

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

*Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. J. P. Garrahan*

LA PENICILINA Y SU APLICACION EN PEDIATRIA *

POR EL

DR. JOSE M. ALBORES

CAPÍTULO I

Agentes antibióticos

Un numeroso grupo de enfermedades que afectan al hombre son producidas por espiroquetas, virus, o cocos; las espiroquetas fueron prácticamente dominadas desde el principio de nuestro siglo¹¹ al demostrar Erlich la eficacia que sobre las mismas tiene el salvarsán.

Las afecciones provocadas por virus constituyen un problema que aún no ha tenido solución terapéutica mientras que en el tratamiento de las enfermedades por cocos se hizo un gran adelanto al comprobar Domagk en 1935 los excelentes resultados experimentales y clínicos que se obtiene con la sulfamidocrisoidina.

Amplia repercusión han tenido los adelantos registrados por la quimioterapia en el campo de las sulfamidas, ya que se pudo sintetizar en pocos años varios preparados de acción polivalente y específica —sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina, sulfasuxidina, etc.—, los que provocan pocos síntomas de intolerancia o toxicidad.

A partir de los estudios de las sulfamidas, se efectuaron investigaciones con respecto a las sulfonas que son parientes químicas de las mismas y se prepararon la promina, diasona, promizola, etc., eficaces en la tuberculosis experimental del cobayo, las que se han empleado en la clínica con resultados inciertos, aunque últimamente se ha comunicado un

* *Nota de Redacción.*—Considerando el interés del tema, y el cúmulo de novedades recientes, "Archivos Argentinos de Pediatría" ha resuelto dedicar todo un número a la publicación de esta monografía.

caso de meningitis tuberculosa curada con promizola¹⁰, lo que abre una nueva ruta en el tratamiento de esta afección considerada como mortal en el 100 % de los casos.

Parecía poco probable que pudiera descubrirse en un lapso corto alguna sustancia capaz de competir con las sulfamidas en la lucha contra los cocos, ya que los grandes progresos terapéuticos se hacen en forma lenta y sin embargo, ello ha ocurrido gracias a un grupo de investigadores ingleses mediante la obtención de sustancias derivadas de hongos y microorganismos a los que se denominaron "agentes antibióticos".

El objeto que nos guía en la redacción de este artículo es tratar de sintetizar los conocimientos actuales acerca de los antibióticos, lo que haremos de acuerdo al plan que va a continuación :

- a) Concepto y enumeración de los antibióticos.
- b) Antibióticos de uso clínico.
- c) Tirocidina, estreptotricina y estreptomycinina.
- d) Penicilina.

De todos ellos, la estreptomycinina representa la promesa más brillante ya que actúa sobre los gérmenes Gram negativos y estudios experimentales han verificado su eficacia en la tuberculosis experimental de la cavia, que de confirmarse en la clínica harían de la misma un excelente complemento de la penicilina y las sulfamidas, ya que provoca pocos efectos tóxicos.

CONCEPTO Y ENUMERACION DE LOS ANTIBIOTICOS

Waksman y sus colaboradores³⁰, han denominado agentes antibióticos a un grupo de sustancias de origen microbiano con propiedades antibacterianas. En la actualidad se considera que este concepto es muy restringido y se incluyen dentro de esta denominación una serie de sustancias que pueden agruparse así:^{13, 3}

I. De origen bacteriano: Piocianasa, piocianina, tirotricina, gramicidina, gramicidia S y tirocidina.

II. Derivados de hongos: ácido penicilínico, penicilina, penicilina B, penatina, notatina, citrinina, citrina, gliotoxina, fumigatina, claviformina, fumigacina, clavacina, ácido aspergílico, flavicina, ácido helvólico, patulina, ácido giganteo, flavicidina, actinomicetina, actinomicina A, actinomicina B, streptotricina y estreptomycinina.

III. Otros agentes antibióticos; en este grupo se incluyen la lisozina, clavelina, canavalina, allicina, clorofila, clorofilina, lactenina, etc.

En el grupo II, figuran cuatro productos del penicillium notatum, que son: penicilina, penatina, notatina y penicilina B.

La penatina²⁰ es bacteriostática y bactericida para los gérmenes Gram positivos y Gram negativos y su actividad estaría condicionada por la presencia de glucosa, la que en presencia del antibiótico da origen

a un ácido cuya composición no se ha podido determinar, y peróxido de hidrógeno; su comportamiento es muy similar a la de la notatina y la penicilina B, por la que se supone que se trate en realidad de un sólo y único agente.

A partir del *aspergillus fumigatus* se han obtenido el ácido helvólico, la fumigacina, fumigatina y aspergillina; algunos de estos productos⁶ son capaces de inhibir "in vitro" el crecimiento del bacilo de Koch por lo cual reciben el nombre de "tuberculocidinas". No han podido efectuarse investigaciones "in vivo" por la imposibilidad de obtenerlos con el grado de pureza indispensable para estas experiencias.

