

# UN NUEVO MECANISMO DE DEFENSA DEL APARATO URINARIO

PABLO GOMEZ MARTINEZ, M.D.\*  
MANUEL E. PATARROYO, M.D. \*\*

Son muchos los trabajos publicados que explican la resistencia natural del aparato urinario a la infección y las maneras como se defiende. Basta citar unos cuantos para demostrar que ninguno de ellos es plenamente satisfactorio: la naturaleza del epitelio, la evacuación completa del sistema excretor, el factor intrínseco vesical, el lavado hacia el exterior (wash out) de Hinman, los mucoproteídos, la resistencia del paciente, la virulencia del germen infectante, son mecanismos comúnmente citados como factores en contra del proceso infeccioso.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la infección no se produce si el *organismo es inmune* a los agentes microbianos, y que si se desarrolla, es porque este *mecanismo humoral* está disminuido o ausente o alterado, o porque otros, posiblemente existentes, no han sido capaces de vencer el ataque infeccioso al individuo.

Una vez establecida la infección, los mismos agentes bacterianos obran como antígenos capaces de producir anticuerpos, es decir, de desencadenar el proceso inmunológico que permitirá al paciente salir airoso de la lucha, o modificar la evolución clínica de la enfermedad.

Ya sea natural o adquirida, general o local, la *inmunidad* es la que en esencia y básicamente, juega un

papel de primera magnitud en la defensa del aparato urinario.

*Mecanismo inmunológico local.* Hasta hace poco tiempo, la inmunología se ocupaba principalmente de la respuesta serológica a la infección, tanto en el hombre como en los animales y trataba de producir su inmunidad administrando una gran variedad de antígenos cuya respuesta se mide por el título de los anticuerpos producidos en el suero, como prueba de la eficacia del proceso. Nadie puede negar que la vacunación ha sido uno de los grandes triunfos de la humanidad en su lucha contra las epidemias.

Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que, aunque puede existir una relación estrecha entre los anticuerpos del suero y la resistencia a la infección, este fenómeno no se sucede regularmente, por lo cual se ha pensado en la existencia de un mecanismo distinto, bastante eficaz, por cierto, que interviene en la defensa del organismo no ya de una manera general, sino localmente.

Besredka, en 1919, con sus estudios experimentales, sobre la infección oral por enterobacterias, y de la piel por *Bacillus Antrasis*, postuló que se podía esta-

\* Profesor Emérito de Urología de la Universidad Nacional. Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina.

\*\* Jefe del Laboratorio de Inmunología del Hospital San Juan de Dios.

blecer una *inmunidad local* independiente por la inmunidad general.

En 1947 Burrows, y Havens en 1948, investigaron los efectos de la vacuna del cólera en los cobayos y demostraron la correlación entre el anticuerpo fecal local (coproanticuerpo) y la protección contra la infección experimental, pero no encontraron una buena relación entre el título de anticuerpos del suero y la resistencia a la infección producida por la vía oral. Los animales vacunados por la vía parenteral eran resistentes a la inoculación intracerebral, pero no a la vía oral. Demostraron, además, que los títulos de coproanticuerpos y anticuerpos de la orina eran independientes de los títulos del suero.

Sugg y Neill, encontraron que la concentración de antitoxina diftérica en la saliva, era independiente de su concentración en el suero, tal como puede verse en la gráfica que proyectamos.

Años más tarde, Walsh y Cannon, y Fazekas (1951) demostraron que en la vacunación intranasal con virus de influenza, podrían no existir anticuerpos en el suero, y sin embargo, se producía suficiente inmunidad local (mucoanticuerpos) y se podían encontrar en el suero títulos 10 veces mayores, que si la inoculación se hacía por vía subcutánea.

De los estudios hechos por Pierce (1951) y Tomasi (1965) se puede concluir: "que en ciertas infecciones los anticuerpos circulantes tienen relativamente poca importancia, o pueden sólo estar relacionados indirectamente con la resistencia a la infección. El mecanismo de defensa principal, es la *inmunidad local* y los *mucoanticuerpos*, particularmente en aquellas infecciones localizadas en las superficies mucosas. La efectividad de la inmunización no siempre se mide por los anticuerpos humorales".

