PENICILINA (*)

Dr. MARIO PRADO LE-FORT

Sub-Director del Instituto Bacteriológico.

Los detalles del mayor descubrimiento relacionado con la quimioterapia realizado por A. Flemming, en 1929, son del dominio común: una placa de cultivo de estafilococos se contaminó con un hongo-*penicilum notatum*. Alrededor de la colonia del hongo los microbios se lisaron hasta desaparecer. Existía, pues, una sustancia difusible, producto del metabolismo del hongo antagónica para la bacteria (antibiótica). Flemming, además, obtuvo esta misma sustancia que denominó penicilina, en cultivo líquido que inhibía en altas diluciones el crecimiento del estafilococo y de otras bacterias patógenas sin afectar a gérmenes Gram negativos como *B. Coli* y *S. Typhi*. Este caldo no era para conejos más tóxico que el caldo ordinario y no afectaba a los leucocitos. Sugirió su posible utilidad como antiséptico en heridas infectadas y lo describió como un medio para facilitar el aislamiento de gérmenes hemófilos no sensibles al antibiótico.

El hecho de iniciarse en esta fecha la quimioterapia con sulfamidas, restó toda posibilidad de progreso en el conocimiento de una sustancia difícil de obtener y no identificada químicamente como la penicilina.

Hasta 1940 no se dió un impulso verdadero destinado a obtener este principio en cantidades útiles. Un paso definitivo fué el establecimiento de un método de titulación descrito por Heatley basado en la inhibición del desarrollo de estafilococo por la difusión de la sustancia en estudio colocada en un pequeño recipiente en una placa de agar. Fué este el origen de la unidad Oxford usada hasta este momento.

(*) La Sociedad Chilena de Pediatría dedicó 2 sesiones especiales para discutir el tema: "Penicilina y su aplicación en la infancia", cuyas actas aparecen en este número.

Producción.—Existen dos problemas: obtención del principio activo en el caldo en alta concentración y purificación de él para su administración y conservación. Hasta hace poco todos los métodos se basaron en el crecimiento del hongo en la superficie del medio colocado en frascos planos. El rendimiento de 10 unidades por cc. se acrecentó a 100 cuando se describió el uso de una sustancia nutritiva activadora extraída del maíz, pero los volúmenes de materiales usados han llevado a estudiar el crecimiento del hongo en profundidad en grandes depósitos aerados forzosamente, y este método ha solucionado el problema industrial.

Purificación y envase.—La base de la extracción radica en la formación de un compuesto ácido muy inestable en solución acuosa, pero estable en solventes orgánicos (cloroformo, acetato de amilo). De este compuesto se pasa por alcalinización a la sal correspondiente, sódica o cálcica, solubles en agua y relativamente estables. La repetición de este proceso permite la obtención final de un producto purificado que contiene alrededor de 1,000 unidades por miligramo, con la pérdida del 50 % del principio activo original del caldo. Es posible hoy obtener la sustancia cristalizada, pero con bajo rendimiento y con ventajas terapéuticas insignificantes.

La síntesis de este compuesto es la meta final de los investigadores, pero su posible obtención no ha sido obstáculo para que se inviertan grandes sumas en la instalación de plantas elaboradoras por el método fermentativo.

La estabilidad del producto final (mayor en la sal cálcica que en la sódica) se obtiene secándolo al vacío previa congelación. El envase corriente contiene 100,000 unidades Oxford de un polvo amarillento de fácil disolución. Esta solución se conserva a 5° por varios días sin alteración apreciable.

Gérmenes sensibles.—Hay paralelismo entre la sensibilidad a la penicilina in vitro e in vivo para los gérmenes patógenos. La droga actúa paralizando la actividad de los microorganismos sensibles y permitiendo la libre acción de las defensas fagocitarias en los enfermos en tratamiento, o dejando transparentes los medios sembrados en las pruebas in vitro.

Ciertas cepas de especies microbianas sensibles se muestran resistentes y otras parecen acostumbrarse a la droga en el curso de los tratamientos, aunque en estos casos es frecuente que

dichas cepas se hagan sensibles a los sulfamidados (conveniencia de alternar ambos tratamientos).

La siguiente lista de infecciones según su sensibilidad a la penicilina es la oficialmente aceptada por el Comité Americano que preside Chester Keefer.

A base de la experiencia contenida en el año pasado en la terapia de la penicilina, se ha encontrado que la penicilina es el mejor medio terapéutico para el tratamiento de las enfermedades que se indican a continuación:

GRUPO I.

Todas las infecciones estafilocócicas con y sin bacteremia:

Osteomielitis aguda

Forunculosis - Abscesos de tejido blando

Meningitis

Trombosis del seno cavernoso o laterales

Neumonía - empiema

Absceso renal

Heridas infectadas

2. *Todos los casos de infecciones a clostridios:*

Edema maligno

Gangrena gaseosa

3. *Todas las infecciones debidas a estreptoco hemolítico, sean bacterémicas o infecciones locales de carácter grave:*

Celulitis

Mastoiditis con complicaciones intra-craneales; es decir, meningitis, trombosis del seno, etc.

