ACTUALIDAD

LA PENICILINA. SUS PROPIEDADES Y USOS (*)

Por el Dr. OSCAR CORREA B.

La penicilina fué descubierta en 1929, en Londres, por Alexander Fleming. Este autor observó que un hongo, el *penicilium notatum*, en medios especiales de cultivo, elaboraba una sustancia que inhibía el desarrollo de ciertos microorganismos. Entre los gérmenes afectados se contaban los estafilococos, estreptococos, gonococos, neumococos, meningococos y el *corynebacterium difteriae*, sin que, al parecer, sufrieran ningún efecto, el bacilo coli, el H. influenza la *S. typhi*, el bacilo proteus, el bacilo piocianico y el vibrion cólera. Basado en esta observación, Fleming, propuso el empleo de caldos de cultivo de *penicilium* en el aislamiento de ciertas especies microbianas, especialmente del H. influenza. Como extensión a estos estudios, inyectó animales con caldo que contenía penicilina y notó que la toxicidad de éste no era mayor que la del caldo puro, comprobación que lo llevó a vislumbrar la posibilidad que este nuevo producto pudiera en el futuro ser útil en el tratamiento de infecciones humanas.

No obstante el alto valor científico de estos trabajos y sus valiosas proyecciones prácticas, ellos no lograron despertar la atención que merecían. En efecto, si bien en los años siguientes hay varios investigadores que trabajan en este campo, entre ellos Clutterbuck, Lovell y Raistrick y Reid, sus estudios no alcanzaron gran profundidad y más bien se limitaron a confirmar los descubrimientos de Fleming. Se llega, así, al año 1940, en que un grupo de investigadores de Oxford, encabezados por Chain y Florey, se dan a la tarea de extender y ahondar estos estudios. Sus propósitos eran junto con per-

(*) Un resumen de esta revisión se expuso en reunión clínica del Hospital Luis Calvo Mackenna, celebrada el 22 de diciembre pasado.

feccionar los métodos de obtención y purificación de la penicilina poner en práctica tests que permitieran precisar con exactitud su poder antibacteriano. Puede decirse que estos autores alcanzaron completo éxito en sus trabajos. En efecto, gracias a la introducción de nuevos medios y técnicas en el cultivo del hongo les fué posible aumentar en forma considerable la producción de penicilina del medio, del cual aislaron un polvo café, muy estable y fácilmente soluble en agua. Las pruebas experimentales realizadas tanto en cepas de diversos microorganismos como en animales de laboratorio, laúchas, ratas y gatos, revelaron que este producto, además de potente quimioterápico, era totalmente inocuo. Los autores dieron a conocer estos resultados en una comunicación preliminar aparecida a mediados de 1940, la que completan, un año más tarde, con un extenso y detallado artículo. Este contiene investigaciones llevadas a cabo con un material más puro que el empleado por ellos anteriormente y alrededor de mil veces más fuerte que el usado por Fleming. Junto a minuciosas experiencias in vitro e in vivo, en diferentes animales, presentan la primera prueba clínica de esta nueva sustancia.

El conocimiento de estos trabajos, como era de esperar, despertó gran interés en todas partes, en especial en los Estados Unidos de Norteamérica. En respuesta a este sentimiento, la Rockefeller Foundation, que hasta la fecha había, en parte, financiado las investigaciones, invitó a visitar la Unión al Profesor Florey. Puede decirse, sin exageración, que de esta visita depende el actual gran desarrollo de este nuevo agente terapéutico. En efecto, convencido Florey que dadas las dificultades de cultivo del hongo y sus escasos recursos económicos, sólo después de mucho tiempo podría la penicilina llegar a ser, en sus manos, un producto de aplicación clínica, dedicó sus mayores esfuerzos a interesar en ella a las autoridades médicas del ejército y a los jefes de grandes laboratorios. Su labor en este sentido tuvo tal éxito que ya a fines de 1941, a sólo escasas semanas de su llegada, varias importantes firmas anunciaron su decisión de trabajar en la producción en gran escala de penicilina. Posteriormente se han unido a éstas nuevas casas, en forma que a la fecha suman aproximadamente una veintena las con secciones especiales dedicadas a este fin, entre las cuales cabe destacar las siguientes: Merk, Squibb, Pfizer, Lederle, Winthrop y Abbott.

No obstante el creciente interés en la preparación de penicilina, la cantidad de ella, actualmente disponible, es escasa.

