los gérmenes fue casi proporcional.

En el grupo 3 se nota que *E. coli* desaparece completamente, mientras que el *Estafilococo coagulasa* positivo persiste en menor cantidad.

En la Tabla N° 9 observamos que en el grupo 1 la temperatura cae en el 84.2% de las pacientes, mientras que en 8 de ellas (15.8%) fue necesario cambiar de

tratamiento al persistir la fiebre por 3 días consecutivos y con tratamiento; el mayor porcentaje de defervescencia se observó entre el 3er. y 4to. día de iniciado el tratamiento. En el grupo 2, la temperatura no remitió en 2 pacientes (20%).

Entre los otros parámetros analizados, como son el hemograma y la Velocidad de sedimentación, poco aportaron para denotar la evolución del cuadro mórbido, ya que como se sabe y constata en el grupo 3, normalmente después del parto se encuentra leucocitosis y aceleración de la velocidad de sedimentación. Entre los valores hallados después del tratamiento casi la totalidad de los casos el hemograma mostró disminución ostensible de los leucocitos, mientras que la velocidad de sedimentación también disminuyó pero en cifras menores, este fenómeno se notó en los 3 grupos.

TABLA N° 9

RESPUESTA DE LA FIEBRE AL TRATAMIENTO

Número de días que tarda la temperatura en volver a la normalidad (defervescencia)	Número de pacientes			
	Grupo 1		Grupo 2	
	Nº	%	Nº	%
1 - 2	12	23.5	2	20
3 - 4	18	35.2	3	30
5 - 6	13	25.5	3	30
No cayó	0	15.8	2	20

TABLA N° 10

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Evolución del caso	Grupo 1		Grupo 2	
	Nº casos	%	Nº casos	%
Curación clínica y bacteriológica	4	7.8	2	20
Mejoría clínica pero persistencia de germen	17	33.3	2	20
Mejoría clínica con cambio del germen	21	41.2	4	40
Mala evolución clínica y bacteriológica	9	17.7	2	20

Como se puede observar en el Cuadro Nº 10; en el grupo 1 observamos 42 casos (82.3%) con mejoría clínica, de los cuales sólo en 4 casos (7.8%) se evidenció curación clínica y bacteriológica y en 38 casos (74.5%) persistió el cultivo positivo con presencia del mismo germen u otro al culminar el tratamiento y la paciente es dada de alta. En 9 casos (17.7%) la evolución clínica fue desfavorable, siendo necesario cambiar el tratamiento quimioterápico al antibiótico más adecuado según la sensibilidad del germen al cultivo inicial; hay que hacer notar que en estos últimos casos en que falló la asociación Trimethoprim-sulfametoxazol la infección fue considerada severa a pesar de que el germen fue sensible inicialmente. Pensamos que la falla del quimioterápico podría deberse a la dosis inadecuada para este tipo de infecciones y que la mayor re-

sistencia fue mostrada por los gérmenes gram positivos.

En el grupo 2 se observa 2 casos (20%) de curaciones clínicas y bacteriológicas ó casos con curación sólo clínica y 2 casos (20%) de evolución clínica desfavorable.

En nuestros casos estudiados no se evidenciaron reacciones secundarias a la asociación Trimethoprim-sulfametoxazol que coinciden con los hallazgos de Bardouil (5), Grunemberg (13), Hughens (15) y Keuth (17) que reportan escasas y triviales manifestaciones eritematosa y prurigo en aquellos pacientes alérgicos a las sulfas y a veces leves náuseas y vómitos pasajeros.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a Burroughs Wellcome por el suministro del Septrin y otros materiales que se usaron en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aguirre, A., Urban, A., Sicilia, J. y Torres, J.: Estudios con la combinación terapéutica Sulfametoxazol-Trimethoprim. Revista Clin. Española, 117: 489, 15 Jun, 1970.
- 2) Allison, M. E., Kennedy, A., McGeachie, J. y McDonald, G. A.: Investigación del tratamiento de infecciones urinarias con la asociación trimethoprim-sulphametoxazol. Scot Med. J. 14: 355-360, 1969.
- 3) Banzas, T., Mouzet, M. y Clegg, P.: Ensayo clínico en Pediatría de la combinación de Trimethoprim-sulfametoxazol. Pren med argent. 57: 1202, 1970.
- 4) Banzas, T., Mouzet, M. y Clegg, P.: Neumopatías agudas tratadas con trimethoprim-sulfametoxazol. Nuestra experiencia. Artículo aún no publicado.
- 5) Bardouil, A., Milano, A. y Torres, E.: Ensayo clínico de un nuevo quimioterápico en Pediatría. Artículo aún no publicado.
- 6) Brodie, J., MacQueen, I. A. y Livingston, D.: Efecto del trimethoprim-sulfametoxazol sobre portadores de fiebre tifoidea y salmonella. Br Med J. 3: 318, 1970.
- 7) Carrol, B. R. y Nicole, C. S.: Trimethoprim-sulfametoxazol en el tratamiento de la uretritis no gonocócica y de la gonorrea. Brit J Vener. Dis. 40: 31, 1970.
- 8) Csonka, G. W. y Knight, G. J.: Ensayo terapéutico del "Trimethoprim" como un potenciador de las sulfamidas en la gonorrea. Brit J Vener Dis. 43: 161, 1969.
- 9) Choudhary, N. A., Shahnaz, N. y Khan, N.: Trimethoprim y Sulphametoxazol en bronquitis y bronquiectasias. The medicus. 39: 112-120, Dic. 1969.
- 10) Dorrell, J. H., Gorrod, L. P. y Waterworth, P. M.: Trimethoprim. Estudios clínicos y de laboratorio. J Clin Path. 21: 202, 1968.