Experiencias todavía más recientes sobre la inmunidad local, demuestran la *existencia de un sistema secretor* que depende de la heterogeneidad de los anticuerpos y de las varias clases de inmunoglobulinas, cuya fracción más importante y dominante es la gamma A (descubierta por Herenans y col.) en las secreciones externas, y por los hallazgos de Tomasi, quien la encontró en las células plasmáticas localmente en las glándulas secretorias.

*Prueba de la existencia de un sistema de inmunoglobulinas secretorias.* Según Tomasi, las secreciones se pueden dividir en dos grupos: *Internas* y *Externas*, de acuerdo con su contenido en inmunoglobulinas. (Figs. No. 2 y No. 8).

Las secreciones externas bañan las superficies de las membranas mucosas que están en comunicación con el exterior, tales como el aparato gastro-intestinal y respiratorio. Las secreciones internas tienen un contenido de inmunoglobulina y una distribución cuantitativa similar a las que se encuentran en el suero

normal, con una relación de gamma G, gamma A, de 6:1; mientras que, la relación de las mismas en las secreciones externas es menor de la unidad, tal como se muestran en la figura proyectada.

La existencia de un sistema secretorio más o menos distinto del que produce los anticuerpos circulantes, se basa en las pruebas que aducen Tomasi y Bienstock, y que ellos resumen de la siguiente manera:

1. En ciertas secreciones externas tales como la saliva, la relación de albúmina-globulina difiere sustancialmente de la del suero, lo cual sugiere que las proteínas del plasma no están presentes como resultado de una transudación
2. En la mayoría de las secreciones externas estudiadas, la fracción gamma A, es la inmunoglobulina predominante (aproximadamente del 60 al 100% del total de inmunoglobulina presente), mientras que ésta es un componente menor en las inmunoglobulinas del suero (del 10 al 20%).
3. Hay pruebas de que en ciertas secreciones externas la IgA se produce localmente. Este hecho se ha comprobado no solamente por la técnica de anticuerpos fluorescentes sino por otras varias, y por la demostración de que las células plasmáticas productoras de IgA, predominan en áreas situadas inmediatamente por debajo de las mucosas del aparato respiratorio y del tubo digestivo.
4. La IgA de las secreciones externas, difiere química y antígenamente de la gamma A del suero.
5. La falta de correlación entre las concentraciones de gamma A del suero y de las secreciones en ciertas alteraciones patológicas, con las que se encuentran después del nacimiento o durante el desarrollo; y,
6. La disociación frecuente que se encuentra entre el nivel y clase de actividad de los anticuerpos en el suero y en las secreciones de individuos sanos, y las que se encuentran después de las infecciones o la inmunización.

Los hechos anteriores, y el hallazgo del IgA en la orina por Tomasi y Bienstock, nos indujeron pensar en la existencia de este mecanismo secretor de defensa local del aparato urinario y a comprobar su presencia en los distintos órganos que lo constituyen.

Y si existe, ¿en dónde se encuentra? ¿Cuál es el mecanismo íntimo de su acción? ¿Se encuentra aumentado o disminuido en la infección? ¿Es o no específico?

Estos interrogantes y otras tantas consideraciones sobre la posible manera de mejorarlo o reforzarlo, fueron igualmente móviles de este estudio.

*Sistema de inmunoglobulinas secretorias en el aparato urinario.* La inmunoglobulina secretoria gamma A, o IgA como la designaremos de ahora en adelante, es de un

peso molecular alto tanto en el hombre como en la mujer (Tomasi y Zigelbaum), (1963) tiene un coeficiente de sedimentación de 11S y es antigénicamente indistinguible de las moléculas gamma A de otras secreciones externas (Bienenstock y Tomasi, 1968). Se ha encontrado una relación de 3:1 entre IgG-IgA, pero debido a dificultades técnicas en la cuantificación de IgG, esta cifra representa el máximo, y la 11S gamma A y 7S gamma G, probablemente se encuentran en las mismas proporciones en la orina normal (de 1 a 2 miligramos en 24 horas). Las variaciones pequeñas en la permeabilidad glomerular, o en la reabsorción tubular, o en los mecanismos secretorios del riñón, o aún en las alteraciones del tracto urinario bajo, pueden producir considerables diferencias tanto en cantidad como en calidad de las proteínas que se encuentran en la orina vesical.

