

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

GUATEMALA, C. A.



CONTRIBUCION AL
ESTUDIO DE LA PENICILINA

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DE LA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

POR

JULIO MANSYLLA PLACERES

EN EL ACTO

DE SU INVESTIDURA DE

MÉDICO Y CIRUJANO



FEBRERO DE 1945

TIPOGRAFÍA SÁNCHEZ & DE GUISE

☛ Avenida Sur Número 30.

PLAN DE ESTUDIO:

PRIMERA PARTE: Historia.

SEGUNDA PARTE: Propiedades biológicas

TERCERA PARTE: Farmacología.

CUARTA PARTE: Indicaciones y Contraindicaciones.

QUINTA PARTE: Dosis y vías de Administración.

SEXTA PARTE: Observaciones.

SEPTIMA PARTE: Conclusiones.

OCTAVA PARTE: Bibliografía.

PRIMERA PARTE

HISTORIA

Desde tiempos milenarios han venido usándose de modo empírico los hongos en la Medicina. En los libros hipocráticos, en las compilaciones médicas greco romanas, en los textos arábigos y en los libros de Medicina escolástica medioeval, se cita con frecuencia el uso de musgos, hongos y mohos en emplastos curativos. En la obra "Theatrum Botanicum" escrita por John Parkinson, boticario de Londres, y herbolario del rey publicada en 1640, al tratar del grupo en el cual están incluídas las "plantas del agua, del mar, y los pantanos, musgos, y hongos," se hallan las descripciones de varias clases de musgos que crecen sobre los cráneos de los muertos. Al decir de dicho autor, era posible preparar, utilizando como ingrediente principal dichos musgos (*Penicillium* en cultivo silvestre?), un "unguentum Sympatheticum" que curaba las heridas al aplicarse localmente a las mismas.

En tiempos de Pasteur se reconoció la acción antibiótica del suelo, que producía la desaparición de la materia orgánica y las bacterias patógenas enterradas en el mismo. En 1860 Pasteur observó que el hongo "*Penicillium glaucum*" atacaba la forma d-rotatoria del ácido tartárico, no atacando en cambio la forma l-rotatoria. Se confirmaba así la teoría de Pasteur de que para cada tipo de fermentación era preciso un fermento específico. Los trabajos de Pasteur y Joubert en 1887 sobre las asociaciones bacterianas fueron precursoras de la actual quimioterapia. En 1888 y 1889 Bouchard publicó varias comunicaciones sobre las acciones antagónicas ejercidas por el *Bacillus pyocyaneus* sobre ciertas bacterias.

En 1889 Emmerich y Loew aislaron una poderosa sustancia anti-bacteriana producida por bacterias vivas del género *Bacillus pyocyaneus*, fallando sin embargo al intentar usarla como agente terapéutico. Los resultados de sus trabajos permitirán comprender mejor algún día las sustancias antibióticas que son parte del sistema defensivo de muchos gérmenes.

En 1929 el profesor y bacteriólogo inglés, Alexander Fleming, observó que unos cultivos bacterianos quedaban destruídos al contaminarse con ciertas colonias de fungosidades. El descubrimiento se realizó al haber dejado Fleming un grupo de cápsulas conteniendo colonias bacterianas expuesto a la contaminación por mohos del aire, observando que los gérmenes existentes en la cápsula contaminada perecían, Fleming aisló de dichas colonias de fungosidades el *Penicillin closfi notatum* en el cultivo puro, extractando una sustancia activa del medio en que se desarrolló, a la que denominó penicilina. A partir de aquel momento el extracto obtenido por Fleming se usó en su laboratorio y en otros, para prevenir el desarrollo de bacterias contaminantes en los cultivos delicados. En la comunicación ya clásica publicada por Fleming se aludía a la vulnerabilidad de los estafilococos, neumococos, genococos y otros gérmenes patógenos, para la nueva sustancia antibiótica, a la que denominó penicilina.

Fleming indicó que esta sustancia era inofensiva para los animales y para el hombre deduciendo proféticamente que: “La penicilina puede ser un antiséptico efectivo al aplicarse o inyectarse en las áreas infectadas por microbios sensibles a su acción.”

Durante diez años Fleming, continuó sus investigaciones en el Hospital St. Mary de Londres, al mismo tiempo que Florey y sus colaboradores realizaban en Oxford trabajos de orden farmacológico sobre la penicilina. Mientras tanto, el mundo científico prestaba su atención preferentemente a los nuevos descubrimientos realizados en el campo de los sulfonamidas. En sus primeros estudios, Fleming utilizó la acción bacteriostática selectiva de la penicilina para producir cultivos diferenciales de bacterias. En 1932 Clutterbuck y sus colaboradores y en 1935 Reid, realizaron los primeros estudios sobre aquellos factores (luz, temperatura, acidez, etc.) capaces de influenciar la producción y aislamiento de la penicilina confirmando además los descubrimientos de Fleming acerca de su actividad bacteriana *in vitro*.

En 1939 el Dr. René J. Dobos en el Instituto de las Investigaciones Médicas de la Fundación Rockefeller de Nueva York, descubrió que vertiendo repetidamente cultivos virulentos de bacterias patógenas sobre un suelo abonado, se podía “enseñar” a los gérmenes saprofiticos del mismo a producir una sustancia capaz de destruir las bacterias patógenas. La sustancia producida por dichos gérmenes para protegerse contra los agentes patógenos, fué aislada por Dubos y sus colaboradores de una bacteria formadora de esporos, el *Bacillus brevis*, y se la denominó tirotricina. Se observó después que la tirotricina podía dividirse en dos fracciones: gramicidina, de un gran efecto contra las bacterias Gram positivas, y tirodicina, muy activa contra los gérmenes Gram negativos. Desafortunadamente, a pesar de su poderosa acción antibiótica, su gran toxicidad limitó su empleo clínico.

Finalmente en 1940 Abraham Florey y sus colaboradores de la Universidad de Oxford, Chain, Fletcher, Gardner, Heatley, y Jennings, examinaron otra vez el extracto de penicilina de Fleming, mejorando los métodos de cultivo, extracción y purificación, obteniendo suficiente cantidad de la sustancia para poder ensayarla clínicamente.

En 1941 Abraham y sus colaboradores publicaron nuevos datos, y especialmente de tipo clínico, acerca del empleo de la penicilina, demostrando su acción bacteriostática y su baja toxicidad para los leucocitos y humores tulsulares.

Con la penicilina se había descubierto otra de las “balas mágicas” enseñadas por Eherlich, superior a la “pared química” de las sulfonamidas, y un agente curativo que es ya una de las más notables contribuciones a la Terapéutica en la historia de la Medicina moderna.

MEDIOS DE CULTIVO

Fleming encontró que la colonia crecía en una variedad de diferentes medios, pero de preferencia en caldo con tripsina. Después Abraham recomendó la modificación del medio sintético Czpek-Dox, por Clutterbuck:

Nitrato de Sodio.	3.00 gr.
Fosfato ácido de Potasio.	1.00 ''
Cloruro de Potasio.	0.50 ''
Sulfato de Magnesia.	0.50 ''
Sulfato Ferroso.	0.01 ''
Glucosa.	40.00 ''
Agua Destilada C. B.	100.00 ''

Esta fórmula fué modificada por Mc. Kee y Rake, quienes substituyeron la Glucosa por piloncillo. Se comprobó que la fórmula que contenía piloncillo daba los mejores resultados, pero se sugirió aumentar al doble la cantidad de Nitrato de Sodio. Sobrevino una serie de cambios, diciendo unos que era posible la supresión completa del sulfato ferroso y del cloruro de potasio; entre ellos Kocholaty, quien substituyó el hierro por manganeso.

5% aumentó en algunos casos el título antibacteriano.