Tal hecho se debe a las serias dificultades que envuelve su producción. El hongo no sólo elabora cantidades pequeñas del producto, sino que, además, trabaja lentamente. Se necesitan alrededor de 20 litros de líquido de cultivo para obtener 1 gramo de sustancia. Esta es muy inestable en soluciones impuras lo mismo que fácilmente destruida por diversos elementos de contaminación, a los cuales, por desgracia, los cultivos son altamente susceptibles. Si a esto agregamos que es menester una cuidadosa selección de las cepas de hongos, desde que existen algunas de muy bajo rendimiento, junto con métodos adecuados para la extracción, purificación y estabilización del producto puro, se comprenderá por qué hasta hoy las cantidades de penicilina a mano son todavía reducidas.

Experiencias in vitro.

Se ha comprobado que la penicilina no destruye los microorganismos sino que sólo inhibe su multiplicación. Su poder en este sentido es enorme. A diluciones ya de 1 por 2.000.000 impide el crecimiento del gonococo, acción que también demuestra a concentración de 1 por 1.000.000 sobre el estafilococo, meningococo, etc. En el cuadro adjunto, tomado de una de las publicaciones del grupo de Oxford, aparece con detalles esta materia. Es necesario hacer presente que dicha lista de actividad no debe ser considerada como completa ni definitiva. Efectivamente, no sólo no han sido estudiadas varias especies microbianas ni todas las cepas de un mismo germen, sino que la mayor parte de los resultados se han obtenido con un producto relativamente impuro. Esta última circunstancia hace esperar, como los propios autores lo expresan, que el verdadero efecto de la penicilina sea aún mayor.

Entre los experimentos que apoyan la opinión que la penicilina actúa como bacteriostático, vale mencionar los dos siguientes: 1. La adición de penicilina hasta concentración de 1 por 1.000 a un cultivo de estafilococos no modifica el consumo de oxígeno de éste durante tres horas. 2. El cultivo anterior, en las condiciones expuestas, da origen al desarrollo de gran número de colonias después de 24 horas de incubación a 37 C. Según puede verse, la acción de la penicilina se acerca a la de los sulfonamidos. Existen, sin embargo, al-

gunas diferencias entre ambas, a saber: 1.º El poder bacterios-tático de la penicilina sobre los estreptococos y estafilococos es mucho mayor que el de las sulfadrogas. 2.º La acción de la penicilina sobre los gérmenes nombrados, a diferencia de la demostrada por aquéllas, es sólo escasamente influenciada por el número de bacterios. No obstante la existencia en los

Especies microbianas	N.º de cepas	Dilución
Gonococo	6	2.000.000
Meningococo	1	1.000.000
Estaf. aureus	4	"
Estrep. piógeno	3	"
B. Antracis	1	"
A. Bovis (hominis)	1	"
Cl. tetánico	1	"
Cl. welchi	1	1.500.000
Cl. séptico	1	300.000
Cl. oedematiens	1	"
Estrep. viridans	2	625.000
Neumococo	6	250.000
C. difteria (mitis)	1	125.000
C. difteria (gravis)	1	32.000
S. gartner	1	20.000
S. typhi	2	10.000
Neumococo	3	9.000
Estrep. anaerobio	1	4.000
Proteus	3	"
Estrep. viridans	1	"
Past. pestis	2	1.000
S. typhimurium	1	< 1.000
S. paratyphi B.	2	"
Bact. disenterico Shiga	1	2.000
Br. abortus	1	"
Br. melitensis	1	< 1.000
Estrep. anaerobio	1	< 4.000
V. cólera	1	< 1.000
Bact. coli	5	< 1.000
Bact. friedlander	1	"
Ps. piocianico	2	"
Bacilo de Koch	1	"
L. ictero-hemorrágica	1	< 3.600

Cuadro sobre la acción antimicrobiana in vitro de la penicilina. La columna de la derecha contiene las diluciones a las cuales la sustancia demuestra efectos inhibitorios totales. Nótese la aparición a diferentes niveles de algunas cepas de neumococos, estreptococos viridans y estreptococos anaerobios.

medios de cultivo de varios millones de estreptococos y estafilococos por c. c. su multiplicación puede ser completamente inhibida por concentraciones de penicilina de 1 por 1.000.000. 3.º La acción de la penicilina no es entorpecida en lo más mínimo por productos del desdoblamiento de las proteínas, autólisis de los tejidos o pus, materiales que in vitro anulan el efecto bacteriostático de los sulfonamidos.

