

Penicilina *

Por el Dr. SAMUEL MORONES,
Académico de número.

El descubrimiento de la penicilina fué realizado en 1929 por Fleming en el Hospital St. Mary's de Londres. El citado autor se expresa en los siguientes términos a propósito de su hallazgo. (1): "Cuando trabajábamos con variantes del estafilococo algunas de las placas de cultivo fueron desechadas y examinadas de tarde en tarde; se les había abandonado en una mesa del laboratorio. En el transcurso de los exámenes, esas placas fueron expuestas necesariamente a la contaminación por diversos microorganismos; se notó que alrededor de una gran colonia de un hongo contaminador, las colonias de estafilococos se volvían transparentes y se veía con claridad que eran lisadas".

El hongo en cuestión era el penicilio. Fleming continuó sus experiencias a fin de hallar la substancia activa y encontró que el caldo en que se cultivaba el hongo era el que ejercía acción inhibidora para ciertas materias patógenas.

Cultivando varios hongos y distintos penicilios no halló en ellos la substancia antibacteriana. El hongo predilecto resultó ser el *penicilium notatum* y la substancia bacteriostática se denominó penicilina.

Es un polvo café verdoso, cuando se trata de la penicilina sódica, muy soluble en agua y en soluciones salinas o glucosadas normales, así como en las de dextrosa, de tal manera que se pueden concentrar 10,000 unidades Oxford o más en 1 c.c. de vehículo. El material es inestable, muy hidróscopico y su potencialidad es alterada por el calor y los medios ácidos. Por lo tanto, las ampulas y soluciones de la misma deben conservarse refrigeradas. La solución es de un color amarillo fuerte o café. A últimas fechas se han logrado productos activos y casi incoloros, por lo que al pigmento no se le concede ningún valor en la capacidad terapéutica de la droga y en cambio se le señala responsable de las reacciones indeseables que se han observado.

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 12 de abril de 1944.

La constitución exacta de la penicilina no se conoce a ciencia cierta. Se piensa en un ácido dibásico, con un grupo carbonílico, uno carboxílico latente, dos grupos acetilables y un doble enlace que no se hidrogena fácilmente; tiene carácter nitrogenado y se han obtenido distintos derivados: sales sódicas, cálcicas, amónicas y bariacas. A últimas fechas Meyer y colaboradores (2) descubrieron un método de elaboración y purificación de la penicilina tratándola por medio del cloroformo; en esta forma obtienen los ésteres de la droga, los cuales parecen tener un porvenir amplio en terapéutica. Dichas substancias no tienen actividad bacteriostática "in vitro", pero sí tienen una alta eficacia "in vivo" cuando son administradas a conejos infectados en cepas muy virulentas de estreptococos hemolíticos; esto hace suponer que los ésteres de penicilina introducidos al organismo sufren en éste una hidrólisis que libera lentamente la substancia activa. Han sido usados por vía subcutánea en suspensión aceitosa o "per os", ya que la acidez gástrica no altera a los ésteres tal como sucede con la penicilina. La toxicidad de estos productos nuevamente elaborados es dos a tres veces mayor que la de la penicilina, pero la dosis terapéutica de la diazo-nobutano penicilina cuando se usa la vía subcutánea está muy por abajo de la tóxica; en cambio, cuando estos productos se usan por la vía oral las dosis tóxica y terapéutica están próximas.

Farmacología

Según Florey (3), la penicilina, a las concentraciones habitualmente usadas en terapéutica, es bacteriostática y no bactericida. El pus, la sangre y los autolizados séricos o tisulares no la inactivan, así como tampoco el número de bacterias presentes. Esto contrasta con lo que acontece a las sulfonamidas, las cuales sí resultan mermadas en su capacidad terapéutica cuando actúan en las condiciones citadas.

Van Bruggen y colaboradores (4), investigando la manera de actuar de la penicilina B o notatina, plantean una hipótesis sugestiva y bien respaldada: definen el producto como una enzima de naturaleza flavo-proteínica, la cual, ocasionando la oxidación

de la glucosa, la transforma en ácido glucónico y finalmente en $H^2 O^2$; el peróxido de hidrógeno sería, en último análisis, el capaz de favorecer la acción bacteriostática, acción que estaría condicionada por las cantidades de glucosa presentes en el momento de que se verificaran los cambios físico-químicos.

Absorción, excreción y distribución.

Rammelkamp y Keffer (5) estudiaron estos aspectos utilizando la sal sódica disuelta en agua destilada o suero fisiológico y a concentración de mil unidades Florey por 1 c.c.