Ultimamente Taylor comparó el crecimiento del *P. notatum* en los medios de Czapeck-Dox, cal de Difco, y Amigen (nombre patentado de un producto consistente de una enzima digestiva de caseína purificada y páncreas de cerdo, en el cual las proteínas fueron hidrolizadas a un 75% de di y tripéptidos) encontrando que los mejores resultados fueron obtenidos en el último de los mencionados.

Desarrollo.—Únicamente fueron escogidas cepas de la máxima potencia, identificadas correctamente y éstos fueron controlados estrictamente para prevenir la degeneración. Un método conveniente de conservar los cultivos a un nivel alto, fué permitiendo la esporulación de la colonia patrón, mezclando las esporas con arena estéril y secando la mezcla a una temperatura tan baja como es necesaria. Esporas de esta raza maestra o superior fueron sembradas en un medio apropiado. Frecuentemente se cultiva la colonia primero en un medio de Sabouraud inclinado, de la cual se obtenía una suspensión de esporas, agitando con agua estéril y sembrando nuevamente en un medio estéril. Después de 24 horas aparecía en el fondo de la vasija un cultivo mullido, que al tercer día alcanzaba la superficie, y rápidamente toda ésta se cubría de un micelo seco, que casi inmediatamente empezaba a tornarse verde. En el curso de una semana, el cultivo consistía de una capa verde compacta y arrugada, cuya superficie contenía esporas amarillentas, y que no podía ser humedecida con agua. Más adelante la colonia se desvanecía y se tornaba grisáceo. La capa inferior se volvía, durante este período del crecimiento, de un color amarillento, debido a un pigmento, crisogenina, el cual no tenía acción antibacteriana alguna. Sin embargo cuando no existía este pigmento, rara vez se encontró penicilina de alto valor después de ensayarla.

La colonia floreció a 22 grados C. (promedio de 22 á 26 grados C.) y no creció a 37 grados C. El crecimiento sobrevénia con un alto promedio de tensiones de Oxígeno, pero no anaeróbicamente. La producción de penicilina dependía en parte de la reacción del medio. La reacción empezaba en el punto neutral, alcanzaba a un Ph de 5 y 6, y finalmente cuando el color del micilo se desconocía, se tornaba alcalina. La máxima producción de penicilina se obtuvo un poco abajo del punto neutral.

Rendimiento.—Generalmente el rendimiento fué de 2 á 4 (rara vez de 6 á 8) unidades Florey por c. c. de líquido de cultivo. Como quedó anotado anteriormente, los cambios en el medio de cultivo motivaban diferencias en la cantidad de penicilina obtenida. Ciertas cepas producían más penicilina que otras. Chaleinor disminuyó el tiempo requerido para la producción máxima de 10 á 15 días, á 5 ó 6, por medio de la adición a 200 c. c. de medio de cultivo, 0.1 á 1 c. c. de substracto común y corriente de hornadas anteriores.

Parásitos de la colonia.—Dobbs, haciendo notar la importancia de conservar estéril el cultivo, afirmó que el *Piptocephalus*, parasitaba el *P. notatum*.

Producción en gran escala.—Mientras que el método anteriormente descrito para el cultivo de las colonias, es de interés histórico, casi todos los productores hoy en día usan la modificación de la técnica, descrita por Clifton. Construyó un tubo de 4½ pies, conteniendo una columna de viruta de madera. La punta del aparato presentaba dos orificios, uno para el paso del medio de cultivo (Czapepek-Dox, conteniendo 4% de glucosa y 0.1% de extracto de levadura difco), y el otro para el paso de una corriente de aire. Después de esterilizar la columna con vapor, la viruta se humedecía con el medio de cultivo y se introducía el *P. Notatum*. Aunque la prevención de contaminación bacteriana era un problema, no era indispensable, y se pensó que este método ofrecía las mejores posibilidades para una producción en grandes cantidades de penicilina.

La G-Cidina es un producto químico obtenido del metabolismo bacteriano de diferentes cepas de gérmenes de grupo del *Bacillus brevis* y del *Bacillus subtilis*.

Está formado por Tyrothricina cuya fórmula es C46 H122 O87. Lo constituyen daminoácidos a los que se atribuye su actividad biológica. Suspensiones acuosas de esta substancia debidamente isotonizadas con el producto denominado G-Cidina.

SEGUNDA PARTE

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Toda una serie de hechos, investigaciones y experimentos han llegado a poner de manifiesto ante los ojos de los investigadores que en el mundo de los microbios y entre determinadas especies de gérmenes existe antagonismo. Esto se traduce en la extinción "insitu" del grupo microbiano que menos adaptado tienen que morir ante el ataque del grupo microbiano con mejor capacidad para combatir. En general los grupos de bacterias patógenas son fácilmente vencidas por los gérmenes saprofitos.

Basta meditar un poco acerca de este hecho para comprender que utilizando el antagonismo bacteriano se abre todo un mundo de posibilidades terapéuticas que puede ser aprovechado.

El hecho de que los gérmenes de las grandes epidemias que han quedado sepultadas bajo tierra hayan sido total y definitivamente destruídos, significa que se encuentran en ese suelo cepas antagonicas de bacterias que poseen un vigoroso poder germicida frente a los gérmenes que produjeron estas epidemias. La tierra que está debajo de los pavimentos y en los surcos arados del campo, dice el Dr. René J. Dubos, del Instituto de Investigaciones médicas de Rockefeller no es propicia para la vida de los gérmenes que causan enfermedades en el hombre.

Esto se ha confirmado en el Laboratorio.

Muy al principio de la era bacteriana se observó que los medios de cultivo "Envejecidos", es decir, incubados durante largo tiempo y filtrado para separar los gérmenes que se habían desarrollado en él, perdían la facultad de ser medio favorable para el desarrollo y multiplicación, ya sea para el el mismo germen que se había desarrollado, o para algún otro grupo bacteriano distinto.

Nunca se logró obtener siembra ni cultivo en tales medios, se le califica de "medios agotados." La explicación era simplista.

Estos fueron los célebres caldo-vacunas de Pasteur y Roux que después fueron utilizados durante algún tiempo en los hospitales de Francia. Sin embargo investigaciones posteriores demostraron que éstos medios envejecidos contaban todavía con suficiente cantidad de proteínas, carbohidratos y sales minerales que eran suficiente para el desarrollo de los gérmenes sembrados. ¿Por qué entonces no se obtenía ningún desarrollo en los filtrados de estos medios envejecidos? No se trataba de un hecho negativo, ausencia de poder microbígeno, sino a una nueva propiedad: presencia de substancias tóxicas para los gérmenes en el medio del cultivo.

Antagonismos microbianos conocidos.

El *B. vulgatus* es enemigo del *B. diftérico*. (Pringsheim). El *B. mesentericus* es adversario del *B. diftérico* y el *B. piocianico* destruye varios gérmenes (Wieland).

El *B. mesentericus* es solo contrario del *B. diftérico* y difteroides (Zukermann y Minkerwitch).

Los *B. micoides* son contrarios a los cocos Gram-positivos y negativos. Gérmenes de la familia *Thyrotrix* son enemigos de gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos. (Duclaux y Rosenthal).

Acty-nomices antibioticus es enemigo de la mayoría de los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos e incluso de muchos gérmenes anaerobios.

Basado en los anteriores principios comenzaron los trabajos del Dr. Dubos en el Instituto Rockefeller de New York, quien aisló gérmenes antagónicos en los medios más infectados, como son las aguas negras, la tierra de los suelos, los quesos, etc. Y comprobó que en ellos existían gérmenes que poseían propiedades muy interesantes como eran la bacteriolisis y la bacteriostasis para los gérmenes patógenos al hombre.

TERCERA PARTE

FARMACOLOGIA

Absorción:

Vida digestiva.—La saliva no activa la droga, que es de sabor amargo, pero al llegar al estómago es destruída por el ácido clorhídrico. Cuando se introduce al intestino por medio de una sonda se absorbe sin damnificar la mucosa. Por la vía rectal fué excluída por la acción de las penicilinasas.