En conocimiento del hecho que las sustancias bacteriostáticas dependen en sus propiedades en gran parte de la actividad de los leucocitos desde un comienzo revistió especial importancia conocer el efecto de la penicilina sobre estos elementos. Los estudios llevados a cabo al respecto han revelado que la penicilina es menos tóxica que las drogas sulfonamidas. En concentración de 1 por 5.000 los leucocitos conservan íntegra su actividad. Esta comprobación posee gran valor desde que el empleo de esta nueva sustancia a diluciones muy superiores a la mencionada alejan toda posibilidad de interferencia de su acción con la función leucocitaria.

Acción in vivo.

Los estudios en este sentido se han realizado en animales de experimentación y en el hombre. Entre los primeros se han usado laúchas, ratas y gatos. Uno de los objetivos principales fué saber si la penicilina poseía o no efectos tóxicos. Con este fin se separó un grupo de animales normales en los cuales se inyectó penicilina por vía subcutánea e intravenosa. En ninguno de los animales se comprobó manifestaciones nocivas y sólo apareció, en aquéllos que recibieron inyecciones subcutáneas de soluciones fuertes (10 mg. de penicilina en 0.3 cc.), un discreto y fugaz edema en el sitio correspondiente, efecto atribuible a la hipertonicidad de la solución. En las laúchas la inyección intravenosa de 20 mg. de la sustancia fué completamente inocua. Igual resultado se obtuvo en ratas y gatos con dosis mayores.

Los efectos terapéuticos se estudiaron en laúchas infectadas con estreptococos, estafilococos y *Clostridium séptico*. El tratamiento se condujo en forma tal que durante todo el periodo del test existió en los tejidos una concentración conveniente de sustancia. Esto se logró mediante el uso de soluciones que contenían 10 mg. por cc. suministradas en inyecciones subcutáneas cada tres horas durante las primeras 32 a 37 horas y luego a intervalos mayores. El resultado

de la prueba fué un franco éxito. De 25 laúchas que componían cada grupo, 24, 21 y 24 salvaron en contraste con los animales de control de los cuales todos murieron. Un hecho interesante en esta experiencia fué la conducta de las laúchas infectadas. De un estado casi agónico, a sólo algunas horas de iniciado el experimento, su condición rápidamente mejoró hasta llegar a estar en su mayoría completamente bien al término de 24 a 36 horas.

Otra cuestión que desde un principio hubo gran interés en conocer fué si los gérmenes, tal como sucede con los sulfonamidos, se adaptaban a la penicilina. Con el objeto de hacer luz al respecto, Abraham y colaboradores cultivaron una cepa de estafilococos aureus durante algunos meses en caldo con cantidades crecientes de sustancia. Al término de algunos días fué ya posible demostrar un aumento de resistencia de los microorganismos, los cuales podían multiplicarse satisfactoriamente en concentraciones de penicilina el doble de la dilución inhibitoria primitiva. Este experimento se continuó durante varias semanas al cabo de las cuales se obtuvo una cepa cuya adaptación era tal que lograba desarrollarse sin dificultad en medios con concentración de penicilina mil veces superior a la que inhibía la cepa inicial. Mientras esta última era casi totalmente inhibida en diluciones al 1 por 1.000.000 la cepa adaptada crecía perfectamente en medios con concentración de 1 por 1.000. Estos estudios se han extendido posteriormente a los animales de experimentación con resultados idénticos. Schmidt y colaboradores, por ejemplo, inyectaron intraperitonealmente laúchas blancas con caldo de cultivo de neumococos tipo 1 y 3. Las laúchas se separaron en cuatro grupos, cada uno compuesto de 10 animales, de los cuales tres recibieron tratamiento con penicilina, mientras el cuarto sirvió de control. Cada uno de los grupos tratados se sometió a una dosis distinta de penicilina. Así, las laúchas del primer grupo recibieron 2.000 unidades Oxford, las del segundo 1.000 y las del tercero 500. Los resultados fueron estrechamente paralelos a la intensidad del tratamiento. A diferencia de las laúchas del grupo de control, en el cual todas murieron, el 100 % de las integrantes del primer grupo, el 50 % del segundo grupo y el 10 % del tercer grupo, sobrevivieron. Cultivos mixtos de las laúchas muertas se emplearon para inocular una laúcha normal de cuya sangre se obtuvieron cepas para infectar nuevamente varias series de animales. Estas recibieron un tratamiento idéntico al de la experiencia

anterior. Inoculaciones como las detalladas se continuaron en nuevos grupos de láuchas hasta obtener en el sexto pasaje gérmenes de una resistencia tal que prácticamente no eran afectados por la adición al medio de 2,000 unidades Oxford. Estudios posteriores han revelado que esta resistencia es estable y que se transmite con tal carácter en forma hereditaria.

