

La Penicilina

Un nuevo agente contra la infección bacteriana Por

el Dr. Raúl Enrique Zúñiga.

LA acción antibacteriana de la penicilina fue descubierta por Fleming, investigador inglés, quien trabajando con cultivos de *PENICILLIUM NOTATUM*, aisló esta substancia en el año 1929. Sus estudios recibieron poca atención y por un período de 11 años quedaron olvidados. Los trabajos de Chain, Florey y otros investigadores de Oxford, corroboraron las investigaciones de Fleming y consiguieron preparar cantidades importantes de esta substancia, para efectuar estudios experimentales y clínicos que están obteniendo el mayor de los éxitos y nos hacen vislumbrar la esperanza de que estas substancias lleguen a constituir muy pronto el principal agente terapéutico en la lucha contra las infecciones bacterianas.

El descubrimiento de las sulfamidas nos ha permitido disponer de un arma sumamente eficaz; gracias a ellas han disminuido considerablemente las complicaciones debidas a la generalización de las infecciones locales; pero por su uso hemos aprendido a observar que ellas no constituyen una panacea. La poca solubilidad de esta substancia hace que actúen como cuerpos extraños cuando se aplican sus cristales localmente en los tejidos. Su inhibición por el ácido paraamino benzoico y por los productos de desintegración de los tejidos, nos explican su inactividad en las colecciones purulentas (empiema, abscesos, artritis superada, etc.) El descubrimiento de la sulfamido-resistencia desarrollada por las bacterias es otra de las explicaciones de los pobres resultados que observamos en algunos casos en que utilizamos esta terapéutica.

La penicilina es una substancia que se desarrolla en los cultivos de *penicillium notatum*. Se están realizando trabajos con el objeto de obtener cultivos puros, que permitan extraer esta substancia en cantidades suficientes para determinar la estructura de su fórmula química, conseguida ésta, fácil será fabricarla sintéticamente y recién entonces podremos disponer de cantidades suficientes para aplicarla clínicamente.

Actualmente con la penicilina que se dispone se divide en tres partes; con una de ellas se están realizando los trabajos para determinar su fórmula química. Con la otra se realizan los trabajos de laboratorio para determinar su acción bacteriostática y bactericida in vitro y en los animales de experimentación y con la cantidad restante han comenzado, las tareas de investigación clínica en el hombre.

De acuerdo con Florey y sus colaboradores el extracto bruto de penicilina tiene 4 unidades. Oxford (en los Estados Unidos se le denomina unidades Florey, en honor a este investigador) por ce. de cultivo líquido, pero por medio de la absorción y reducción se pudo obtener una sal de bario con una actividad de 450 a 500 unidades por miligramo.

La penicilina es un polvo amarillo, muy soluble en agua, sumamente inestable, que se le inactiva rápidamente por los ácidos, alcalis o por calentamiento. Roberts, Doisy y sus colaboradores, trabajando con cultivos de *penicilium notatum*, consiguieron aislar otro tipo de penicilina que designaron con el nombre de "Penicilin B", que tiene como característica ser insoluble en los disolventes de los líquidos; cuando es conservada en estado sólido es estable. Difiere de la penicilina en que ataca a ambas clases de bacterias: gram positivas y gram negativas. El inconveniente de esta substancia es el ser tóxica para los animales de experimentación.

El Doctor Kocholaty trabajando con el *penicilium notatum* consiguió aislar otra substancia antibacteriana diferente de las anteriores y la designó con el nombre de Penatin, esta substancia posee propiedades bacteriostáticas y bactericidas mucho más amplias que la penicilina; ataca a algunos bacilos gram negativos, y su acción es más poderosa, siendo efectiva en diluciones infinitesimales. El penatin es una proteína que se presenta en forma de un polvo amarillento, soluble en agua, que requiere dextrosa para ser activo; probablemente es similar sino idéntico al notatin.

El gramicidin descubierto por Dubos en los cultivos de bacilos *brevis* que ataca también grandes tipos de gérmenes, gram positivos y gram negativos, ha sido abandonado, pues ha demostrado ser tóxico cuando se le inyecta en animales de laboratorio.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON LA PENICILINA

Experimentalmente la penicilina tiene propiedades bacteriostáticas y bactericidas contra los gérmenes gram positivos, pero no ataca a los gram negativos. Es activo contra el estafilococo aureus, estreptococo piógeno, neumococo, carbuncho, gonococo, bacilos de la gangrena gaseosa y actinomicos bovis.

Experimentalmente es inefectivo contra el bacilo de Koch.

La penicilina purificada inhibe los cultivos de estafilococos aureo en una dilución de 1 en 24.000.000 a 1 en "30.000.000.

En los trabajos experimentales no produce síntomas tóxicos p alteración de los elementos sanguíneos o tisurales.

Al ser inyectado en los animales de experimentación y en el hombre sus propiedades antibacterianas no son inhibidas por el ácido paraaminobenzoico o por los productos de desintegración de los tejidos que inactivan a las sulfamidas. Gracias a esta propiedad y a su gran solubilidad la penicilina es efectiva en las colecciones purulentas.

Desarrollo de una Penicilino-Resistencia en las bacterias sometidos a la presencia de esta substancia

Los Doctores Mac Kee efectuaron estudios con el objeto de determinar la resistencia a la penicilina de! neumococo tipo III, efectuaron 26 pasajes de neumococo por cultivos conteniendo la mayor cantidad de penicilina compatible con el desarrollo bacteriano, en este momento los bacilos tenían una resistencia aumentada que les hacía posible

desarrollarse en un medio conteniendo 10 veces la concentración inicial de penicilina y después de 55 pasajes se desarrollaban en un medio conteniendo 30 veces la concentración inicial.