Vía Subcutánea.—Se absorbe lentamente y pasa algún tiempo antes que aparezca en el torrente sanguíneo, la concentración a que llega por esta vía no alcanza los mismos niveles que por la vía intramuscular o intravenosa. La vía intravenosa e intramuscular acusa rápidamente una concentración máxima en la sangre pero vuelve a caer rápidamente. La absorción por las cavidades es similar a la vía subcutánea.

En sujetos normales tanto la absorción como la eliminación fué lenta cuando se administra por vía intra-raquídea, siendo ésta más rápida en los meningíticos.

La vía esternal (médula ósea) puede usarse en los recién nacidos o sujetos en quienes no se puede administrar las vías anteriores.

Modificaciones que sufren los elementos sanguíneos durante la administración de la penicilina.

Aunque temperaturas elevadas inhiben la penicilina no parece que se produzca pérdida durante el tiempo que la droga permanece en el organismo. Rammelkamp y Keefer informaron que el grado de acción antibacteriana estaba en proporción directa con la concentración de penicilina en el suero, los máximos efectos contra el estreptococo hemolítico se producen a una concentración de 0.019 a 0.156 unidades Oxford, la unidad Oxford es la cantidad mínima de penicilina necesaria para destruir todos los estafilococos y estreptococos contenidos en 45 c. c. de cultivo de caldo glucosado. Este nivel de concentración se obtiene más fácilmente con inyecciones frecuentes de pequeñas cantidades que por administración de cantidades mayores.

La acción de la penicilina sobre los leucocitos es de suma importancia, ya que ellos son los que después de la acción bacteriostática, luchan contra los gérmenes, algunas veces se observa una disminución leucocitaria con las primeras dosis pero luego hay una regeneración, Abraham informa que esta disminución es debida a una concentración de uno por ciento, Fleming ha demostrado que los leucocitos no son alterados en soluciones del uno por 600. Los glóbulos rojos no sufren ninguna alteración por no penetrar en ellos las soluciones de penicilina.



Esta es una de las grandes ventajas sobre la quimioterapia sulfanilamídica, pues bien conocido es el gran papel de los leucocitos en la defensa orgánica en las infecciones; con ella no se observa las grandes anemias y agranulosis, que minan el organismo para dejarlo en estado de menor resistencia.

ACCION SOBRE EL RIÑON

Existe poca evidencia de lesiones tubulares, en las observaciones llevadas a cabo en ratas; ocasionalmente puede presentarse una ligera elevación de urea sanguínea en el hombre, que no va asociada a ningún trastorno renal.

ELIMINACION DE LA PENICILINA

Una pequeña cantidad se destruye en el cuerpo, posiblemente en el hígado, la poca inactividad que existe, es atribuida a la corta permanencia de la droga en el organismo, ya que el 40 al 99% de la cantidad administrada se elimina sin haber cambiado en su estructura; esta eliminación es hecha principalmente por la orina, cuando la cantidad de penicilina producida en los laboratorios, era tan escasa, los clínicos aprovechaban la penicilina que se encontraba en la orina de los enfermos para nuevos tratamientos.

TOXICIDAD EN LOS ANIMALES

Hobby, Meyes y Chaffee afirmaron que la dosis letal para un ratón de 18 gramos era de 32 miligramos de la sal sódica. Señalaron que un síntoma cardinal de la toxicidad era la dificultad respiratoria por obstrucción glótica, disnea y tapquipnea, sin embargo se admite que la penicilina es relativamente poco tóxica, aún en dosis mayores que las necesarias, para el uso terapéutico.

Toxicidad.—No ha habido muertes por dosis terapéuticas de penicilina. Las impurezas que quedaron después de extractado, fueron las supuestas de causar reacciones. Como la droga que se usa actualmente todavía no está bien refinada, hacen que probablemente con la eliminación de elementos extraños disminuyan las reacciones, que fueron enumeradas por Lyons:

- 1.—Calosfrío con o sin fiebre después de inyección intravenosa.
- 2.—Eosinofilia—20 á 30%.—
- 3.—Ardor en el sitio de una inyección intramuscular.
- 4.—Cefalea.
- 5.—Debilidad y rubicundez de la cara.
- 6.—Sabor desagradable después de la inyección parenteral.
- 7.—Dolor testicular.
- 8.—Contracturas musculares.
- 9.—Flebotrombosis femoral, o en la vena utilizada.

Pueden producirse ciertos efectos molestos por la droga misma. El mismo Lyons los agrupó como sigue:

1.—*Urticaria*.—Esta complicación muy común se presentó en el 5.7% de sus casos. El estado beneficiado por la epinefrina, duró de tres a cinco días y desapareció. Concomitantes con el cuadro se presentó en muchas ocasiones la fiebre hasta 38.3 grados y espasmos abdominales, lo mismo que eosinofilia. Aunque se pensó en lesiones alérgicas, las pruebas de sensibilidad fueron negativas.

2.—*Fiebre en pacientes apiréticos*.

3.—*Azotemia pasajera*.—Un ascenso de 5 y 10 mgs., de urea sanguínea no era raro; pocas veces pasaba la urea de 35 mgs.

4.—*Tromboflebitis*.—Esta complicación ha ido disminuyendo con purificaciones más avanzadas de la droga, uso de soluciones diluídas y con el cambio diario de aguja en la técnica de inyección intravenosa continua. La inyección raquídea de 10,000 U. provocó según Rammelkamp y Keefer, cefalea, vómitos, presión elevada y fagocitosis en el líquido céfalo-raquídeo; 5,000 U. causaron únicamente cefálea ligera e hiperleucocitosis del líquido.

CUARTA PARTE

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

El uso clínico de la penicilina debe practicarse después de hacerse un diagnóstico bacteriológico en el cual se sabe que el organismo infectante es susceptible a la penicilina, y al declararse la infección. La penicilina es eficaz contra los organismos gram-positivos y contra importantes grupos de cocos gram-negativos. Los más sensibles a su acción son los gonococos, meningococos, neumococos, estreptococos (hemolíticos y anaeróbicos), estafilococos y clostridias. (X) Por lo tanto, la penicilina está indicada en las siguientes infecciones:

1.—Todas las infecciones estafilocócicas con y sin bacteriemia:

Osteomielitis aguda.
Carbuncos y abscesos de los tejidos blandos.
Meningitis.
Trombosis de los senos cavernosos y laterales.
Neumonía y empiema.
Carbunco renal.
Heridas infectadas.

2.—Todas las infecciones por Clostridium:

Gangrena gaseosa.
Edema maligno.

3.—Todas las infecciones por estreptococos hemolíticos con bacteriemia y todas las infecciones locales graves:

Celulitis.
Mastoiditis con complicaciones intracraneales, p. e. meningitis, trombosis de los senos, etc.
Neumonía y empiema.
Sepsis puerperal.
Peritonitis.

4.—Todas las infecciones por estreptococos anaerobios:

Sepsis puerperal.
Pleura.

5.—Todas las infecciones neumocócicas de las:

Meningitis.

Endocardio.

Todos los casos de neumonías neumocócicas resistentes a las sulfonamidas.

6.—Todas las infecciones gonocócicas complicadas por:

Artritis.

Oftalmía.

Endocarditis.

Peritonitis.

Epidimitis.

También todos los casos de gonorrea resistentes a las sulfonamidas.

7.—Todas las infecciones meningocócicas que no respondan a las sulfonamidas.

La penicilina es un agente terapéutico eficaz en las siguientes infecciones, si bien su posición no se ha caracterizado de un modo definitivo:

1.—Sífilis.

2.—Actinomicosis.

3.—Endocarditis bacteriana.