Absorción y excreción.

Ambos fenómenos se han estudiado en detalle tanto en el hombre como en animales de laboratorio. De estos trabajos se desprende que la vía oral, a diferencia de lo que sucede con los sulfonamidos, es inapropiada para la administración de la droga. Si bien la sustancia es inocua sobre la mucosa intestinal, la acidez gástrica fácilmente la destruye. A pesar de los numerosos ensayos para obviar este inconveniente, entre ellos la adición de sustancias que elevan el pH del contenido gástrico, el uso de cápsulas queratinizadas, el suministro de la sustancia por sonda duodenal, etc., tal ruta no debe ser empleada. Igual advertencia vale para la administración rectal, debido al efecto inactivante que la *Escherichia coli* ejerce sobre la penicilina.

Siguiente a la inyección intravenosa la penicilina alcanza una alta concentración en el plasma. Por vía intramuscular su absorción es relativamente lenta, menor si se inyecta en el espacio subcutáneo y aun más baja si se usa la vía intraespinal. Esta última es, además, ligeramente irritante. Su lenta absorción del canal raquídeo se reconoce por el hecho que aun después de 30 horas de la inyección de 10,000 unidades Oxford es posible descubrir droga en el líquido espinal. Según trabajos de Rammelkamp y Keefer en pacientes con meningitis su absorción se haría en forma más rápida, fenómeno que se prueba tanto por la aparición en la sangre de cantidades apreciables de ella horas después de su inyección como del aumento de su eliminación urinaria en tales circunstancias.

La penicilina es también difícilmente absorbida de las cavidades, espacio pleural, articulaciones, etc. Líquidos pleurales o articulares extraídos muchas horas después de la inyección de la sustancia muestran cantidades importantes de ella.

Los estudios sobre distribución de la penicilina han demostrado que penetra con dificultad los glóbulos rojos, en los cuales su concentración nunca alcanza al 10 % de la existente en el plasma. Después de su inyección intravenosa no

ha sido posible encontrarla en el líquido céfalo-raquídeo, saliva ni lágrimas.

La penicilina es eliminada rápidamente del organismo. Este proceso se efectúa sobre todo por la orina y su velocidad guarda estrecha relación con la vía de administración empleada. Es muy rápida en casos de inyección intravenosa, menos veloz cuando se administra por vía intramuscular y, en general, bastante lenta si se suministra subcutánea o intratecalmente. Administrada por vía digestiva, sea oral, recta o duodenal, se excreta en cantidades muy pequeñas. Si bien es en casos en que se da intravenosamente cuando la eliminación de penicilina alcanza su mayor porcentaje, éste es siempre alto, sea cual fuere la vía que se usa, y en general alcanza al 50 % de la dosis inyectada.

Un hecho digno de notar es la falta de transformación que experimenta la penicilina en su paso a través del organismo. Tal comprobación ha inducido, dadas las dificultades que entraban su producción, a desarrollar métodos de recuperación de la sustancia de la orina. Un fenómeno interesante en este terreno es la purificación de que es objeto el material inyectado cuando contiene como impureza pirógeno.

Fuera del riñón hay pruebas de que el hígado elimina también penicilina. Da apoyo a esta afirmación la comprobación de cantidades importantes de ella en la bilis. No ha sido posible precisar todavía qué otros órganos intervienen en su excreción como tampoco la suerte de aquella porción no eliminada. Se ha tratado infructuosamente de esclarecer este último punto. En efecto, la incubación de penicilina con trocitos de diferentes tejidos, hígado, riñón, bazo, cerebro, músculo, ganglio linfático, pulmón e intestino, no ha dado lugar a una disminución de su concentración.

Administración y dosis.

Desde la publicación de Abraham et al. hasta la fecha, tanto la vía de administración de la penicilina como sus dosis, han experimentado cambios. Aun cuando todavía no se dispone de un esquema definitivo se tiene ya la práctica suficiente para sentar algunas normas.

De acuerdo con los datos ya expuestos, la vía más apropiada es la intravenosa, a la cual, en ocasiones, se hace necesario combinar la intramuscular. Esto sucede en casos de tratamiento prolongado, de duración, en algunas circunstancias,

de varias semanas y en aquellos pacientes que demuestran cierta intolerancia a la administración intravenosa. Como excepción a esta conducta, que es la usual frente a la mayor parte de las infecciones, la penicilina debe ser colocada en ciertos casos en contacto directo con los tejidos afectados. Tal ocurre en procesos como meningitis, empiemas, afecciones del pericardio y articulaciones y lesiones de la piel debido a que en estas circunstancias, por razones conocidas, su difusión a las estructuras comprometidas es escasa.