En la orina normal, no se encuentra gamma M, aunque se puede detectar gamma D, según el grado de concentración. Rutinariamente se encuentran fragmentos de inmunoglobulinas tales como cadenas L, Fc, F'c, y otros pequeños, con un peso molecular alrededor de 12.500, que tienen actividad biológica contra una variedad de antígenos inmunizantes. (Merler 1966; Hanson y Tan, 1965).

*Propiedades inmunológicas.* Si se usa un antisuero contra IgA sérica o gamma A aislada de las proteínas del mieloma, no se encuentran diferencias inmunológicas entre la IgA secretoria y del suero. Por consiguiente, desde este punto de vista no hay prueba de que las cadenas alfa del IgA secretoria difieran de aquellas del suero. No obstante, si se usan ciertos antisueros hechos contra la gamma A aislada de la saliva, el calostro, o los líquidos nasales, se puede encontrar una especificidad inmunológica para la gamma A secretoria.

Este fenómeno se demuestra en el análisis Ouchterlónico que se ilustra en la Fig. No. 4, por los espolones que se forman de la gamma A secretoria sobre el suero gamma A, lo cual indica la presencia en la 11S gamma A de un determinante antigénico que no se encuentra en el suero. Debemos recalcar muy especialmente, que la demostración de este tipo de espolón unilateral o único, es la prueba evidente de la existencia de anticuerpos antisecretorios gamma A específicos en el antisuero. Después de la absorción de un antisuero antigamma A secretoria con suero normal (liofilizado) sólo permanece la actividad contra la molécula secretoria. El antisuero absorbido, si es verdaderamente específico, no reaccionará con el suero. Igualmente, estos antisueros no reaccionan con preparaciones que contienen anticuerpos 11S gamma A anti-B aislados del suero por precipitación específica con sustancia sanguínea grupo B de la sangre (Tomasi y col. 1965).

El determinante antigénico extra que se encuentra presente en la gamma A secretoria y que no se encuentra en el suero gamma A, se debe a la presencia de la pieza secretoria (SP). Este hecho se puede demostrar usando pieza secretoria aislada en preparaciones obtenidas de orina agammaglobulinémica (o saliva) y pieza secretoria obtenida de la disociación de la molécula secretoria intacta por rompimiento reductor.

La inmunoelectroforesis es un excelente método de identificación de la movilidad característica de la 11S gamma A secretoria y de la pieza secretoria libre (SP) y es eficaz para distinguir una de otra, lo mismo que otros componentes contaminantes.

La prueba de que la especificidad antigénica de la molécula secretoria está asociada solamente con polímeros altos de gamma A, se obtienen por estudios inmunológicos sobre las fracciones de gamma A aisladas del calostro. La 7S gamma A del calostro es idéntica inmunológicamente a la 7S gamma A del suero, mientras que, tanto los polímeros 11S como 18S del calostro producen un espolón sobre ambas proteínas 7S (Tomasi, 1965). Se han obtenido resultados similares con líquidos nasales 7S y proteínas 11S gamma A.

*Pieza Secretoria.* (Fig. No. 5). En esta proyección se presenta un modelo esquemático IgA secretoria. En ella se pueden apreciar las cadenas pesadas (H), las cadenas livianas (L), y la pieza secretoria (SP), unidas por puentes de disulfuro.

Se ha demostrado que la molécula secretoria es bastante resistente a la proteólisis y al rompimiento reductor, lo cual es debido a la presencia de la pieza secretoria (SP) en la molécula secretoria 11S. Consecuencialmente, la estabilidad así adquirida, es una considerable ventaja biológica para una molécula de anticuerpo cuya actividad está confinada a los líquidos de las secreciones externas que contienen enzimas proteolíticas.

Hay pruebas fehacientes de que la SP es sintetizada por las células epiteliales y se ha sugerido que la SP se agrega o se une a la proteína gamma A, en el proceso de transporte a través de la membrana mucosa, tal como se ilustra en el siguiente esquema. (Fig. No. 6).