Los sujetos de experimentación fueron voluntarios en buenas condiciones de salud y enfermos a los que previamente se les verificaron cifras normales de nitrógeno no proteico en orina y sangre.

Las vías empleadas para suministrar la droga fueron: oral, duodenal por medio de la sonda de Miller-Abbott, rectal, venosa, subcutánea, intramuscular, intrapleural, intra-articular y colocándola en bolsas serosas.

Aplicándola por vía endovenosa se registra una concentración enorme en la sangre a los pocos minutos de inyectada, alcanzando el máximo inmediatamente; desaparece del torrente circulatorio a los 140 minutos de la introducción de 20,000 unidades. La orina excreta con rapidez el medicamento de tal manera que dentro de la primera hora, en ella se recupera un 43% de la cantidad utilizada. Los autores hacen notar un marcado aumento en el volumen de la orina bajo la influencia de la penicilina, tal como si tuviera un efecto diurético.

Las vías intramuscular y subcutánea, aunque permiten un rápido paso de la droga a la sangre, no dan altas concentraciones de la misma, pero en cambio permanece por más tiempo en circulación. La excreción urinaria es más lenta.

La absorción y excreción de la penicilina introducida en distintas cavidades previamente vaciadas de sus productos patológicos, tales como la articulación de la rodilla, bolsa suprapatelar, empiema y espacio perirrenal, fueron lentas y dieron concentraciones muy bajas en la sangre. Sólo el 21% fué recuperado en la

crina y se pudo comprobar la presencia de penicilina en la cavidad empleada, hasta 24 horas después de introducida.

La administración por el aparato digestivo da absorción muy pobre, eliminación parcial y lenta, excepto cuando se utiliza la sonda de Miller-Abbott para depositar la substancia en el duodeno; en este caso se aprovecha la droga a la manera de cuando se utiliza la vía intramuscular. Parece que el medio ácido tiene efectos inhibitorios sobre la actividad curativa de la substancia, efectos que pueden ser mermados moderadamente con alcalinos. Florey señaló hace tiempo que en el medio rectal se inactiva la penicilina al ponerse en contacto con las materias fecales y recientemente se ha demostrado que tienen acción similar los extractos de E. Coli.

En aquellos sujetos que padecen de insuficiencia renal la concentración de la droga en la sangre es elevadísima y su excreción lenta y pausada.

Distribución.

Muy poco se sabe a este respecto. Florey (6) demostró que en los animales de laboratorio, después de la inyección intravenosa de la droga, ésta puede encontrarse en la sangre, bilis y saliva, pero no en las lágrimas y jugo pancreático.

Posteriormente, varios investigadores han referido el hecho de que en los sujetos de la especie humana que han recibido hasta 3,000 unidades por hora, nunca se ha encontrado la penicilina en el líquido cefalorraquídeo; en esos mismos pacientes la búsqueda fué negativa en la saliva y lágrimas.

Como dato agregado, se debe señalar que la distribución de la penicilina, por lo que a sangre se refiere, se hace casi totalmente en el plasma y una parte mínima en los eritrocitos.

Toxidez o reacciones a la Penicilina.

Existe la certeza de que la droga da algunas reacciones indeseables, que probablemente son ocasionadas por impurezas que no tienen ningún papel en la acción curativa del preparado. Dichas impurezas parecen constituir un porcentaje elevado del producto,

difíciles de eliminar; entre ellas se podría considerar al pigmento amarillo que le da, hasta ahora, uno de sus principales caracteres organolépticos. Las reacciones provocadas por esas partículas indeseables son: calosfrío, con o sin fiebre; eosinofilia de 20 a 30%; dolor en el sitio de la inyección; cefalea; urticaria; fiebre elevada ocasionada por las sustancias llamadas pirógenas y consideradas como impurezas de la droga; hiperleucocitosis sobre lo que la propia infección determine; rubor facial; hormigueo testicular; calambres musculares; flebotrombosis.

Es importante considerar a este propósito la urticaria y eosinofilia, ya que en conjunto y tomando en cuenta que dichos fenómenos acaecen aproximadamente a los nueve días de introducida la droga, simulan un accidente terapéutico del tipo de la enfermedad sérica, fenómenos que son parcialmente inhibidos por la administración de efedrina o epinefrina. Sin embargo, no se les puede tomar como verdaderos estados de sensibilización por las razones siguientes:

1o. Los tests cutáneos y oculares de susceptibilidad durante y después del tratamiento siempre son negativos.