En el grupo III se encuentra la lisozima²⁰, principio inhibidor y lítico descubierto por Fleming en 1922, que se halla presente en la casi totalidad de los humores y tejidos del organismo humano y animal, comprobándose su presencia en algunos tejidos vegetales. La leche de mujer contiene una buena cantidad de lisozima, mientras que se discute su presencia en la leche de vaca, lo que hace que el estudio de dicha sustancia tenga gran importancia en pediatría.

Naturaleza química y propiedades.—Para Roberts²⁵, se trataría de un cuerpo de naturaleza proteica con peso molecular bajo; Meyer y colaboradores²², y Epstein y Chain⁹, la incluyen dentro de las carbohidrasas.

Mecanismo de acción: se trata de una enzima; su acción es ejercida sobre la fracción mucoide de la membrana microbiana (Hallauer), ya que el fenómeno lítico va asociado con un aumento del nitrógeno no proteico, de fósforo inorgánico y de sustancias reductoras de origen protoplasmático, las que se ponen en libertad al desintegrarse la membrana.

Para los partidarios de la teoría físicoquímica actuaría disminuyendo la tensión superficial de los medios en que vive el microbio, lo que se descarta casi totalmente.

Como ya lo expresamos, se acepta más bien que actúa como una enzima capaz de hidrolizar determinados polisacáridos contenidos en las cápsulas de los microbios y cuya integridad sería indispensable para la vida de las bacterias.

Importancia en pediatría.—Rosenthal y Lieberman estudiaron en 1931 el papel que la lisozima desempeña en el desarrollo de la flora intestinal del recién nacido y del lactante.

Se sabe que el tracto gastrointestinal del recién nacido que es estéril en el momento del nacimiento, es invadido rápidamente por los microorganismos del medio ambiente; esta flora inicial desaparece entre el tercero y cuarto día en lactantes alimentados con leche de mujer y es reemplazada por una flora en la que predomina el *bactobacillus bifidus*. En los niños con alimentación artificial la flora es variada y no predomina ninguna especie bacteriana.

Rosenthal y Lieberman trataron de hallar en las deposiciones del

niño nutrido con alimento específico algún factor que fuera capaz de destruir los gérmenes invasores facilitando el desarrollo de una flora uniforme y consiguieron aislar un principio que identificaron con la lisozima de Fleming. Sentaron la hipótesis de que este principio encuentra en la leche de mujer y que atraviesa el tubo digestivo sin ser destruído por los jugos gástrico e intestinales.

De los gérmenes del intestino bífidus es el más resistente a la acción lítica de la lisozima, lo que explicaría su presencia en las deposiciones del niño en alimentación natural. Estudios posteriores comprobaron que la leche de mujer contiene lisozima, la que estaría ausente o en muy escasa cantidad en la leche de vaca.

Entre los gérmenes sensibles se encuentran el coli, el bacilo de Eberth, paratífus A y proteus; son resistentes el enterococo y el Flexner.

Aplicación clínica.—Teniendo en cuenta que se ha logrado obtener al estado máximo de pureza y en forma cristalizada, cabe admitir que su empleo en la clínica justifique las esperanzas que en ella se han depositado.

ANTIBIOTICOS DE USO CLINICO

Para que un agente antibiótico pueda tener aplicación en la clínica debe reunir dos condiciones fundamentales: a) que sea activo para los gérmenes, y b) que no provoque síntomas y signos de intolerancia o toxicidad en los animales de experimentación y en el ser humano.

El mejor de los antibióticos será aquel que actúe contra el mayor número de microorganismos en la concentración baja y que sea inocuo para el macroorganismo. De los conocidos sólo se han usado los siguientes:

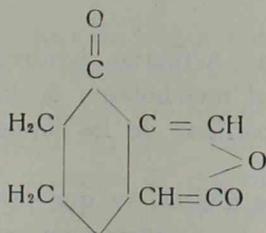
Agente antibiótico	Organismo de origen	Organismo sensible	Aplicación
Patulina	Penicillium patulum	G + y G —	Local
Tirotricina	Bacillus brevis	G +	Local
Gramicidina	” ”	G +	Local
Tirocidina	” ”	G + y algunos G —	Local
Estreptotricina	Actinomyces levandulae	G + y G —	Local
Estreptomycinina	Actinomyces Griseus	G + y G — ¿Bacilo de Koch?	Local y general
Penicilina	Penicillium notatum	G + y algunos G —	Local y general

PATULINA ^{7, 23}.—Este agente antibiótico, obtenido del penicillium patulum, sería idéntico a la claviformina obtenida de cultivos de penicillium claviforme ⁴, y a la clavacina producida por el Aspergillus clavatus ¹⁶. Esto demuestra que el número de antibióticos, al mismo tiempo que aumenta por el descubrimiento de nuevos agentes, se ve reducido al demostrarse que algunos de ellos son idénticos a pesar de tener orígenes distintos.