La especificidad de la reacción de la SP por la gamma A en estudios radiomarcados; la existencia de la SP como la gamma A en todas las secreciones externas examinadas hasta ahora, y la estabilidad conferida a la molécula secretoria por la PS, prueban que tienen una función importante y específica.

*Material y métodos.* Con el objeto de estudiar particularmente el sistema inmunológico del aparato urinario, dividimos nuestro trabajo en dos partes a saber:

I. La primera comprende:

a) El aislamiento de la inmunoglobulina A y la Pieza Secretoria.

b) La producción de antisueros en los conejos; y,

c) La marcación de estos antisueros con sustancias fluorescentes: el isotiocianato de fluoresceína y el isotiocianato de tetrametil-rodamina.

II. La segunda, se relaciona con la búsqueda y determinación del sitio en que se encuentran las inmunoglobulinas secretorias en el aparato urinario, mediante la técnica de inmunofluorescencia. Para ello hicimos cortes de riñón, pelvis, uréter y vejiga en individuos vivos, que por alguna circunstancia fueron sometidos a una intervención quirúrgica de estos órganos.

I. a) *Aislamiento de las fracciones.* Inicialmente partimos del calostro humano para obtener la gamma A secretoria, por ser éste el elemento que la contiene en mayor concentración de todas las secreciones externas. Pero luego que aislamos la IgA de la orina, encontramos que ésta tiene caracteres diferentes a aquéllas, no señaladas aún por otros investigadores, y que serán objeto de una próxima publicación.

Los distintos pasos para obtener la gamma A secretoria y la pieza secretoria, se ilustran gráficamente en las siguientes proyecciones.

La ultracentrifugación a 30.000 rpm durante 30 minutos, tiene por objeto separar los líquidos y removerlos. El centrifugado se pasa luego a la columna de cromatografía (Sephadex-G-100 y Sephadex-G-200).

Esta cromatografía en geles filtradores, separa las distintas fracciones de acuerdo con su peso molecular, y la conversión de las fracciones así separadas se traducen en una gráfica, que es el resultado de la determinación de la cantidad de proteína obtenida en cada tubo, por medio de un espectro-fotómetro Beckman obtenida longitud de onda de 280 milimicras (280 m) la cual es específica para las proteínas.

En la primera gráfica la zona sombreada, representa las fracciones colectadas en donde se encuentra la mayor proporción de inmunoglobulina A secretoria (IgA); pero esta fracción viene contaminada con otras sustancias del calostro de un peso molecular aproximado al de la IgA, tales como el componente macromolecular, las inmunoglobulinas G y M, y la lactoferrina. Por esta razón llevamos a cromatografía en dietil-amino-etil-celulosa (DEAE-celulosa) esa primera fracción (Fr. I), en donde van a ser separados los contaminantes de la IgA, de acuerdo con sus cargas eléctricas, y obtendremos la segunda gráfica, en donde la fracción I contiene la gamma G.; la fracción II, la lactoferrina; la fracción III, la gamma A, absolutamente pura; la fracción IV, componente macromolecular gamma A y trazas de lactoferrina y

la fracción V, componente macro-molecular más gamma A.

La pureza de la gamma A secretoria así aislada se prueba por medio de la inmunoelectroforesis. En las proyecciones siguientes, pueden apreciar y comparar los caracteres de las inmunoglobulinas del suero y de las secreciones externas.

*Aislamiento de la pieza secretoria.* La IgA así aislada se trata con 2-mercapto-etanol para romper los enlaces disulfuro que unen la gamma A a la pieza secretoria, pero también rompe los puentes que unen las cadenas pesadas y livianas de la gamma A. Como los sulfuros libres son altamente reactivos, se deben tratar con iodo-acetamida para impedir su reorganización.