2o. Las precipitinas para la penicilina nunca han sido encontradas en los enfermos que a causa de ella sufren urticaria y eosinofilia.

3o. Las aglutininas heterófilas en dichos enfermos, se han verificado en circunstancias absolutamente irregulares.

4o. El período de sensibilización es transitorio y errático.

5o. El tratamiento puede ser continuado sin peligro alguno, a pesar de la urticaria y eosinofilia.

6o. Curas subsecuentes y con grandes intervalos no han enseñado que la sensibilización sea persistente.

Por todas estas razones y para fines rutinarios, este tipo de reacciones deben de ser considerados como fenómenos atípicos de alergia.

Las tromboflebitis se realizan en el sitio utilizado para la venoclisis permanente a fin de introducir la droga. Se pueden evitar cambiando la aguja de posición y lugar o verificando la maniobra en forma intermitente. El infarto del pulmón consecutivo a pro-

cesos flebíticos de los miembros inferiores, aunque eventual, puede eliminarse usando las venas de los brazos.

Acción de la penicilina in vitro y en animales de laboratorio.

Florey y colaboradores manufacturaron una lista de bacterias poniendo en primeros lugares las que encontraron susceptibles a la penicilina "in vitro", y en orden decreciente señalan las menos dóciles. Las primeras doce en la referencia de Florey son: N. Gonorrhoeae, N. Meningitidis, Staph. Aureus, Strept. Piogenes, B. Anthracis, A. Bovis, A. Hominis, Cl. Tetani, Cl. Welchi, Cl. Septique, Cl. Oedematiens, Strept. Viricans, Neumococcus.

Hobby Meyer y Chafee (7) hicieron pruebas "in vitro" de la actividad de la penicilina y la comunican en una tabla compuesta por dos columnas; en una indican las cepas de gérmenes susceptibles y en otra los que no son susceptibles. En la primera están considerados: neumococo, estreptococo hemolítico, estafilococo, meningococo, gonococo, estreptococo viridans, B. subtilis, Cl. Welchi, Cl. Septique, Cl. Histolyticum, B. Sporogens, B. Oedematiens, B. Sordellii, lactobacilos y criptococcus hominis; en la segunda están comprendidas las cepas: H. influenzae, E. Coli, B. typhosus, B. dysenteriae, B. Proteus, B. Paratyphosus A, B. enteritidis, B. pyocyanus, B. fluorescens, B. prodigiosus, B. Friedlaender, una cepa de estafilococo albus, una de micrococo albus y tres de distintas monideas: albicans, Krusae y cándida.

N. C. Mac Intosh y Selbie (8) inocularon ratas con Cl. Welchi y encontraron que la penicilina inyectada tres horas después en el sitio de la inoculación resulta un poderoso profiláctico.

Powell y Jamison (9) informaron que la penicilina era efectiva en el tratamiento de las infecciones por neumococos resistentes a las sulfonamidas; utilizaron los ratones como animales de experimentación.

Robson y Scott (10) provocaron ulceraciones en la córnea del conejo inoculando estafilococo. La aplicación local de la penicilina dió mejores resultados que la sulfonamida.

Dosificación y métodos de administración.

Aplicación local. Con este fin se pueden usar indistintamente las sales sódica o cálcica. Quizá la última resulte práctica por ser más estable y fácil de manejar; la diferencia citotóxica entre ambas es mínima. Sin embargo, se piensa que el buen resultado que las sulfonamidas y gramicidina han dado al usarse localmente, las hace preferibles en virtud de ser drogas de obtención fácil, de precio bajo y no estar ligadas con el problema tan complejo de obtención como lo está la penicilina.

Vía intramuscular. Los autores americanos juzgan que debe ser empleada únicamente cuando la endovenosa resulte impracticable. La objetan porque requiere el uso de 20,000 unidades cada 8 horas a fin de poder obtener concentraciones sanguíneas sobre 0.5 ó 1 unidad Oxford. En total, un enfermo requeriría 160,000 U. cotidianas para estar dentro de los límites de curabilidad. Además, este método significa la aplicación repetida de la droga día y noche, lo cual implica incomodidad y derroche de penicilina.