La patulina es bacteriostática para varios gérmenes gram positivos y gram negativos; la sangre, el pus y el suero inhiben su actividad. En concentraciones bajas destruye los glóbulos blancos y es altamente tóxica para los animales de experimentación.

*Composición química*¹: La sustancia activa ha sido aislada y su estructura química bien definida, lo que significa un adelanto de primer orden, ya que puede ser el primer eslabón de la cadena de antibióticos cuya composición química recién empieza a conocerse. La obtención del preparado sintético y la posibilidad de introducir nuevas cadenas con el objeto de aumentar su eficacia y disminuir su toxicidad, sería el nexo de unión —amplio en posibilidades futuras— entre los antibióticos y los agentes quimioterápicos.

Se trata de una sustancia cristalina soluble en el agua y en los solventes orgánicos más corrientes (alcohol, éter, etc.), ópticamente inactiva y cuyo punto de fusión es de 111° C. Su fórmula empírica es $C^7 H^6 O^4$, constituyendo una mono 2:4 dinitrofenilhidrazona:



Puede actuar de alguna de las tres maneras siguientes: por sus propiedades farmacológicas, atenuando la inflamación de la mucosa; quimioterápicamente sobre el virus causal o por una acción similar sobre los gérmenes de la infección secundaria.

Fué Gye¹² el primero en probar sus beneficios, ya que al recibir una muestra y padeciendo un fuerte resfrío aspiró la solución notando un rápido alivio. La patulina se emplea en solución acuosa con fosfatos, en concentraciones entre 1:5000 y 1:200.000, las que son vaporizadas cada cuatro horas en las fosas nasales y fauces durante dos o tres días.

Hopkins¹⁷ halla un 57 % de curaciones a las 48 horas de iniciado el tratamiento en individuos con coriza agudo y solamente el 9,4 % de un grupo control; resultados muy halagadores que no han podido ser confirmados²⁸.

TIROTRICINA (gramicidina, tirocidina).—En el año 1939 Dubos⁵, aisló del bacillus brevis un agente antibiótico activo para los bacilos gram positivos, al que en homenaje a Gram se le dió el nombre de gramicidina.

Estudios posteriores del mismo Dubos en colaboración con Hottchkiss¹⁸, le permitieron demostrar que la sustancia por él aislada está formada por dos fracciones activas; decidieron denominar a la sustancia

primeramente descubierta con el nombre de tirotricina y a las fracciones componentes, gramicidina y tirocidina.

La fórmula empírica de la gramicidina sería: $C^{74} H^{105} N^5 O^3$; está formada por aminoácidos y no posee grupos amino o carboxilo libres; en la composición de la molécula la de tirocidina entrarían numerosos ácidos aminados, siendo su fórmula aproximada la siguiente: $C^{126} H^{166} N^{26} O^{26} 2H.Cl$.

La tirotricina es una mezcla de ambas.

Estudios experimentales "in vitro" han demostrado que son acitvas para los gérmenes gram positivos; el más sensible es el neumococo, siguiéndole los estreptococos hemolítico, fecalis y salivaris. Para el gonococo se necesitan altas concentraciones, mientras que varias colonias de estafilococos son extraordinariamente resistentes. No actúan sobre el bacilo de Koch, mientras que los gram negativos son sensibles en condiciones especiales, únicamente a la tirocidina.

Los estudios "in vivo" al mismo tiempo que confirman estos resultados muestran que se trata de agentes cuyo empleo resulta peligroso por su gran poder citotóxico.

Mecanismo de acción: Actuarían inhibiendo las oxidorreducciones bacterianas, perturbando el metabolismo de los microorganismos y disminuyendo la tensión superficial de los líquidos en los que viven los gérmenes.

Se trata de productos tóxicos, ya que provocan eritrolisis; en altas concentraciones producen la desintegración protoplasmática y nuclear de los leucocitos, retardan la migración de los macrófagos, disminuyen el consumo de oxígeno y la movilidad de los espermatozoides —astenospermia— y ejercen una acción tóxica sobre casi todas las células del organismo¹⁴.

Por todo ello es que está contraindicado su empleo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, aunque puede ser de utilidad en tratamientos locales. En estos casos es aconsejable el empleo de la tirotricina que ofrece algunas ventajas sobre las fracciones aisladas.

Uso clínico: Se emplea la tirotricina en el tratamiento de úlceras y heridas infectadas, infecciones de garganta y nariz, empiemas, mastoiditis, conjuntivitis, etc., con resultados satisfactorios.