Una vez así reducida y alquilada la gamma A, se pasa a través de un Sephadex-G-100 para aislar la pieza secretoria. Se toma la parte descendente del primer pico que aquí denominamos fracción II, que es donde se encuentra la PS pero contaminadas con dímeros de cadena liviana, que tienen un peso molecular aproximado al de ésta, por lo cual hay que hacer una nueva cromatografía en Sephadex-G-200, en la cual se acentúan las diferencias de peso molecular y se obtiene una segunda fracción (Fr. II) en la cual se encuentra pieza secretoria pura.

b) *Producción de antisueros.* Tanto la gamma A secretoria pura como las demás fracciones, la gamma A del suero, la gamma G, la gamma M, suero total y calostro total, se inyectaron en conejos Flandes Gigante por vía subdérmica, previa homogeneización de adyuvante de Freund. Algunos de ellos (gamma A del suero y gamma A del calostro) fueron absorbidos en la proporción óptima con suero del recién nacido, para remover cualquier contaminante. Es sabido que el suero del recién nacido carece de gamma A.

c) *Marcación con sustancias fluorescentes.* Se utilizó la técnica de Goldstein y Cebra. Se marcó el antisuero contra la gamma A con isotiocianato de tetrametil-rodamina, el cual produce una fluorescencia roja y el suero anti-pieza secretoria con isotiocianato de fluoresceína, el cual produce una fluorescencia amarilla.

Como se verá en los cortes histológicos, cada uno de estos antisueros marcados reacciona específicamente con la inmunoglobulina correspondiente cuando ésta se encuentra en el tejido analizado. En los casos en que no existe o no se encuentra la inmunoglobulina o la pieza secretoria, el antisuero marcado con isotiocianato es removido por el lavado posterior a la coloración.

II. *Segunda parte.* Como ya se dijo, se relaciona con la búsqueda y determinación del sitio en que se encuentran las inmunoglobulinas y pieza secretoria en el aparato urinario, mediante la mencionada técnica

de inmunofluorescencia. Los pedazos de tejido extraídos con los diferentes órganos (riñón, pelvis, uréter, vejiga), de individuos vivos, fueron inmediatamente congelados a  $-70$  grados centígrados, y así se conservaron hasta el momento en que fueron procesados.

Se hicieron cortes de 2 micras de espesor; se fijaron en acetona a 4 grados C. por 10 minutos; se dejaron secar a la temperatura ambiente y se les agregó el antisuero marcado con isotiocianato de fluoresceína o con iso-tiocianato de tetra-metil-rodamina, indistintamente. Se incubaron a 37 grados C. durante 30 minutos y se removió el exceso de antisuero a los anticuerpos no fijados mediante 3 lavados con buffer fosfato pH 7,4. El análisis se hizo en microscopio Leitz de fluorescencia, con filtros excitadores UG-1 de  $1\frac{1}{2}$  milímetros de espesor y filtros barrera de 460 milímetros de longitud de onda.

Se procesaron 17 riñones; 12 pelvis; 15 uréteres y 17 vejigas. (61).

*Resultados.* Antes de mostrar a ustedes los resultados obtenidos queremos hacer anotar que en las orinas de enfermos con pielonefritis, obtenidas a través de un tubo de nefrostomía, hemos encontrado muy elevadas las cantidades de gamma A secretoria, lo cual nos sugiere que hay un aumento de las defensas del organismo a través de este sistema, cuya naturaleza está siendo investigada en nuestra Sección de Urología.

Igualmente, hemos encontrado diferencias notorias entre la pieza secretoria de la orina, con las mismas fracciones aisladas del calostro y de la saliva, que tampoco han sido descritas hasta el momento, y sobre las cuales estamos adelantando estudios complementarios.

1. *Riñón.* Como van ustedes a observar en las siguientes proyecciones (14, 15 y 16) hay una marcada fluorescencia en las células de los túbulos renales, principalmente en los tubos contorneados y en algunos segmentos del asa de Henley. Deben ustedes anotar que no se encuentra inmunoglobulina A, dentro de las células de algunos túbulos, lo cual hace suponer una selectividad celular en la producción o transporte de esta sustancia.

En la proyección siguiente (No. 13), se puede ver que no hay inmunofluorescencia específica en el glomérulo,

lo cual sugiere como lo hacen los trabajos de Tomasi, que esta IgA no es filtrada a través de los glomérulos, sino que es producida en alguna parte del riñón o transportada a través de él por un mecanismo aún desconocido.

2. *Pelvis renal.* En este corte que corresponde a una pelvis renal inflamada, se ve una intensa fluorescencia en la submucosa con condensaciones irregulares y otras de forma redondeada semejantes a plasmocitos, pero cuya identidad no podemos asegurar todavía.