Respecto a las dosis de penicilina, ellas dependen, como es fácil comprender, tanto del tipo como de la intensidad de la infección. El objetivo del tratamiento es siempre alcanzar una concentración sanguínea adecuada de la sustancia lo más rápidamente posible, la que se debe mantener de acuerdo con la evolución clínica. Como un medio de facilitar este control se han ideado métodos de titulación de la droga, los cuales son aplicables tanto a la sangre como a los líquidos y exudados. Todos se basan en la comparación de la actividad de la solución que se investiga con soluciones conocidas de penicilina. Como elemento de trabajo se emplea una cepa standard de estreptococo hemolítico o estafilococo aureus o el propio germen del paciente. Un importante criterio de apreciación es también, como se comprende, la observación del enfermo. El control cuidadoso de su sintomatología constituye siempre un guía muy útil.

La penicilina se entrega al comercio en ampolletas de 5,000, 10,000, 25,000, 100,000 y 1,000,000 de unidades Oxford o Florey, como indistintamente se las designa. Aun cuando sobre la definición de éstas, hay ligeras diferencias derivadas de la técnica de trabajo, son especialmente conocidas las dos siguientes: 1. (medio líquido) aquella cantidad que agregada a 50 cc. de un cultivo de estafilococo aureus inhibe totalmente el desarrollo de éstos; y 2. (medio sólido) la cantidad que implantada en una placa de agar sembrada con estafilococo aureus produce un halo de extinción circular de 20 mm. de diámetro.

El grado de dilución de la penicilina depende de la vía a emplear. Si va a ser administrada en inyección intravenosa es corriente disolverla en solución isotónica de cloruro de sodio. La solución debe ser preparada en forma que su concentración fluctúe entre 1,000 y 5,000 unidades por cc. Cuando en lugar de inyecciones se indica en flebotomía, su concentración es mucho menor y, por lo general, no sube de 25

a 50 unidades por cc., ya en suero fisiológico o en solución isotónica de glucosa. En cuanto a las soluciones a inyectar por vía intramuscular, se preparan en suero fisiológico y tienen 5,000 unidades por cc., y las para uso local, ya en cavidades o superficies, en igual diluyente, de 250 a 500 unidades por cc.

Uso clínico.

Hasta la fecha son contadas las publicaciones sobre el empleo en clínica de la penicilina. El primer relato en este campo es el de Abraham y colaboradores, al cual ya nos hemos referido antes desde otro punto de vista. Su material lo constituyeron 10 pacientes, afectos de infecciones diversas, en su mayoría producidas por el estreptococo hemolítico y el estafilococo aureus. La característica común de todas ellas, se tratase de abscesos múltiples, piurias, osteomielitis u otros procesos, era su resistencia a la sulfonamidoterapia. A pesar de la gravedad de todos los casos, sólo uno, que presentaba trombosis del seno cavernoso, falleció.

A mediados del año en curso, Herrel, Cook y Thompson, de la Clínica Mayo, publican la segunda experiencia en este nuevo terreno de la quimioterapia. Deriva del tratamiento de tres sujetos con gonorrea crónica resistente a los sulfonamidos en uso. En conocimiento que la penicilina se excreta en su mayor parte por la orina, los autores eligieron intencionalmente este tipo de pacientes. Tal razón les hacía esperar una acción eficaz de la sustancia en dichos casos, consideración que revestía gran importancia dadas las cantidades limitadas del producto. En los tres casos el tratamiento tuvo un éxito dramático. A sólo horas de su iniciación se pudo notar gran mejoría de los síntomas disúricos junto a una disminución muy marcada de la secreción, que aun desapareció totalmente a las cinco horas en uno de los enfermos. Los cultivos de orina y de secreción prostática de dos de los pacientes realizados doce y diecisiete horas después, respectivamente, de empezado el tratamiento y algo más tarde en el restante, dieron resultados completamente negativos. En los tres pacientes la penicilina se administró por flebotomía. Durante el primer día la dosis fué de 32,000 unidades, cantidad que en uno de los casos se mantuvo en las 24 horas siguientes para disminuir a 28,000 y 24,000 en los otros dos. El tratamiento se suspendió entre el tercero y cuarto día.