- 11) Farid, Z., Hassan, A., Wahab, F., Sanborn, W., Kent, D. Yassa, A. y Hathout, S. E.: Trimethoprim-sulfametoxazol en fiebre entérica. *Brit Med J.* 3: 323, 1970.
- 12) Fowlw, A. y Zorab, P.: Endocarditis debida a *E. coli* tratada con éxito con trimethoprim-sulfametoxazol. *Brit Med J.* 32: 127, 1970.
- 13) Grünenberg, R. N. y Kolbe, R.: Trimethoprim en el tratamiento de las infecciones urinarios en el Hospital. *Brit Med J.* 1: 545, 1969.
- 14) Hanschke, H. J., Kneipe, R. y Schafer, H.: Una nueva combinación del trimethoprim en el tratamiento de las infecciones urológicas no específicas. *Fortschritte der Medizin.* 88: 445-447, 1970.
- 15) Hughens, D. T., Drew, C. D., Johnson, T. B. y Jarvis, J. D.: Trimethoprim y Sulphamethoxazole en el tratamiento de las infecciones pulmonares crónicas. *Chemotherapy*, 14: 151-157, 1969.
- 16) Kamat, S. A.: Evaluación de la eficacia terapéutica del trimethoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol en la fiebre entérica. *Brit Med J.* 3: 320, 1970.
- 17) Keuth, U., Sabbagh, M. y Thesen, E.: Terapéutica de las infecciones bacterianas en lactantes y niños mayores. *Munch Med Wschr.* 112: 802-806, 1969.
- 18) Mabadaje, A. F., Johnson, T. O. y Ogunbi, O.: Un ensayo clínico con "Septrin" en el tratamiento de las disenterías non-amoebica. Artículo aún no publicado.
- 19) Mallet, E. y Musselwhite, D.: El uso del "Septrin" en suspensión en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior.
- 20) Martínez, J., Puyo, M., Sastre, A., Pérez, A., Marin, F. y Lahoz, F.: Nueva asociación medicamentosa (Trimethoprim y sulfametoxazol) en el tratamiento de las infecciones broncopulmonares. *Rev. Clin. Española* 115: 189, Nov. 1969.
- 21) Midtvedt, T.: Trimethoprim: un nuevo agente químico terapéutico. *Norske Loegeforen.* 88: 2050, 1968.
- 22) Petty, L. G.: Trimethoprim-sulphamethoxazole un nuevo agente antibacteriano *Chemist and Druggist*, Oct. 1968.
- 23) Pourbaix, F. y Pourbaix-Calignon, A.: Ensayo clínico y bacteriológico de la nueva droga "Trimethoprim" en asociación con sulfametoxazol en varias infecciones del tracto urinario. Montignies el Tilleul, Bélgica.
- 24) Reeves, D. F., Faiers, M., Pursell, R. E. y Brumfitt, W.: Trimethoprim-sulfametoxazol: Estudio comparativo en infecciones urinarias en hospital *Brit Med J.* 1: 541-544, 1969.
- 25) Roger, J.: Ensayo clínico de sulfametoxazol más trimethoprim en urología *Acta urológica Bélgica.* 37: 399-406, 1969.
- 26) Williams, J. D., Brumfitt, W., Condie, A. P. y Reeves, D. S.: Tratamiento de infecciones urinarias en gestantes. *Post-grad Med. J. Supl.* 71-76, 1969.