La penicilina es de valor dudoso en infecciones mixtas del peritoneo y el hígado, en las cuales el organismo predominante sea de una flora gram-negativa, es decir:

1.—Ruptura del apéndice.

2.—Abscesos del hígado.

3.—Infecciones del conducto urinario.

4.—También es de valor dudoso en el sodokú o fiebre por mordedura de rata, debida al estrepto-bacilo moniliformis.

CONTRADICCIONES

La Penicilina está contraindicada en los siguientes casos, en los que es ineficaz:

1.—Todas las infecciones bacilares gram-negativas:

Tifoidea-Paratifoidea.

Disentería.

E. Coli.

H. Influenza.

B. Proteus.

- 2.—Tuberculosis.
- 3.—Toxoplasmosis.
- 4.—Histoplasmosis.

- 5.—Reumatismo articular agudo.
 - B. Piciánico.
 - Br. Melitensis.
(fiebre ondulante).
 - Tularemia.
 - B. Friedlanders.
 - Tifus.

- 6.—Lupus eritematoso difuso.
- 7.—Mononucleosis infecciosa.
- 8.—Pénfigo.
- 9.—Enfermedad de Hodking.
- 10.—Leucemia aguda y crónica.
- 11.— Colitis ulcerativa.
- 12.—Coccidiomicosis.
- 13.—Malaria.
- 14.—Poliomielitis.
- 15.—Blastomicosis.
- 16.—Moniliásis.
- 17.—Iritis no específicas.

QUINTA PARTE

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

DOSIFICACION

La dosis de Penicilina varía de uno a otro paciente, según el tipo o gravedad de la infección. En los casos tratados hasta la fecha se ha conseguido el restablecimiento en muchas infecciones graves a continuación de la administración de 40,000 á 50,000 unidades Oxford diarias; en otros casos de 100,000 á 120,000 o incluso más si fuere necesario. La finalidad en cada caso es dominar la infección tan rápidamente como sea posible. Las sugerencias que se dan a continuación están basadas en los datos recopilados en el presente, siendo susceptibles de modificarse a medida que vaya aumentando la experiencia con esta droga.

La Penicilina se excreta tan rápidamente por la orina que a continuación de una sola inyección, es con frecuencia imposible descubrirla en la sangre por un período más largo de 2 á 4 horas. Por tanto es conveniente emplear frecuentes inyecciones intramusculares o intravenosas cada 3 á 4 horas, o administrarla en forma de infusión continua.

VIAS DE ADMINISTRACION

Las principales vías de administración experimentadas hasta la fecha, son las siguientes: Vía oral, Vía intravenosa continua e intermitente, Vía intramuscular, Vía subcutánea, Vía intra-raquídea, Vía intranasal y Vía local.

La manera de administrar la Penicilina según la afección de que se trate, pues en cada caso varía según las condiciones del enfermo y lugar donde se va a aplicar.

1.—*Vía oral.*—Se trató de dar 20,000 unidades por vía oral y cubierta de celulosa, pero se ha abandonado este método, pues la absorción fué muy irregular.

2.—*Vía intravenosa continua.*—Este es el método de elección para casi todas las infecciones, principalmente para las graves generalizadas. La droga se disuelve en el vehículo escogido, a una concentración de 50 a 100 unidades por c. c. Se introduce la aguja en la vena y se fija. Excepto durante el sueño o delirio del paciente, no hay necesidad de fijar la extremidad. Aproximadamente la mitad de la dosis diaria se conecta con el aparato de clisis, en la mañana y en la noche. Los primeros 200 c. c. de la solución se dán rápidamente, después de lo cual se gradúa de 30 á 40 gotas por minuto. Este método no molesta mucho al paciente y no quita tiempo al personal médico.

3.—*Vía intravenosa intermitente.*—La dosis calculada se administra en una solución que contenga 10,000 á 15,000 unidades por c. c. cada 3 horas.

4.—*Vía intramuscular.*—Es la mejor vía para manos inexpertas. La solución que contenga 5,000 unidades por c. c., se inyecta cada 3 horas. Se puede eliminar algún dolor terminal, usando suero fisiológico en lugar de agua destilada.

5.—*Vía subcutánea.*—Se usa solución a la misma concentración que para la intramuscular. Lo mismo en ésta que en la anterior, hay que cambiar frecuentemente el sitio de la inyección, para evitar reacciones locales.

6.—*Uso local.*—La penicilina se difunde poco, por lo cual se usa localmente en heridas, infecciones pleurales, cavidades articulares, etc., usando además las demás vías parenterales mencionadas. El polvo y soluciones concentradas no se usan por sus propiedades irritantes. La solución de elección es el suero fisiológico con 250 unidades por c. c. Se puede usar en pulverizaciones (“Spray”) o con gasas empapadas. Las membranas, mucosas nasales y senos accesorios no se afectan con la penicilina. Clark preparó una pomada a base de cera “lanette”, aceite de ricino y penicilina conveniente para quemaduras.

7.—*Vía intra-raquídea.*—Se ha usado la droga además intracisternal y la droga sólida directamente en abscesos cerebrales. No se ha establecido la concentración exacta para esta vía. Sin embargo se han inyectado 10,000 unidades (5,000 por c. c. de suero fisiológico) dos veces al día sin molestias.

8.—*Vía intranasal.*—Delafiel y otros, prepararon un inhalante compuesto de 94 partes de licopodio, 5 partes mentol y una parte de penicilina. Favorecía la reducción de gérmenes patológicos, pero no actuaba en los catarros comunes. No se han hecho todavía estudios clínicos suficientes para poder valuar este tipo de terapia.

COMPARACION CON LAS SULFANILAMIDAS

Como agente terapéutico, la penicilina tiene dos características ideales: gran actividad contra micro-organismos específicos y toxicidad excepcionalmente baja hacia el huésped.

Ya se ha comprobado que la penicilina es el agente más eficaz descubierto hasta el presente, contra el inconquistable estafilococo. Entre los pacientes tratados ha habido algunos con infecciones estafilocócicas tan graves, que la terapia sulfamida había fracasado y la perspectiva de curación se consideraba ya desesperada, habiéndose sin embargo repuesto cuando se les administró penicilina.

La penicilina es eficaz contra otros organismos gram-positivos, tanto aeróbicos como anaeróbicos. Los organismos gram-negativos son generalmente resistentes a este producto, aunque los cocos patógenos gram-negativos, incluyendo el gonococo y el meningococo, son sensibles a la droga. No tiene acción contra el bacilo coli. Su acción es bactericida bajo ciertas condiciones, pero en las concentraciones usadas terapéuticamente, la penicilina es primordialmente bacteriostática.

En relación a su toxicidad, la penicilina es ciertamente notable. Cientos de pacientes han sido tratados con ella, y a pesar de la administración de grandes cantidades durante períodos largos, sólo se le puede atribuir escasas manifestaciones de toxicidad. Esto da un contraste bien definido con las sulfonamidas y con la gramicidina. Los estudios de laboratorio muestran evidencia de una disminución de su toxicidad con la purificación creciente de su componente activo. Los estudios hechos han confirmado y llevado a la conclusión que la toxicidad es tan baja que puede considerarse prácticamente como ausente en las formas más puras.

También en contraste con las sulfonamidas, el poder bacteriostático de la penicilina no es inhibido por el ácido para aminobenzóico, autolisados tisulares, peptonas, flúidos purulentos, sangre o suero, o por el número de bacterias a ser inhibidas. Esto hace que la penicilina actúe beneficiosamente en heridas muy infectadas y donde exista abundante secreción purulenta. De la acción destructora sobre los glóbulos blancos y rojos ya se habló anteriormente.

METODO DE PREPARACION DE LA PENICILINA PARA EL TRATAMIENTO

La penicilina se suministra en ampolletas de tamaño diferente: 25,000 unidades y 100,000 unidades cada una. En vista de que la penicilina es extremadamente soluble, ésta puede ser disuelta en pequeñas cantidades de agua estéril, destilada y libre de pirógenos, o en solución salina normal, estéril.