Vía intravenosa. Puede ser continua e intermitente; a la última se le pueden señalar los mismos inconvenientes que a la vía intramuscular. En cambio la continua, siguiendo la técnica de Herrell (11), parece ser por el momento la que da el máximo de resultado usando la cantidad óptima de penicilina. Herrell opina que en el caso de infecciones moderadas o severas, el uso de 40,000 U. por 24 horas es suficiente. El método que recomienda consiste en diluir la mitad de la dosis que se va a usar por día en un litro de solución visotónica de cloruro de sodio o dextrosa; en la etapa inicial de la aplicación se dejan pasar de 100 a 200 c.c. y en lo sucesivo se regula el mecanismo de entrada para que permita el paso de 30 gotas por minuto. Transcurridas 8 ó 10 horas se prepara la segunda mitad de la dosis, la cual puede añadirse al mismo recipiente que contenía la primera o aplicarse en otra vena, pero siempre a razón de 30 gotas por minuto. El autor refiere resultados satisfactorios y sólo en 2 de sus 67 casos hubo necesidad de agregar 20,000 U. más sobre las ya señaladas, a fin de hacer la cura apropiada. Esta modalidad en la suministración, que permite el uso juicioso de pocas cantidades de medicamento, viene a re-

volucionar la posología ya casi admitida como definitiva. La Comisión de la Penicilina en Estados Unidos del Norte, ya había admitido que era indispensable un promedio de 15,000 U. cada tres horas, que dan un total aproximado de 100,000 al día, para poner al paciente en condiciones de beneficio.

Los trabajos de Kirby respecto a concentración de la droga en la sangre, utilizando el método intravenoso continuo y a razón de 100,000 U. por día, dan cifras de 0.1 unidades Oxford; concentración que se considera útil para tratar infecciones de mediana severidad, ya que las de estafilococo, en general, exigen de 0.15 a 1 para obtener un buen efecto bactericida.

Actualmente es muy difícil precisar cuáles son las dosis apropiadas de penicilina y puede decirse que hasta la fecha su posología tiene mucho de arbitrario. La dosis óptima en diversas infecciones aún está por investigarse; sin embargo, se puede decir en términos generales que pueden considerarse como pequeñas las dosis de 50,000 U. en 24 horas, medianas las que oscilen entre 100 y 150,000 U. por día, e intensivas aquellas que lleguen o rebasen la cantidad de 250,000 U. cotidianas, no importando cuál sea la vía de introducción que se elija.

Un aspecto importante en el uso de esta medicación es el que se refiere al momento en que deba suspenderse el tratamiento y considerar al enfermo curado. En las infecciones de poca gravedad parece que se está autorizado a interrumpir la terapia 24 horas ó 48 horas después de la mejoría clínica si los datos bacteriológicos son negativos; pero en el caso de padecimientos tan graves como las estafilocemias, a pesar de la cura aparente y hemocultivo negativo, el tratamiento debe prolongarse hasta 5 ó 7 días después; ya se refieren múltiples experiencias en las que queda asentado el hecho de la recaída cuando en forma prematura se suspende la curación.

Basándose en que es bien conocida la circunstancia de que la droga nunca pasa al espacio sub-aracnoideo, cuando se atienden enfermos de meningitis, la penicilina debe ser aplicada por vía intra-tecal a razón de 10,000 U. diarias y desde luego simultáneamente con la aplicación intramuscular o intravenosa de las cantidades requeridas.

Resultados terapéuticos.

La penicilina ha sido aceptada como efectiva para el tratamiento de infecciones humanas por neumococo, estreptococo hemolítico, gonococo, estafilococo y meningococo. La invasión por estreptococo viridans no ha podido ser dominada por la droga y en el mismo caso están las salmonelosis, ciertas enfermedades por virus y el paludismo.

De los padecimientos dóciles a esta terapia, parece ser que las gonococias han resultado las más fáciles de yugular.

En la literatura americana abundan los informes de infecciones de esta índole, abarcando uretra, próstata, testículo y epidídimo, que se mostraron reacias a la sulfamidoterapia y que desaparecieron al cabo de 24 a 48 horas, durante la administración de 60 a 100,000 U. en total. El doctor Zozaya me refirió la cura espectacular que obtuvo en un joven con proceso blenorragico rebelde a la quimioterapia con sulfas y que respondió rápidamente a la penicilina, aliviándole en 24 horas. Desde luego que las infecciones de esta clase más fáciles de erradicar son las agudas y subagudas; no se tiene gran experiencia en las de curso crónico.

Las estreptococias por hemolítico comienzan a ser investigadas y, aunque parecen ser más resistentes que las gonocócicas, de todas maneras responden a la penicilina en forma satisfactoria.