A las dos publicaciones reseñadas, de material escaso, según hemos visto, ha venido a sumarse en agosto recién pa-

sado una importante comunicación de Keefer y colaboradores que resume un extenso estudio realizado últimamente en los EE. UU. de Norteamérica, bajo el control directo del Consejo Nacional de Investigación. Comprende 500 casos seleccionados entre aquéllos con infecciones resistentes a las sulfadrogas, a saber: bacteremia por estafilococo aureus, infecciones locales por estafilococo sin respuesta a los sulfonamidos, infecciones estreptocócicas y neumonía neumocócica, de igual conducta, meningitis y empiema por neumococos, estreptococos o estafilococos y endocarditis bacteriana subaguda. En atención a las características terapéuticas y clínicas de cada grupo, haremos una síntesis separada de ellos.

Infecciones estafilocócicas.

Bacteremia por estafilococo aureus.

Este grupo comprende 91 pacientes, de los cuales 54, el 60 %, sanaron; 34, el 37 %, fallecieron, y 3, el 3 %, no demostraron ningún efecto mientras eran tratados. Estas cifras deben ser consideradas muy favorables dada la gran mortalidad que ordinariamente presenta este cuadro. Como los autores lo hacen ver, es muy posible que hubieran sido aun mejores desde que, por la experiencia hoy acumulada, es evidente que muchos de los casos fueron insuficientemente tratados.

Tanto la duración como la intensidad del tratamiento variaron de acuerdo con el carácter de la infección. En general, éste fluctuó de 4 a 52 días y, la cantidad de penicilina, de 100,000 unidades, en algunos lactantes, a 3.465,000, en varios adultos. De los casos fallecidos ninguno demostró signos de mejoría durante el tratamiento.

Infecciones por estafilococos aureus sin bacteremia.

Este grupo lo componen varios tipos de lesiones, osteomielitis, empiemas, infecciones de la piel y tejido subcutáneo y quemaduras.

Osteomielitis.—Se trataron en total 55 pacientes. Salvo 7 en quienes no se comprobó ningún resultado, todos sanaron o mejoraron en forma manifiesta. El exudado rápidamente disminuyó y se hizo estéril, a lo cual siguió la cicatrización completa en el plazo de dos a tres semanas. Vale hacer presente que en muchos pacientes las lesiones existían desde meses o años. En vista del carácter altamente recidivante de este

proceso los autores previenen sobre la aparición de nuevos brotes y creen que sus resultados no deben ser considerados como definitivos. Desde la suspensión del tratamiento hasta la fecha en que prepararon el artículo, cierto número de pacientes mostraron signos de reactivación del proceso.

La vía de administración de la penicilina en el curso de este ensayo fué múltiple: gota a gota intravenosa, inyección intravenosa o intramuscular y aplicación local.

Empiema.—De 9 pacientes que recibieron tratamiento en 9 se tuvo éxito. La penicilina se aplicó en solución directamente en la cavidad pleural. No es aconsejable usar ésta como líquido de lavado desde que para obtener el máximo efecto bacteriostático se requiere el contacto de la sustancia con los microorganismos durante varias horas. El exudado se esterilizó pocos días después de la inyección de 40,000 a 50,000 unidades. En algunos pacientes fué necesario combinar esta terapéutica con el drenaje quirúrgico, a continuación del cual se pudo mantener aséptica la cavidad mediante la inyección diaria de penicilina.

Infecciones de la piel y tejidos subcutáneos.—De 23 pacientes que presentaban este tipo de lesiones, 19 sanaron totalmente o experimentaron gran mejoría. De estos últimos 7 recibieron tratamiento local en forma de curaciones húmedas preparadas en soluciones de penicilina que contenían de 200 a 250 unidades por cc., aplicación que se mantenía durante tres a seis días. En el resto de los sujetos el tratamiento se hizo mediante inyecciones intravenosas o intramusculares, que se emplearon, según el caso, de tres a veinte y un días.

Los autores estiman que en muchas de estas infecciones es conveniente combinar al tratamiento local el parenteral.

Quemaduras.—En este rubro se incluyen 9 pacientes de los cuales 4 fallecieron. Estos últimos presentaban quemaduras extensas del tronco y extremidades. La penicilina se usó tanto localmente como en inyección intravenosa.

Infecciones estreptocócicas.

Este grupo lo constituyeron 33 pacientes de los cuales 23 tenían infecciones por estreptococo hemolítico, 6 por estreptococo anaerobio y 4 por estreptococo no hemolítico.

Inyecciones por estreptococo hemolítico.—Del total antes indicado, 13 mejoraron, 7 fallecieron y 3 no experimentaron ningún cambio.