Cuando se hace uso en hospitales de grandes cantidades de unidades, el contenido de la ampolleta debe ser disuelto en agua o solución salina de manera que la concentración final sea de 5,000 á 10,000 unidades por c. c. Esta solución debe ser guardada en el refrigerador bajo precauciones asépticas, haciéndose una nueva solución todos los días. Las soluciones destinadas para uso local o parentérico deben ser diluídas de manera que correspondan con la concentración deseada.

A.—Para la inyección intravenosa.

1.—El polvo seco debe ser disuelto en solución salina fisiológica estéril en concentraciones, de 1,000-5,000-10,000 unidades por c. c. para la inyección directa por medio de la jeringa.

2.—El polvo seco debe ser disuelto en solución salina estéril o 5 por ciento de solución glucosa en una dilución más baja (25-50 unidades por c. c.) para la terapéutica intravenosa continua.

B.—Para la inyección intramuscular.

1.—El volumen total de las inyecciones individuales debe ser pequeño, es decir, 5,000 ó 20,000 unidades por c. c. de solución salina fisiológica.

C.—*Para aplicación tópica.*

1.—La forma en polvo de la sal sódica es irritante para las superficies de las heridas y no debe usarse.

2.—Las soluciones de solución salina fisiológica con una concentración de 250 unidades por c. c. son satisfactorias. Para infecciones resistentes o más intensas, esta concentración puede aumentarse a 500 unidades por c. c.

**ESQUEMA DE DOSIFICACIONES EN LAS DIFERENTES
INFECCIONES EN LAS CUALES SE ENCUENTRA
INDICADA LA PENICILINA**

La mención de dosificaciones exactas es prematura todavía. Con la purificación de la droga en marcha, se harán modificaciones. Sin embargo existen ciertas reglas generales indicadas principalmente por Keefer y Lyons, y son las siguientes:

1.—*Estafilococcias con bacteremia.*—Aunque la penicilina no es atacada por productos tóxicos, el foco de infección, que es atacable quirúrgicamente, deberá ser evacuado. Generalmente una dosis de 200,000 á 400,000 unidades diarias controla el padecimiento. Según como vaya mejorando el paciente, la dosis se reduce (50,000 unidades diarias). En las mejorías clínicas no hay que dar demasiada importancia a la curva de la temperatura, pues la disminución del dolor, mejoría del apetito y una sensación de bienestar, son igualmente importantes. La cantidad total requerida puede ser de 500,00 á 2.000,000 de unidades administradas en un lapso de 7 á 14 días. La penicilina no controla endocarditis estafilocócicas.

2.—*Estafilocócicas sin bacteremia.*—Compresas húmedas sumergidas en una solución de penicilina, que contenga 250 unidades por c. c. se aplican directamente sobre las lesiones osteomielíticas abiertas. Las quemaduras e infecciones piógenas son favorablemente influenciadas por este método, o por un unguento neutro que contenga penicilina. El tratamiento del empiema requiere la inyección de 50,000 unidades dos veces al día. En todas estas infecciones es necesario el uso de inyecciones intravenosas e intramusculares suplementarias. Se utiliza también en las infecciones del oído medio y de la córnea.

3.—*Streptocócicas.*—Las infecciones localizadas deben canalizarse y usar la penicilina local. Con excepción del resistente estreptococo viridans y del grupo termofílico (fecalis) una dosis más pequeña (100,000 unidades diarias) inhibe esta clase de infecciones.

4.—*Gonorrea.*—Mahoney y sus colaboradores informan que 10,000 unidades por vía intramuscular cada 3 horas, para 15 dosis, cura este padecimiento satisfactoriamente. Florey y otros, encuentran que son suficientes dosis algo menores. En general se considera que 100,000 á 150,000 unidades por vía intravenosa continua curan casi toda clase de gonorreas.

5.—*Gonorrrea resistente a las sulfonamidas.*—Diez mil unidades cada 3 horas por vía intramuscular o intravenosa con un total de diez dosis. No es probable que pueda obtenerse el mismo efecto con 20,000 unidades cada 3 horas durante cinco dosis. Todavía no se ha determinado del todo la dosis mínima. Los resultados del tratamiento deben comprobarse realizando cultivos de las secreciones.

6.—*Empiema.*—La penicilina en solución salina normal debe inyectarse directamente en la cavidad del empiema después de la aspiración del pus. Esta inyección debe realizarse una o dos veces diarias, empleando de 30,000 á 40,000 unidades, según el tamaño de la cavidad y el tipo y gravedad de la infección. Las soluciones de penicilina no deben emplearse para irrigaciones. Se requieren al menos de 6 á 8 horas para obtener un efecto máximo de la penicilina.

7.—*Meningitis.*—La penicilina no se difunde hasta el espacio subaracnoideo en cantidades apreciables, siendo necesario inyectarla directamente en dicho espacio para conseguir el efecto deseado. Deben inyectarse 10,000 unidades diluídas en solución salina fisiológica a una concentración de 1,000 unidades por c. c. una o dos veces diarias, según el curso clínico y los gérmenes existentes.

8.—*Heridas de guerra.*—Lyons y Thompson informan de las experiencias más amplias que existen. Por el hecho de que la penicilina no controla el carácter polimicrobiano de las heridas, es necesario la intervención quirúrgica. Son necesarias concentraciones locales altas, con terapéutica intravenosa e intramuscular adecuadas.

9.—*Actinomicosis.*—Se han observado mejorías temporales; se están efectuando pruebas clínicas. Parece que no todas las cepas son susceptibles.

10.—*Infecciones biliares.*—En vista de que una pequeña cantidad de penicilina se excreta por la vesícula, puede ser un auxiliar en estas infecciones.

11.—*Infecciones respiratorias superiores.*—Ya se anotó la acción del inhalante; puede tener alguna acción profiláctica en la difteria y meningitis, sin tener acción en los resfriados comunes.

12.—*Sífilis.*—A Mahony, Arnold Harris les cabe el honor de haber contribuído con el primer trabajo publicado sobre el valor terapéutico de penicilina en la sífilis. Su bien controlado estudio está basado en casos de sífilis primaria en hombres. Cada uno de los pacientes tenía una ulceración del pene y el examen al ultramicroscopio mostró al *TREPONEMA PALIDUM* (2 á 10 por campo microscópico). El promedio de la duración de la lesión fué de 8 días. No se usó ningún otro agente terapéutico a excepción de la penicilina. El tratamiento consistió de 25,000 unidades de la droga, inyectadas intramuscularmente en los músculos glúteos, cada 4 horas, durante el día y la noche, por un período de 8 días. La dosis total fué de 1.200,000. En un intento de determinar el tiempo requerido para la desaparición de las espiroquetas, se hicieron estudios al ultramicroscopio, a intervalos de 4 horas, del material tomado de la lesión primaria. En una descripción general de las manifestaciones clínicas observadas durante el período incipiente del tratamiento (las primeras 8 horas), los investigadores informan que éstas eran benignas pero

definidas, quejándose los pacientes de "Malestar general y cefálea leve." Se notó más tarde que las lesiones del pene se hicieron dolorosas, y que los ganglios linfáticos regionales aumentaron de tamaño y se hicieron sensibles. Una erupción maculopapular de la piel, semejante en apariencia a la invasión cutánea de la sífilis secundaria, se presentó en el tronco y muslos de un paciente; esta erupción fué de corta duración. Ningún síntoma sugestivo de una manifestación tóxica de la droga, ocurrió en las fases incipientes y tardía del tratamiento. Las inyecciones repetidas en los músculos glúteos no produjeron irritación local. Se llevaron a cabo las pruebas serodiagnósticas de rutina, en un esfuerzo de determinar las reacciones serológicas usadas como índices de respuesta al tratamiento. Según dicen los autores, "Los resultados de los estudios de la sangre indican que la terapéutica fué responsable de una desaparición más o menos rápida y completa, de la substancia recreativa en el torrente circulatorio, substancia que es medida por las distintas pruebas, y que está comúnmente asociada con la actividad, en la sífilis primaria." Para evitar un optimismo exagerado y la posible introducción prematura de un plan de tratamiento para la sífilis, que a la larga resulte satisfactorio, el grupo responsable de este trabajo pone énfasis en el hecho de que los pacientes serán observados a intervalos semanales, "por tanto tiempo como sea posible, con el propósito de descubrir alguna tendencia hacia una recidiva serológica positiva, y para los efectos de tomarse nota de alguna evidencia de recaída clínica."