El Dr. L. H. Schmidt ha efectuado separadamente estos mismos estudios y ha llegado a idénticas conclusiones.

Rammelkamp, Maxon y Abraham descubrieron la penicilino-resistencia en los estafilococos.

Todos estos trabajos han demostrado que los bacilos resistentes poseen una virulencia atenuada; así en el caso de los neumococos, 10 bacterias constituían la dosis mortal para la rata, y después de 55 pasajes se necesitan 9000.000.000 de bacilos para matar a una rata. La virulencia no puede ser restaurada ni aún después de 10 pasajes en la rata.

Esta es la gran diferencia que presenta la penicilina con las sulfamidas; con estas últimas, los bacilos desarrollan una sulfamido-resistencia y mantienen su virulencia inalterable.

Se ha demostrado también que la penicilino-resistencia no altera la sensibilidad para las sulfamidas, y también que la sulfamido-resistencia no altera la sensibilidad para la penicilina.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA PENICILINA

Vías de administración.—La administración por vía bucal no es efectiva, porque la penicilina es destruida por el ácido clorhídrico. La administración por vía endovenosa es perfectamente tolerada y no produce reacciones tóxicas. La administración de 10.000 unidades Florey produce una concentración efectiva contra las bacterias; esta concentración alcanza su máximo en la primera hora y desaparece en la sangre antes de cumplirse las dos horas de la inyección.

La penicilina se elimina por la orina, de donde puede ser extraída. La penicilina así recogida tiene las mismas propiedades bactericidas; Que la penicilina primitivamente inyectada.

La inyección por vía intramuscular produce una absorción más lenta, pero como la eliminación es rápida, la concentración sanguínea no es tan elevada como la que se obtiene cuando se utiliza la vía endovenosa.

La penicilina inyectada por vía endovenosa no pasa la barrera meníngea, cuando se quiere actuar sobre infecciones localizadas puede aplicarse la penicilina localmente, pues no produce alteraciones tóxicas en los tejidos.

RESULTADOS DE LA APLICACIÓN CLÍNICA EN EL HOMBRE

La resistencia de una cantidad tan limitada de penicilina hace que la experiencia actual se limite a los resultados obtenidos en pacientes seleccionados, en su mayoría portadores de una infección producida por estafilococos. No podemos por el momento efectuar una crítica del procedimiento hasta acumular una experiencia mayor, la cual será posible en cuanto se descubra la fórmula estructural de esta substancia.

En Inglaterra, Florey publicó los resultados de su experiencia clínica con resultados tan alentadores, que fue invitado a estudiar estos problemas en los Estados Unidos.

Este investigador ha tratado con éxito numerosas infecciones estafilocócicas; una infección orbitaria, cuatro osteomielitis agudas y subagudas, tres septicemias, una trombosis del seno cavernoso y una osteomielitis crónica. En los Estados Unidos el número de casos tratados con la penicilina pasa de los 300.

Las primeras observaciones clínicas fueron publicadas por Daxson de Colombia en 1941.

Los resultados de la Clínica Mayo, fueron publicados por Herrel quien efectuó el tratamiento de 8 infecciones estafilocócicas con resultados satisfactorios y utilizó esta terapéutica en un caso de endocarditis lenta a *Streptococcus viridans*, con resultados negativos.

La técnica utilizada en la Clínica Mayo fue la siguiente: Ellos consideran que la dosis más conveniente en los casos de infecciones graves es de 30.000 a 40.000 unidades Oxford en las 24 horas, por vía endovenosa. La mitad de esta dosis la disuelven en un litro de suero fisiológico, del cual inyectan 100 a 200 ce. por inyección rápida y el resto gota a gota a razón 30 a 40 gotas por minuto. El segundo litro de suero, conteniendo la cantidad restante de penicilina lo inyectan gota a gota, 8 o 10 horas más tarde.

En el Barnes Hospital Washington University, Saint Luis Mo., la penicilina ha sido utilizada en tres casos, el primero de ellos fue un hombre adulto con neumonía y derrame pleural, cuyo examen bacteriológico fue positivo, mostrando gran cantidad de neumococos. La inyección endovenosa de 10.000 unidades Florey de penicilina diluida en 500 ce. de solución glucosa al 5 por ciento, efectuada una vez por día consiguió en 5 días la normalidad de la temperatura, la esterilización del líquido pleural y la curación del enfermo.

El segundo caso tratado fue un niño, con una infección estafilocócica en un pie que se generalizó presentando todos los síntomas de una septicemia y hemocultivo positivo de estafilococo aureus; además presentaba un derrame pericárdico y estado comatoso. El drenaje quirúrgico de la infección del pie y la administración diaria de 10.001 unidades Florey de penicilina por vía intramuscular, negativizó el hemocultivo al segundo día, mejorando considerablemente el estado general; la penicilina se suprimió al quinto día y los hemocultivos efectuados en los días subsiguientes fueron siempre negativos. El niño fue dado de alta curado a los 15 días.

El tercer caso tratado fue un hombre adulto que presentaba una infección osteomielítica crónica del húmero, con un trayecto fistuloso. Se efectuó el tratamiento local por la penicilina inyectando a través de la fistula a razón 10.000 unidades diarias diluidas en solución glucosada. En una semana se consiguió el cierre del trayecto fistuloso.

BIBLIOGRAFIA

- Me Kee C—Sociedad Americana de Bacteriología, Marzo de 1942
Journal A. M. A.-Agosto de 1943. Boston City Hospital. Meetings,
Nov. de 1942. Proc. Staff Meet, Mayo Clinic, Mayo de 1942.
Universidad de Minnesota (Hospital Meeting), Abril de 1943.