Infecciones por estreptococo anaerobio.—De 6 pacientes con infecciones de esta etiología, 4 salvaron. Los restantes, ambos con infección uterina, presentaron complicaciones, uno, embolia pulmonar, y, el otro, abscesos múltiples del pulmón.

Infecciones por estreptococo no hemolítico.—Los resultados fueron nulos. Al lado de tres pacientes que fallecieron, el cuarto no demostró la menor mejoría. De los fallecidos, 2 tenían absceso cerebral y, el tercero, abscesos múltiples.

Infecciones neumocócicas.

Se ensayó la penicilina en 76 pacientes con lesiones neumocócicas de diversa localización, entre ellos 23 con meningitis. El resultado fué el siguiente: 45 salvaron, 29 fallecieron y 2 no dieron muestras de ser influenciados por la terapéutica. Conviene advertir que en los pacientes con meningitis, de los cuales 7 recuperaron, el tratamiento en muchos de ellos fué insuficiente y tardío. No sólo, en efecto, se usaron dosis muy bajas sino se descuidó la inyección intratecal. La experiencia que hoy se tiene sobre dosaje así como el conocimiento que la sustancia atraviesa con dificultad las meninges, según se desprende de los trabajos de Rammelkamp y Keefer, inducen a suponer que con un plan terapéutico mejor concebido los resultados habrían sido superiores.

Infecciones gonocócicas.

En ninguna otra infección el uso de la penicilina ha dado resultados más halagadores. De 129 casos tratados, 125 respondieron favorablemente. Un hecho digno de registrar es la rapidez con la cual se llegó a la curación. En efecto, la mayor parte de los pacientes estuvieron sanos cuarenta y ocho horas después de iniciada la medicación. La pauta terapéutica, ligeramente variable de un sujeto a otro, consistió en administrar de 10,000 a 20,000 y 25,000 unidades cada tres horas, dosaje que se continuó hasta alcanzar una cantidad total de 100,000 a 160,000 unidades. Basta sólo el conocimiento de estas dosis para comprender la alta efectividad de la penicilina para este tipo de infecciones, hecho que cobra mayor importancia si se considera que los pacientes sometidos a la prueba habían sido todos tratados por sulfadrogas sin ningún resultado.

Endocarditis bacteriana subaguda.

Los resultados en esta afección han sido hasta ahora pobres. Si bien hay pruebas que en algunos casos es posible esterilizar la corriente sanguínea, tal efecto es, desgraciadamente, sólo temporal. De 17 pacientes tratados, 4 fallecieron, 10 no demostraron ningún efecto y los tres restantes acusaron mejoría transitoria. El tratamiento se extendió de nueve a veinte y seis días con una cantidad total de penicilina variable de 240.000 a 1.760.000 unidades.

Fuera de las infecciones señaladas, 12 pacientes con procesos diversos recibieron penicilina. De éstos 5 salvaron, 3 fallecieron y en 4 no se comprobó ningún efecto. De los fallecidos, 2 tenían actinomicosis y, el tercero, un absceso pútrido del pulmón.

Esquema general de tratamiento.

Basados en la experiencia adquirida en el curso del estudio anterior, los autores proponen un esquema terapéutico a usar frente a las infecciones revisadas. Está demás hacer presente que no es absoluto y que, por el contrario, puede ser modificado de acuerdo con las circunstancias y el caso.

A) Infecciones graves por estreptococo hemolítico, estafilococo aureus o neumococo, con o sin bacteremia.

El tratamiento se debe iniciar con 15.000 a 20.000 unidades de una vez y luego continuar con 5.000 unidades cada hora en inyección o fleboelisis. En algunos casos es necesario subir esta última dosis a 10.000 o más unidades, pauta que conviene seguir hasta que la temperatura ha vuelto a la normal. Desde este momento la cantidad total diaria se reduce a la mitad y se continúa así hasta por lo menos siete días.

B) Fracturas compuestas infectadas o infecciones de las partes blandas.

Se empieza con 10.000 unidades, dosis, que se repite cada dos horas o se sube a 15.000 unidades cada tres horas. La sustancia se administra por vía parenteral, a la cual, en algunos casos, conviene combinar la aplicación local. Esta norma puede modificarse de acuerdo con el grado de la infección y la respuesta del paciente.

C) Gonorrea resistente a los sulfonamidos.

El mejor tratamiento parece ser aquel que contempla la administración de 10.000 unidades cada tres horas en

forma intravenosa o intramuscular, hasta completar doce dosis, ó 20,000 unidades cada tres horas hasta enterar 100,000 unidades. Es necesario controlar los resultados con cultivos de secreción.