Además, al final de los 6 meses, se llevarán a cabo un examen del líquido céfalo-rraquideo y un estudio clínico completo, y se repetirán estudios especiales tantas veces como sea deseable. Mientras tanto, se tratarán a otros pacientes de la misma manera que el primer grupo, para que las series sean más significativas numéricamente.

SEXTA PARTE

CASOS TRATADOS CON PENICILINA

- 1º—Resumen de 150 casos de Blenorragia: aguda, crónica y sulfanilamido resistente.
- 2º—Dos casos de Neumonía lobar.
- 3º—Chancro luético.
- 4º—Forunculosis del cuero cabelludo.
- 5º—Absceso hepático.
- 6º—Resumen de 65 casos de Fiebre cerebro espinal.

1°—RESUMEN DE 150 CASOS DE BLENORRAGIA

Caso Número 1.

Enfermo: B. G., Norteamericano de 35 años.

Diagnóstico.—Blenorragia Crónica.

Tratamiento.—40 Tabletas de Sulfatiazol de 0.50 c/u sin resultado, a 10 días nueva dosis sin resultado.

Tratamiento con Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford disueltas en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Intramuscular, 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—Negativo.

Caso Número 2.

Enfermo: P. V., Noruego, marino.

Diagnóstico.—Blenorragia Crónica Sulfanilamido resistente.

Examen Clínico y de laboratorio.—Positivo.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford disueltas en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Intramuscular e intravenosa 2 c. c. cada dos horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—Negativo.

Caso Número 3.

Enfermo: B. B., Noruego de 36 años, marino.

Diagnóstico.—Blenorragia Crónica Sulfanilamido resistente.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford disueltas en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Endovenosa 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico 24 horas después de la última dosis.—Negativo.

Caso Número 4.

Enfermo: G. G., Noruego, marino.

Diagnóstico.—Blenorragia Crónica Sulfaresistente.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Endovenosa 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—Negativo.

Caso Número 5.

Enfermo: J. B., Hondureño. Marino.

Diagnóstico.—Blenorragia Sulfaresistente.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Endovenosa a 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—
Negativo.

OBSERVACIONES GENERALES DE LOS CASOS ANTERIORES

Primero.—Ninguno de los enfermos presentó síntomas de intolerancia para la penicilina.

Segundo.—La temperatura, pulso y presión arterial fueron normales antes y después del tratamiento.

Tercero.—Todos los enfermos fueron controlados cada quince días clínica y bacteriológicamente, durante dos meses.

Son Auténticas,

(f) DR. ALFREDO SCHLESINGER F.,
Médico y Cirujano.

Caso Número 6.

Enfermo: A. J. P., Norteamericano de 32 años.

Diagnóstico.—Blenorragia Aguda y Absceso de la Próstata.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—300,000 Unidades Oxford disueltas en 30 c. c. de agua destilada.

Vía de Administración.—Endovenosa 25,000 Unidades cada tres horas.

Terminación.—Curado.

Caso Número 7.

Enfermo: S. M., de Belice de 30 años.

Diagnóstico.—Blenorragia Aguda.

Frote Positivo de Gonococo.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—200,000 Unidades Oxford.

Vía de Administración.—Endovenosa e intramuscular, 2 c. c. cada tres horas.

Terminación.—Curado. Frote Negativo.

Caso Número 8.

Enfermo: S. A., Norteamericano. Marinero, 28 años.

Diagnóstico.—Blenorragia Aguda.

Frote Positivo de Gonococo.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford.

Vía de administración.—Intramuscular, 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—
Negativo.

Caso Número 9.

Enfermo: G. B.—Noruego, marinerero.

Diagnóstico.—Blenorragia Aguda.

Examen clínico y de laboratorio.—Positivo.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford disueltas en 10 c. c. de agua destilada.

Vía de administración.—Intramuscular, 2 c. c. cada tres horas.

Examen clínico y de laboratorio 24 horas después de la última dosis.—
Negativo.

OBSERVACIONES GENERALES DE LOS CASOS ANTERIORES

- 1º En ninguno de los casos tratados se observó síntomas de intolerancia para la Penicilina.
- 2º El pulso, temperatura y presión arterial, fueron normales durante el tratamiento lo mismo que 24 horas después de la última dosis.
- 3º En todos los enfermos se han hecho pruebas clínicas (ingestión de cerveza, instilación de sol de nitrato de plata y masaje) sin observar síntomas de recidiva.
- 4º Todos los enfermos han sido controlados cada 15 ó 20 días durante 2 meses para el resultado definitivo.

Son Auténticas,

(f) DR. ALFREDO SCHLESINGER F.,

Médico y Cirujano.

2º—DOS CASOS DE NEUMONIA LOBAR CURADOS CON PENICILINA

R. de G., de 46 años.

Antecedentes personales.—Sin importancia.

Antecedentes Patológicos.—Gripe hace tres días.

Diagnóstico.—Neumonía lobar izquierda.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—200,000 Unidades Oxford disueltas en 20 c. c. de suero fisiológico.

Vía de Administración.—Intravenosa una dosis de 5 c. c. y luego 2 c. c. cada tres horas.

A las 24 horas de la primera dosis la fiebre había desaparecido y el estado de la enferma muy mejorado, a los 3 días es dada como curada.

F. de R., de 52 años.

Antecedentes personales.—Sin importancia.

Antecedentes Patológicos.—Gripe hace 7 días.

Diagnóstico.—Neumonía Lobar Derecha.

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—150,000 Unidades Oxford disueltas en 30 c. c. de suero fisiológico.

Vía de Administración.—15 c. c. endovenoso en tres partes cada dos horas y luego 2 c. c. cada tres horas intramuscular.

Al tercer día es dada como curada.

Son Auténticas,

(f) DR. CARLOS SALVADÓ.

3º—CHANCRO LUETICO CURADO CON PENICILINA

N. N., de 25 años, obrero.

Antecedentes Venereos.—Negados.

Diagnóstico.—Chancreo del pene.

Examen Microscópico.—Investigación de Treponema: Positivo

Tratamiento.—Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—200,000 Unidades Oxford disueltas en 15 c. c. de suero fisiológico.

Vías de Administración.—Intramuscular. 2 c. c. cada tres horas.

Al segundo día cicatrización completa y desaparición de la adenopatía ing.

Reacción de Wasserman a los tres meses del tratamiento.—Negativa.

El enfermo es dado de alta y se continúa su observación.

A este enfermo se le siguió el tratamiento clásico de Bismuto y Arsénico.

4º—FORUNCULOSIS DEL CUERO CABELLUDO CURADA CON PENICILINA

J. G., de 8 meses de edad.

Diagnóstico Clínico.—Forunculosis del Cuero Cabelludo.

Diagnóstico Bacteriológico.—Estafilococos dorados.

Tratamiento.—Con Sal Sódica de Penicilina.

Dosis.—100,000 Unidades Oxford disueltas en 20 c. c. de suero fisiológico.