Neumonía y empiema

Septicemia puerperal

Peritonitis

4. *Todas las infecciones estreptocócicas:*

Septicemia puerperal

5. *Todas las infecciones neumocócicas de*

Meninges

Pleura

Endocardio

Todos los casos de neumonía neumocócica resistente a las sulfamidas

6. *Todas las infecciones gonocócicas complicadas por:*

Artritis
Oftalmía
Endocarditis
Peritonitis
Epididimitis

Todos los casos de gonorrea resistentes a las sulfonamidas.

GRUPO II.

La penicilina también se ha encontrado eficaz en el tratamiento de las siguientes enfermedades, aunque su acción no ha sido definitivamente establecida:

1. Sífilis
2. Actinomicosis
3. Endocarditis bacteriana

GRUPO III.

La penicilina es de eficacia dudosa en infecciones mixtas del peritoneo y del hígado en que predominan los gérmenes Gram negativos.

1. Apéndice ulcerado
2. Absceso del hígado
3. Infecciones de las vías urinarias
4. También es de eficacia dudosa en los casos de mordeduras de ratas seguidas de fiebre provocada por estreptobacilos moniliformes

GRUPO IV.

La penicilina está contra-indicada en los siguientes casos, por no ser eficaz:

1. Todas las infecciones debidas a bacilos Gran negativos
Tifoidea y Para-tifoidea
Disentería
E. Coli
H. Influenza

- B. *Proteus*
- B. *Piociánico*
- Br. *Melitensis* (fiebre ondulante)
- B. *Friedlander*
- 2. *Tuberculosis*
- 3. *Toxoplasmosis*
- 4. *Histoplasmosis*
- 5. Fiebre reumática aguda
- 6. *Lupus eritematoso difuso*
- 7. *Mononucleosis infecciosa*
- 8. *Pénfigo*
- 9. *Enfermedad de Hodgkin*
- 10. *Leucemia aguda y crónica*
- 11. *Colitis ulcerativa*
- 12. *Coccidiomicosis*
- 13. *Paludismo*
- 14. *Poliomielitis*
- 15. *Blastomicosis*
- 16. *Iritis y uveítis no especificadas*
- 17. *Moniliasis*
- 18. *Infecciones producidas por virus*
- 19. *Cancer*

Absorción y eliminación.—Sin entrar a detallar el problema clínico y terapéutico debemos fijar condiciones para la administración de la droga en relación con su absorción y eliminación. Su característica puede resumirse:

1.º Ausencia de toxicidad a una dosis alta. Los fenómenos presentados en ciertos casos corresponden a hipersensibilidad individual frente a impurezas (urticaria, pruritos, etc.) o a defectos en la preparación de las soluciones (pirógenos). Su falta de acción sobre el sistema fagocitario es particularmente notable como complemento de su acción bacteriostática (diferencia fundamental con los sulfamidados).

2.º Difusibilidad relativamente baja: su llegada en concentraciones útiles 0,1 a 0,5 unidades a cavidades cerradas como empiemas, abscesos, líquido céfalo raquídeo es difícil de obtener si no se inyecta directamente. Algunos sulfamidados son de gran difusibilidad al líquido céfalo-raquídeo.

3.º Eliminación uniforme y rápida por el riñón. Normalmente dos horas después de la inyección venosa, cuatro después de la muscular, la concentración baja de su nivel útil en la sangre, aun inyectando grandes dosis iniciales.

Vías de administración.—Se hará algunas consideraciones sobre la vía venosa, muscular y tratamientos locales.

Vía venosa.—Se recomienda solamente el gota a gota continuo. Es el más económico por cuanto con un nuevo empleo de droga se obtiene el nivel útil. Su aplicación es difícil sobre todo en pediatría, exige inmovilidad día y noche y son frecuentes las flebitis.

Las inyecciones separadas requieren su aplicación cada 1 ½ a 2 horas como máximo.

Vía muscular.—Inyecciones espaciadas cada 3-4 horas mantienen un nivel útil. Son poco dolorosas y en general bien toleradas. Es la vía de elección para casi todos los casos. En algunas afecciones (gonococcias) sería posible espaciarlas hasta 6-8 horas.

Tratamientos locales.—Se incluyen abscesos y procesos supurados de las sérosas.

En todos aquellos casos en que la afección corresponde a procesos externos a ella (meningitis de origen ótico o post neumónica, etc.) deberán tratarse simultáneamente ambos procesos.

Actualmente se efectúan entre nosotros ensayos destinados a ver la acción de la penicilina en procesos locales en pediatría y se continúan observaciones que permitan fijar las dosis útiles en las diversas afecciones de la infancia.

Trabajos publicados en este mismo volumen fijan ciertas normas por primera vez entre nosotros relacionadas con la posología de la penicilina en niños.

La importancia que tiene para el país el disponer de este medicamento en cantidad suficiente nos ha movido a profundizar en el conocimiento de su preparación. Técnicas del Instituto Bacteriológico han sido admitidas en Plantas elaboradoras de Estados Unidos de donde se han obtenido datos suficientes para iniciar entre nosotros una producción regular.

• El conocimiento del campo real de acción de la droga en el tratamiento de afecciones infecto-contagiosas, que muchas veces es lo único que podemos hacer desde el punto de vista sanitario profiláctico, es fundamental para nuestro progreso. Este conocimiento sólo se obtendrá de una observación clínica cuidadosa y disciplinada adoptando esquemas de tratamiento que permitan agrupar los casos estadísticamente y sacar por este medio las únicas conclusiones de valor en un trabajo de esta naturaleza.