3. *Uréter.* (Proyección No. 21): Se puede apreciar la localización de IgA muy claramente en un plasmocito típico. Por encima de él se observan las células epiteliales y en los intersticios celulares pequeños depósitos de gamma A secretoria posiblemente en vía de transporte hacia la superficie mucosa.

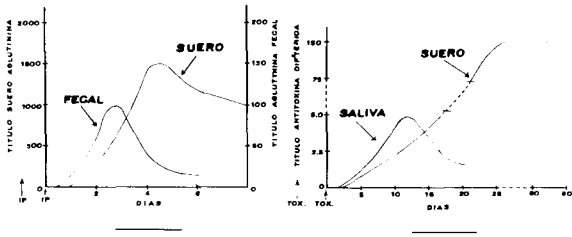
4. *Vejiga.* (Proyecciones No. 22, 23). El estudio nos demostró la presencia de IgA en la submucosa, en los intersticios celulares, como se ve claramente en la proyección. Nótese la mayor condensación en la submucosa y dentro de ésta, en algunos plasmocitos, como se observaron en las otras preparaciones.

*COMENTARIOS.* Por los resultados anteriormente obtenidos, claramente se demuestra la IgA en riñón, pelvis, uréter y vejiga, hallazgo que hasta el momento, no había sido señalado y que nos indujeron a describir éstos hechos como "Un Nuevo Mecanismo de Defensa del Aparato Urinario" situado a todo lo largo de este aparato.

Creemos que muchos de los factores invocados de resistencia del aparato urinario a gérmenes patógenos, encuentran su explicación en este sistema descrito por nosotros.

El hecho de que la inmunoglobulina A se encuentra aumentada en los procesos infecciosos del aparato urinario, como por ejemplo en la pielonefritis, es una prueba más de que desempeña un papel importante en la lucha contra la infección.

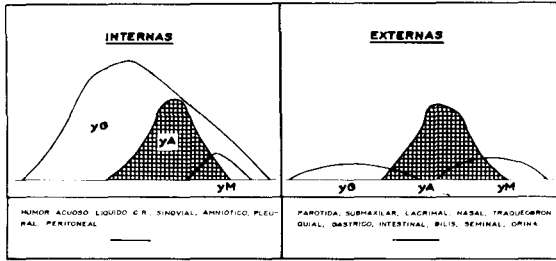
Estudios recientes de Wagner en Heidelberg y comunicados personalmente a uno de nosotros (M.P.) mostraron que la gamma A secretoria de la orina tiene un poder de opsonización diez veces superior a las otras gammas globulinas lo cual viene a agregar una considerable potencia a este tipo de sistema de defensa del aparato urinario que hemos tenido el honor de presentarles.



Proyección 1

Comparación de los anticuerpos fecales con las concentraciones del suero.

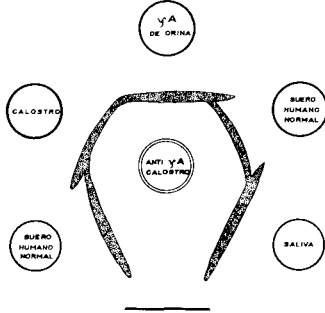
CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LAS DIFERENTES CLASES DE INMUNOGLOBULINAS



Proyección 2

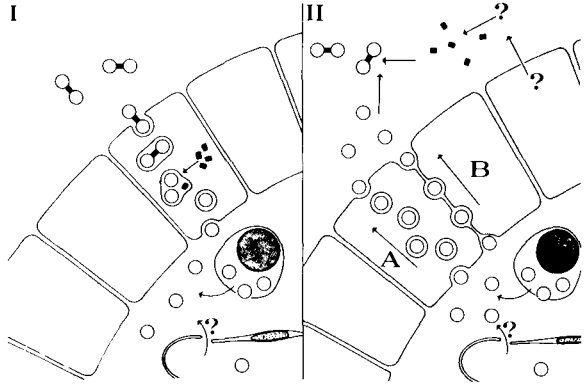
Concentraciones relativas de las inmunoglobulinas de las secreciones externas e internas.