D) Empiema estreptocócico, neumocócico y estafilócico.

La solución de penicilina no debe ser empleada en irrigación sino inyectada en la cavidad del empiema una o dos veces al día después de aspiración del pus o líquido. La cantidad de sustancia depende del tamaño de la cavidad, tipo de infección y número de gérmenes y corrientemente fluctúa entre 30,000 a 40,000 unidades. La penicilina se disuelve en suero fisiológico.

E) Meningitis estafilocócica, neumocócica y estreptocócica.

Desde que la penicilina no atraviesa en cantidades apreciables las meninges, frente a un cuadro con compromiso de estas membranas se hace necesario su inyección en el espacio subaracnoideo o cisternal. La dosis diaria es de 10,000 a 20,000 unidades, disueltas en suero fisiológico y en concentración de 1,000 unidades por cc. En combinación a este tratamiento deben hacerse inyecciones intravenosas o intramusculares de la sustancia.

F) Neumonía neumocócica.

En atención a que esta afección responde bien a los sulfonamidos sólo contados casos han sido seleccionados para tratamiento con penicilina. Dentro de su reducida experiencia los autores recomiendan como conveniente la administración de 60,000 a 90,000 unidades diarias durante un lapso de tres a siete días.

Reacciones tóxicas.

Aunque no es todavía posible presentar un cuadro completo de la variedad e incidencia de las manifestaciones tóxicas de la penicilina, los datos hasta ahora a mano señalan a esta sustancia como el quimioterápico actual más inocuo. Substancia esta afirmación el trabajo de Keefer y colaboradores, ya analizado. En dicho estudio ningún paciente presentó reacciones graves. Ellas se limitaron a escalofríos y fiebre, fiebre sola, urticaria, tromboflebitis y molestias diversas como sensación de bochorno, de constricción torácica, cefalea, prurito escrotal y dolor muscular.

En 12 pacientes se observó escalofríos y fiebre (2,4 %) y en 5 (1 %), fiebre sola. Su incidencia parece aumentar en casos de inyecciones repetidas así como con el uso de soluciones concentradas. Los otros síntomas, cefalea, sensación de azoramiento o bochorno, etc., revistieron escasa importancia. En ningún caso duraron más de algunos minutos. Estudios últimos prueban que se deberían a impurezas desde que con material filtrado no se producen.

Junto a los datos consignados es de interés hacer notar que hasta la fecha no se ha demostrado la constitución de sensibilidad a la penicilina. Tal observación es importante desde que muchos pacientes han sido sometidos a tratamientos prolongados y entre ellos un porcentaje apreciable a curas repetidas. Por último, no se debe olvidar que la baja proporción de reacciones tóxicas señalada se ha presentado con un material que sólo en el 10 a 15 por ciento es penicilina, hecho que hace abrigar fundadas esperanzas para que en el futuro, cuando se disponga de un producto más puro, esta sea aun menor.

Bibliografía.

- ABRAHAM E., CHAIN E., FLETCHER C., GARDNER A., HEATLEY N., JENNINGS M. y FLOREY H.—Further observations on penicillin. *Lancet* 2:177-188. 16 de agosto de 1941.
- CHAIN E., FLOREY H., GARDNER A., HEATLEY N., JENNINGS M., ORR-EWING J. y SANDERS A.—Penicillin as chemotherapeutic agent. *Lancet* 2:226-228. 24 de agosto de 1949.
- HERRTEL W., COOK E. y THOMPSON L.—Use of penicillin in sulfonamide resistant gonorrheal infections. *J. A. M. A.* 122:289-292. 29 de mayo de 1943.
- J. A. M. A.* Editorial.—Penicillin fast bacteria. 122:748. 10 de julio de 1943.
- KEEFER C., BLAKE F., MARSHALL E., LOCKWOOD y J. WOOD W.—Penicillin in the treatment of infections. *J. A. M. A.* 122:1217-1224. 28 de agosto de 1943.
- MEYER K., CHAFFEE E., HOBBY G., DAWSON M., SCHWENK E., y FLETCHER G.—On penicillin. *Science* 66:20-21. 3 de julio de 1942.
- RAMMELKAMP C. y KEEFER C.—The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. *Am. J. M. Sc.* 205:342-350. Marzo de 1943.
- RAMMELKAMP C. y KEEFER C.—The absorption, excretion and distribution of penicillin. *J. Clin. Investigation* 22:425 Mayo de 1943.
- RICHARD A.—Penicillin. Statement released by the committee on medical research. *J. A. M. A.* 122:235. 22 de mayo de 1943.