Vía de Administración.—Intramuscular 2 c. c. cada tres horas.

Al tercer día es dada de alta como curada. Se ha controlado cada 5 días durante 15.

Son Auténticas,

(f) DR. CARLOS SALVADÓ.

5°—ABSCESO HEPATICO

M. L. de U., de 64 años, originaria de Tecpán y residente en Puerto Barrios.

HISTORIA

Desde hace más o menos dos meses, empezó con dolor en el costado derecho, con un "tumor" en ese mismo lado. Padece desde ese tiempo con o más o menos frecuencia de asientos, líquidos, fétidos, sin sangre y con dolor generalizado en el abdomen. Su temperatura ha oscilado en 37° y 38° 2, sin escalofríos y generalmente aumentada por las tardes.

Ha disminuído bastante de peso.

Antecedentes familiares.—Sin importancia

Antecedentes personales.—Disentería amibiana en varias ocasiones; la última hace 10 años. Paludismo en muchas ocasiones; la última vez hace dos meses.

Examen Físico General.—Enferma desnutrida, con membranas mucosas pálidas. T. A. Mx. 140 por Mn. 100, pulso regular 80×1, Temperatura en el momento del examen 37° 5; respiración regular 18×1.

Peso.—108 libras

Examen de Sangre.—Recuento Globular: Glóbulos Rojos por mm. c. 3.550,000, Glóbulos blancos por mm. c. 9,000.

Hemoglobina. 60%

Fórmula leucocitaria:

Polinucleares.	74%
Neutrófilos.	69%
Eosinófilos.	3%
Basófilos.	1%
Mononucleares.	26%

Examen de orina.—Cualitativo: Negativo de anormales.

Examen de heces.—Examinadas en tres ocasiones, de las cuales dió uno resultado positivo de quistes de amibas.

Examen Local.—Abdomen: Inspección; respiración abdominal normal.

No hay abultamiento. Palpación blanda exceptuando el hipocondrio, y flanco derecho; tumoración muy dolorosa, dura, redonda que sobresale del reborde costal como el tamaño de una naranja; a su alrededor se percibe sensación de menor dureza, pero sobresale del reborde costal casi hasta la línea media 2 á 2 y medio centímetros.

No hay líquido ascístico. Percusión: dolorosa, mate.

Diagnóstico.—Absceso del Hígado (¿AMIBIANO?).

Tratamiento.—Habiendo padecido recientemente de paludismo se le instruye tratamiento antipalúdico intenso sin mejoría.

Al quinto día se le instituye tratamiento antidisentérico con Castamargina (gotas) Enerovioformo (compr. Y clorh. de Emetina 0.50 cgrs). En tres días. Los asientos disminuyen y el apetito aumenta pero el dolor y la temperatura persisten. En vista de lo cual se le aplica Penicilina: Se le inyectan 300 mil unidades Oxford, por vía intramuscular, en tres días, a razón de 15 mil unidades cada tres horas y media. Desde la quinta inyección desaparece la fiebre y disminuye el dolor. Después de la última inyección desaparece por completo el dolor y la temperatura sigue normal. La tumoración disminuye y al cabo de quince días ha desaparecido por completo. El estado general mejora desde el principio y más tarde se le instituye tratamiento a base de extracto de hígado por vía hipodérmica.

Un mes después de iniciado el tratamiento con Penicilina, se le da de alta. Curada.

Hasta la fecha no ha presentado ningún trastorno y el estado general, es mejor; la enferma ha aumentado de peso y no tiene ningún trastorno digestivo.

Es Auténtica,

(f) DR. ALFREDO SCHLESINGER F.,

Médico y Cirujano.

6°—RESUMEN DE 65 CASOS DE FIEBRE CEREBRO ESPINAL

Presento a continuación el resumen de sesenta y cinco casos de Fiebre Cerebro Espinal, tratadas por el Teniente Comandante Dr. Davis H. Rosenber y Teniente P. A. Arling., publicadas en J. Amer. Ass. Med. en Agosto de 1944. Donde se observa el magnífico efecto de la Penicilina lo mismo que lo inocuo de su administración por vía intra raquídea.

“Sesenta y cinco enfermos de esta serie presentaban señales clínicas de fiebre cerebro-espinal. En casi todos los pacientes el comienzo de la enfermedad fué brusco, con jaqueca que se desarrollaba rápidamente, náuseas, vómitos y rigidez cervical de ocho a cuarenta y ocho horas de duración. Veintidós enfermos estaban semicomatosos y 21 comatosos. La temperatura a su ingreso oscilaba entre 90° F. (rectal) y 108° F. (rectal); el promedio de este grupo era de 120'7° (rectal). Las petequias se encontraron en 48 ocasiones, de ésta también fué notado un rash purpúrico. Un paciente con la púrpura más extensa presentó el cuadro clínico llamado síndrome de Waterhouse-Fridrichsen. Otros dos enfermos, quienes entraron en choque inmediatamente después del ingreso, exhibían erupciones petequiales difusas sin púrpura. La artritis en 15 de los enfermos en el momento de su ingreso. El líquido céfalo-raquídeo era turbio en todos los enfermos, con excepción de cuatro, y el recuento celular inicial del líquido céfalo-raquídeo oscilaba entre 21 y 50,000 leucocitos por milímetro cúbico. El promedio del recuento celular en este grupo era de 11,700 por milímetro cúbico, el 88% siendo leucocitos polimorgonucleares. En 49 enfer-

mos se encontraron meningococos en el líquido cerebro espinal y en 10 de estos los hemocultivos fueron positivos. En otro enfermo con síntomas clínicos de meningococemia fulminante, el hemocultivo fué positivo cuando el líquido céfalo-raquídeo era estéril y solamente contenía 66 leucocitos por milímetro cúbico. En otros 3 pacientes con líquido céfalo-raquídeo claron en el momento de ingreso, se encontraron meningococos en el cultivo del líquido céfalo-raquídeo. Debido a la carencia de suero no pudimos determinar el tipo de meningococos aislados de este grupo de pacientes. En 15 enfermos el cuadro clínico y los descubrimientos en el líquido cerebro-espinal fueron característicos de meningitis meningocócica pero los frotis teñidos y los cultivos del líquido céfalo-raquídeo no revelaron gérmenes.

METODO DE TRATAMIENTO

Rammelkamp y Keefer han demostrado que la penicilina administrada intravenosamente no aparece en el líquido cerebro-espinal. Inyectada intratecalmente, la penicilina se absorbe lentamente por el espacio subaracnoideo y puede ser denunciado en el líquido céfalo-raquídeo treinta y una horas más tarde. Es más rápidamente absorbida por el líquido céfalo-raquídeo de los enfermos con meningitis, pero puede ser aún encontrada en cantidades importantes, veinticuatro horas después de la inyección: Para los fines de investigación nuestro plan de tratamiento variaba algo en los diferentes enfermos, particularmente desde el punto de vista de la dosificación. El método más satisfactorio de tratamiento que se encontró fué el siguiente:

1.—Se efectuaba la punción lumbar diagnóstica inicial en la forma corriente y se drenaba el canal espinal. Se introducían lentamente en el espacio subaracnoideo diez mil unidades Oxford de penicilina sódica disueltas en 10 c. c. de solución isotónica de cloruro de sodio. La penicilina (10,000 unidades) fué administrada intratecalmente a intervalos de veinticuatro horas hasta la mejoría clínica, baja sostenida de la temperatura y, o, un descenso en los síntomas meníngeos es manifiesto y hasta que los frotis teñidos y los cultivos del líquido céfalo-raquídeo no revelen microorganismos. Como la penicilina fué inyectada intratecalmente con cada punción lumbar, sin esperar los resultados de los estudios bacteriológicos, este plan, en efecto, era equivalente a la administración de una dosis adicional de penicilina después de que el líquido céfalo-raquídeo, era estéril. Nosotros pensamos que en algunas ocasiones era peligroso suspender el tratamiento en espera de los resultados de los cultivos del líquido céfalo-raquídeo. La persistencia del coma fué considerable como una indicación para la terapia intratecal ulterior. En las más graves de las infecciones y en aquellas en las cuales el coma duraba cuarenta y ocho horas o más, la inyección intratecal de penicilina fué continuada hasta que el líquido céfalo-raquídeo estaba libre de bacterias durante tres días consecutivos. Es de la mayor importancia drenar el canal espinal tanto como sea posible antes de inyectar la penicilina. En varias ocasiones el líquido céfalo-raquídeo era tan viscoso que fué necesaria la aspiración.