PLACA OUCHTERLONICA QUE DEMUESTRA LA EXISTENCIA DE LA PIEZA SECRETORIA



Proyección 4

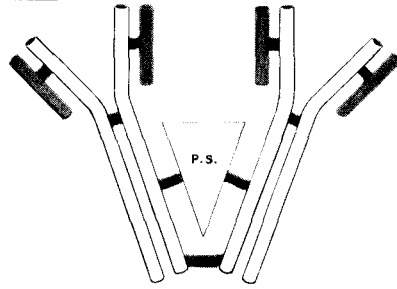
Análisis auchterlónico que demuestra la presencia de la pieza secretoria.



Proyección 5

Teorías de la secreción de la pieza secretoria (esquemáticas).

MODELO ESQUEMATICO DE LA SECRETORIA - LAS UNIONES DE DISULFURO ESTAN REPRESENTADAS POR BARRAS SOLIDAS. LA PIEZA SECRETORIA POR EL AREA TRIANGULAR.



Proyección 6

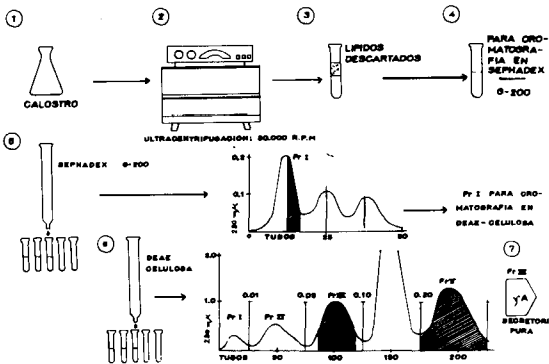
Esquema de la constitución de la inmunoglobulina secretoria (IgA) que muestra las cadenas pesadas y livianas.

IMMUNO-ELECTROFORESIS DE SUERO HUMANO NORMAL Y FRACCIONES AISLADAS de CALOSTRO y de SUERO



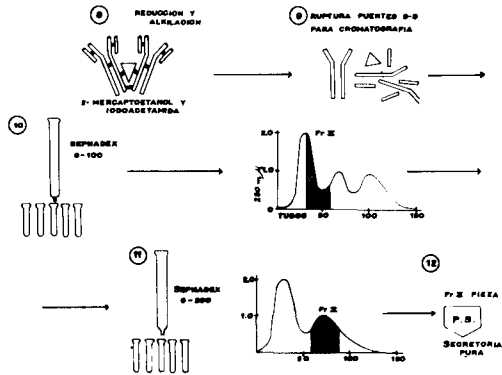
Proyección 7

Immuno electrófóresis de suero humano normal y fracciones aisladas de IgA del calostro y del suero.



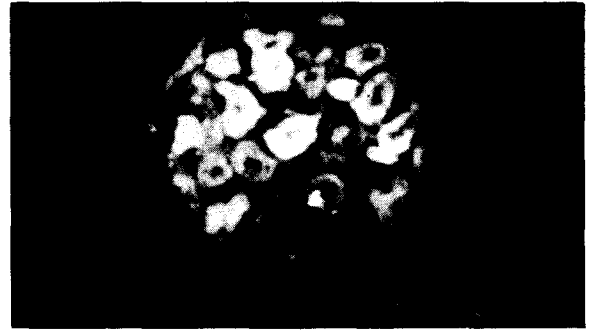
Proyección 8

Aislamiento de la IgA secretoria.



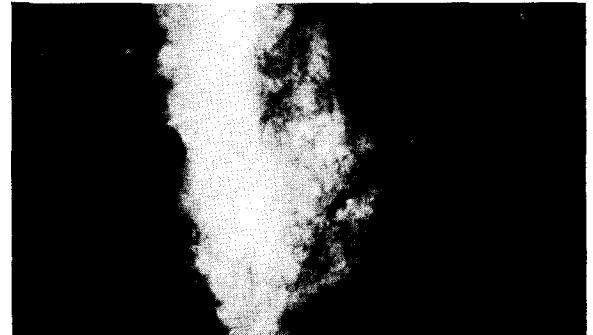
Proyección 10

Aislamiento de la pieza secretoria (S.P.).