Las estafilococias representan la indicación más precisa para la terapéutica que referimos. En ellas se tiene quizá la experiencia más amplia y son ellas también las que en la actualidad respaldan en forma legítima el prestigio de la nueva droga; es bien sabido que antes del advenimiento de la penicilina este género de padecimientos tenía muy limitada terapéutica cuando se localizaba en la piel y mucosas; nugatoria absolutamente cuando era septicémico el mal y agredía órganos profundos. Hasta hace algunos cuantos años, en pleno auge de las sulfas, se daban pronósticos sombríos para las diversas modalidades de la estafilococemia. La penicilina ha cambiado esta perspectiva favorablemente, pero siempre con algunas limitaciones. La opinión actual es que si el proceso patológico a que nos referimos tiene localización somática accesible al tratamiento quirúrgico, el auxilio con la penicilina viene

casi siempre a resolver satisfactoriamente la situación; en cambio, si la localización aludida no permite drenaje, evacuación, etc., etc., la droga por sí sola trabajó en forma errática.

En compañía del doctor Zozaya me tocó asistir al brillante resultado obtenido con la penicilina en un paciente de estafilococemia a quien se le intervino quirúrgicamente dos veces por abscesos hepáticos que se habían repetido en forma casi subintrante; a dicho enfermó se le halló estafilococo dorado en la sangre y en el pus del proceso del hígado. Cuando el cirujano ya desesperaba de salvar al paciente en virtud de que una tercera localización del mismo orden amenazaba con abscedarse, la cura intensa con penicilina resolvió el caso en forma definitiva.

Las neumococias resistentes a las sulfonamidas, en lo general son fáciles de eliminar mediante el uso de la penicilina. Es muy conocido el caso de un personaje inglés de la guerra actual, intolerante a las sulfas, que ha sido tratado satisfactoriamente con la penicilina en dos procesos de neumonía lobar aguda por neumococo. La respuesta de este género de infecciones es rápida y constante.

En el mismo caso se encuentran las meningococias con o sin localización meníngea. En el Hospital del Niño de esta ciudad causó honda impresión el caso de un chico con meningitis cerebro-espinal epidémica, al que se consideraba desahuciado después de algunos días de tratamiento ineficaz con algunos derivados de las sulfonamidas. La aplicación de la penicilina por vía parenteral e intratecal alivió al paciente en un día.

Mahoney (12) ha comunicado resultados sorprendentes de la penicilina en enfermos con lesiones sifilíticas secundarias y chancrosas. En la primo-infección el treponema desapareció definitivamente a las 14 horas de haber recibido 200,000 U. por vía endovenosa. Los enfermos con lesiones cutáneas y mucosas de origen sifilítico, al recibir la penicilina, tuvieron reacciones absolutamente comparables a la de Herxheimer; posteriormente dichas lesiones desaparecieron; sin embargo, este aspecto del uso de la penicilina aún se encuentra en estudio y no se dispone de bastantes casos ni datos de control tardío para poder dar una opinión decisiva.

Lo mismo acontece con otro género de padecimientos en los que actualmente se investiga en forma activa; podrían quedar en este grupo determinadas micosis, padecimientos por virus, infecciones por clostridrias, celulitis anaeróbicas, abscesos pútridos del pulmón, colitis ulcerosas graves no específicas, complicaciones supuradas del peritoneo, cáncer, etc.

Aunque lo que se ignora a propósito de este moderno tratamiento es enorme, sin embargo, las conquistas realizadas por la penicilina hasta la fecha son de tal manera importantes, que con toda razón merece ser colocada en el grupo de los medicamentos más brillantes con que se cuenta actualmente en terapéutica.

Bibliografía.

1. Fleming, Alexander.—Brit. J. Exper. Pat. 10:226, 1929.
2. Florey H. W.—Lancet, 1:387 (marzo 27), 1943.
3. Florey H. W.—J. of Biological Chemistry, Vol. 148, mayo, 1943. 365.
4. Van Bruggen y cols.—The J. of the A.M.A. Vol. 123, No. 16, Dic. 18.
5. Rammelkamp y Ketfer.—J. of Clin. Inv. XXII, mayo, 1943. 425.
6. Abraham E. P.—Lancet, 1941, 2, 177.
7. Hobby Gladys.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 50:277, 1942.
8. Mc Intosh y Sellvie.—Lancet, 2:750, 1942.
9. Powell y Hamerson W. A.—Proc. Soc. Esper. Biol. and Med. 49:387, 1942.
10. Robson y Scott.—Lancet, 1:100 (January 23), 1943.
11. Herrel E. Wallace.—J. of the A.M.A. 124:10, 623, marzo de 1944.
12. Mahoney J. F.—Trabajo leído ante The American Public Health Association.