2.—También fué administrada la penicilina, bien por el método del goteo intravenoso continuo a razón de 5,000 unidades por hora, ya intramuscularmente en dosis de 15,000 unidades cada tres horas, dosis que era reducida a 10,000 unidades cada tres horas si la mejoría era satisfactoria. Por regla general, la penicilina fué administrada intravenosamente, (40 unidades por c. c. en una solución de dextrosa al 5 por ciento) durante las ocho primeras horas y después se prosiguió intramuscularmente. Los pacientes con el tipo fulminante de fiebre cerebro-espinal recibieron la penicilina intravenosamente a razón de 10,000 unidades por hora, durante cuatro horas inicialmente, debido a una falta de facilidades técnicas el tratamiento no pudo ser controlado por determinaciones de la cantidad de penicilina en la asngre y el líquido céfalo-raquídeo. En su lugar, se hicieron observaciones clínicas frecuentes y se registraron cada dos horas la temperatura, el pulso y la respiración. Por añadidura a la terapéutica específica se administraron 3,000 c. c. de líquido diarios. Para combatir el choque en los enfermos con manigococemia fulminante, se aplica una terapia de apoyo en forma de sangre total, plasma epinefrina de acetato de desocorticosterona se empleó la terapia por oxígeno cuando estaba indicada.

RESULTADOS

Fiebre cerebro-espinal.—En este grupo se restablecieron sesenta y cuatro de los sesenta y cinco pacientes. El único fallecimiento ocurrió en un paciente admitido en estado moribundo con evidencias clínicas y bacteriológicas de meningococemia y con meningitis muy avanzada. Su temperatura era de 108° F., el número de pulsaciones de 140 y el de respiraciones de 66 por minuto. Había recibido 12 grs. de sulfadiacina sódica parenteralmente en adición a 55,000 unidades de penicilina intratecalmente y 380,000 unidades intravenosas e intramuscularmente, pero murió treinta y ocho horas después de su ingreso. La necropsia reveló meningitis supurativa, hidrocefalia secundaria y edema del cerebro y de los pulmones.

En los 64 pacientes que se restablecieron, la mejoría progresiva fué notada inmediatamente después de haber comenzado la terapia penicilina y generalmente estaba caracterizada por la desaparición de la inquietud, estupor y delirio, cesación de los vómitos y una caída brusca de la temperatura y del número de pulsaciones. En aquellos que estaban comatosos, habitualmente aparecía la consciencia entre las dos y veinticuatro horas, más en 5 el coma persistió durante treinta a cuarenta y ocho horas y en un caso durante cuatro días.

SEPTIMA PARTE

CONCLUSIONES

- 1º—La penicilina es el agente terapéutico más eficaz hasta la fecha conocido contra los gérmenes Gram-Positivos y algunos Gram-Negativos.
- 2º—Es completamente inócua para el hombre y los animales, las dosis terapéuticas distan mucho de las mortales alcanzadas en los animales.
- 3º—La dosis mortal para un ratón de 20 gramos de peso es de 35 miligramos de sal sódica.
- 4º—La dosis terapéutica varía en cada clase de infección y estado del enfermo, oscilando entre 10,000 y 2,000,000 de unidades Oxford.
- 5º—La concentración en la sangre debe ser mantenida a un nivel de 0.158 de unidad Oxford por c. c. de suero sanguíneo.
- 6º—La vía de administración varía según los casos, en la generalidad las más indicadas son intramuscular e intravenosa.
- 7º—La penicilina tiene grandes ventajas sobre las sulfas.
- 8º—Los fracasos observados en la Ostiomielitis, quemaduras extensas etc., son debidas a nuevas infecciones que sobre-vienen antes de terminada la cicatrización.
- 9º—Los casos tratados de sífilis es prematuro formarse un juicio, deben ser observados largo tiempo para poder opinar sobre el éxito o fracaso.
- 10º—Es completamente ineficaz en la tuberculosis y la malaria.
- 11º—En los casos presentados no se observa ningún fracaso, habiendo usado únicamente las vías intramuscular e intravenosa.
- 12º—Las experiencias obtenidas en la guerra actual servirán para completar el estudio por su mayor campo de experimentación.

JULIO MANSYLLA PLACERES.

Imprimase:

C. MAURICIO GUZMÁN,
Decano.

Vº Bº,
CARLOS SALVADÓ.

OCTAVA PARTE

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Fleming A.*—Exper. Path. 10: 226, 1929.
- 2.—*Florey H. Chain E. Jennings.*—Sanders: 2,226, 1940.
- 3.—*Bull S.*—Army M. Dept. 75. 22. 1944.
- 4.—*Florey. M. E., and Florey H. Lancet.*—1, 387, 1943.
- 5.—Venereal Disease Control Division, Preventive Medicine Service Off. of the Surgeon General: Bull U. S. Army M. Dept. 74, 6, 1944.
- 6.—*Fleming A.*—On the antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*.
Exp. Path. 10, 226, Junio.
- 7.—*Herrell W. E. Caak E., and Thompson.*—1943. Use of *Penicillium* in Sulfamide Resistant. Gonorrhoeal Infections. Amer. Med. Ass. Mayo 1943.
- 8.—*Mahoney I. Arnold R. C.*—Health Ass. Science News Lether. Oct. 1943.
- 9.—*Crespo Cortina Mario.*—México Revist. (Multa Paucis Médica) Marzo, 1944.
- 10.—*Del Villar Ramón, Santillán Mario.*—México. Senusitis y Osteomielitis del Max. Marzo de 1944.
- 11.—*Chester O. Kefer.*—Director del Servicio de distribución de Penicilina en Estados Unidos de América (Ind. de la Penicilina).



PROPOSICIONES

<i>Anatomía Descriptiva</i>	Corazón.
<i>Anatomía Topográfica</i>	Hueco Poplíteo.
<i>Bacteriología</i>	Gonococo.
<i>Botánica Médica</i>	Cornezuelo de Centeno.
<i>Clínica Médica</i>	Exploración del Corazón.
<i>Clínica Quirúrgica</i>	Exploración del Abdomen.
<i>Física Médica</i>	Esfigmógrafo.
<i>Fisiología</i>	Secreción Biliar.
<i>Higiene</i>	De la alimentación.
<i>Histología</i>	Del estómago.
<i>Medicina Legal y Toxicología</i>	Violación y Estupro.
<i>Medicina operatoria</i>	Desarticulación del hombro.
<i>Obstetricia</i>	Diagnóstico del Embarazo.
<i>Patología Interna</i>	Cirrosis Atrófica del hígado.
<i>Patología Externa</i>	Contusiones del Abdomen.
<i>Patología General y Anatomía Patológica</i>	Del embarazo extra uterino.
<i>Patología Tropical</i>	Abscesos del Hígado.
<i>Pediatría</i>	Lactancia.
<i>Psiquiatría</i>	Tipos Constitucionales.
<i>Química Inorgánica</i>	Bicarbonato de Soda.
<i>Química Orgánica</i>	Glucosa.
<i>Química Biológica</i>	Urea.
<i>Terapéutica</i>	Sulfatiazol.
<i>Zoología Médica</i>	Necator Americano.