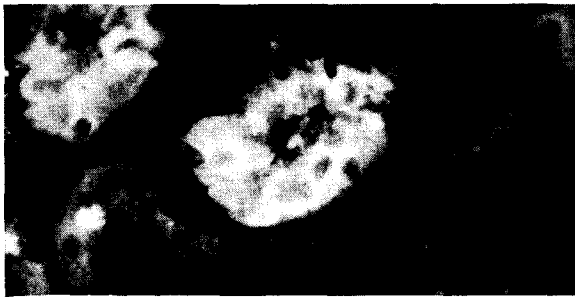
Proyección 16

Inmunoglobulina secretoria en las células de los túbulos.



Proyección 21

Corte de Uréter - IgA en la submucosa.



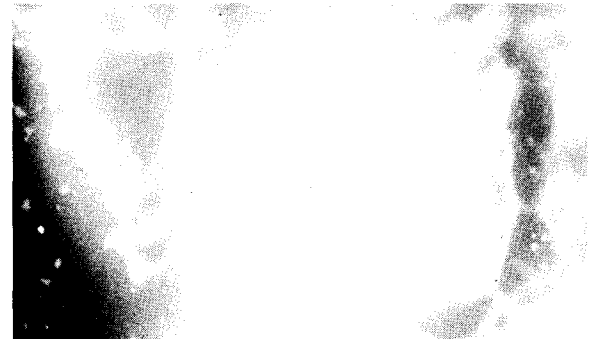
Proyección 14

Inmunofluorescencia que demuestra la IgA secretoria en los túbulos renales.



Proyección 15

Corte de riñón - Inmunofluorescencia de IgA secretoria en los túbulos y ausencia en el glomérulo.



Proyección 22

Corte de vejiga - Complejo celular cargado de IgA secretoria en la mucosa.



Proyección 23

Plasmocito (célula productora de IgA secretoria) en un corte de riñón.



**LAS BACTERIAS EVOLUCIONAN...  
S ANTIBIOTICOS  
BIEN DEBEN HACERLO**

**Zinacef**  
CEFUROXIMA SODICA



**CEF es un antibiótico bactericida de amplio espectro y  
eficaz frente a las betalactamasas.**

Las bacterias en general, al igual que todos los seres vivos, evolucionan perfeccionando los recursos que les permiten la supervivencia.

En el campo de la antibioticoterapia, la evolución de los antibióticos debe ir, al igual que a la par, con la evolución de estos recursos.

CEF garantiza una comprobada acción frente a las betalactamasas de géneros tanto gram + como gram - y una marcada acción bactericida y su rapidez de acción minimizan la probabilidad de transferencia cruzada de resistencia bacteriana.

El amplio espectro abarca tanto los gérmenes causantes de infecciones menores como aquellos de difícil tratamiento.

CEF ofrece grandes ventajas para su paciente gracias a sus excelentes cualidades terapéuticas:

Acción proteica .....	33%
Eliminación en sangre .....	70 minutos
Reabsorción .....	Se recupera totalmente en la orina
Acción .....	Renal 90-95% activo
Acción tisular .....	Muy superior

**EXCELENTES RESULTADOS**

• Infecciones respiratorias	91%
• Infecciones genitourinarias	89%
• Pediatría	98%
• Infecciones de piel y tejidos blandos	100%
• Obstetricia	87%
• Infecciones post operatorias	95%
• Septicemia, meningitis, osteomielitis	87%

**DOSIS**

Adultos: la dosis usual es de 750 mg. 3 veces al día (cada 8 horas) por inyección intramuscular o intravenosa. En infecciones más graves, esta dosis puede aumentarse a 1.500 mg. 3 veces al día por vía intravenosa.

Lactantes y niños: (desde un mes hasta 14 años). Dosis de 30 a 100 mg./Kg./día, es suficiente para la mayoría de infecciones.

Neonatos: (durante el primer mes) dosis de 30 a 100 mg./Kg./día administradas 2 ó 3 veces diarias.

**ADMINISTRACIÓN**

ZINACEF	Administración IM	250 mg.	1 ml.	Administración IV	250 mg.	2 ml.
	Volumen de agua	750 mg.	3 ml.	Volumen de agua	750 mg.	6 ml.
	bidestilada			bidestilada		

REG. M.S.: M 004507-8

**Porque la evolución no se detiene!**