Modo de usar la tirotricina: Se emplean soluciones alcohólicas (95 %), que contienen 50 mg. de tirotricina por cm.³, con la que se cubre el área ulcerada, la que al secarse forma una fina película colándose encima gases estériles.

Suspensiones acuosas: Si se mezcla la solución alcohólica con agua se obtiene una suspensión coloidal que puede aplicarse directamente sobre la zona infectada o bien por el método denominado "spray" (vaporización). No debe emplearse la solución fisiológica, pues la tirotricina precipita.

La preparación se hace así: Se agrega a un litro de agua tridestilada cantidad suficiente de solución alcohólica hasta que la suspensión final contenga por lo menos 0,5 mg. por cm.³. Esta suspensión no debe usarse después de 7 a 10 días de preparada.

Preparados secos: En la clínica Mayo se la emplea en la siguiente forma: "a 100 g. de ácido bórico en polvo se agregan 20 cm.³ de la solución alcohólica. La mezcla se coloca en un mortero donde se hace evaporar el alcohol. Esta preparación seca conteniendo 500 mg. por 100 g. de ácido bórico, es útil para la insuflación de ciertas regiones".

GRAMICIDINA S (Gramicidina soviética ².)—Los investigadores rusos Gause y Brazhnikova han aislado de un bacilo esporulado del suelo del tipo *Bacillus brevis*, un nuevo antibiótico al que denominaron Gramicidina S; se trata de un polipéptido con propiedades bacteriostáticas y bactericidas para el estafilo, estrepto, neumococo y otras bacterias gram positivas como también para un cierto número de gram negativas, tales como la *Escherichia coli*, *proteus vulgaris*, vibrión colérico, shiga y salmonelas.

Difiere de la gramicidina de Dubos y de la tirotricina en que resiste la acción del calor y es menos tóxica para los leucocitos, fibroblastos y macrófos. No puede usarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, pues las experiencias "in vivo" han mostrado que ejerce efectos altamente nocivos en los animales de experimentación; por lo contrario, en aplicaciones externas o introducida en los espacios pleural o peritoneal se ha mostrado eficaz y atóxica.

Se emplea en solución acuosa o alcohólica al 70 %, conteniendo cada cm.³ 400 mg. de gramicidina S y también en forma de unguento de una solución alcohólica al 4 % de sustancia seca que se diluye en la proporción de una parte en 50 de aceite castor.

Se han comunicado ²⁷, resultados favorables en el tratamiento de procesos supurados de tejidos blandos, osteomielitis, empiemas, peritonitis, e infecciones de la piel. Con respecto a su valor profiláctico aún no se ha llegado a conclusiones definitivas, pero todas las heridas tratadas profilácticamente con gramicidina S han cicatrizado de primera intención.

ESTREPTOCITRINA ⁸.—Los estudios sobre este antibiótico comienzan en 1941, aunque un conocimiento más amplio del mismo se consiguió al año siguiente: fué aislado por Waksman y colab. ³¹ del *Actynomices Levandulae* y se trataría de una base orgánica.

Mediante investigaciones experimentales se ha podido verificar que es capaz de inhibir el crecimiento de numerosas bacterias Gram negativas como también algunas Gram positivas, hongos y levaduras. Entre las primeras se encuentran la *E. coli*, el bacilo de Eberth y los paratífus A y B (grupo colon, tífico, disentérico). Ofrece el grave inconveniente de ser muy tóxico cuando se administra por vía intramuscular o intravenosa

¹⁵; dado por boca sería capaz de actuar sobre los gérmenes de la disentería y paratíficos sin provocar efectos tóxicos. La misma inocuidad para el hombre, presenta en los tratamientos locales.

Unidad: Se la define como la cantidad de producto crudo que agregada a 1 cm.³ de caldo nutritivo, inhibe completamente el crecimiento de una colonia seleccionada de *E. coli*.

Uso clínico: Se expende en ampollas que contienen 100.000 unidades en forma de polvo, las que se disuelven en solución fisiológica o agua destilada de modo que la solución contenga de 500 a 1.000 unidades por cm.³ para ser aplicada localmente en quemaduras, heridas infectadas, etc., la que puede ser introducida en algunas cavidades orgánicas.

ESTREPTOMICINA.—De los antibióticos conocidos es con la penicilina, el más eficaz en la clínica humana, ya que une a sus efectos inhibidores y líticos, sobre un grupo ya numeroso de gérmenes resistentes a la penicilina, su baja toxicidad.

Fue aislado del *Actynomices* (*estreptomices*), *griseus* en 1944 por Schutz, Bugie y Waksman ²⁰; se trata de una base orgánica termoestable y soluble en agua.

Actividad antibacteriana: es bacteriostática para los gérmenes Gram negativos (de éstos únicamente el meningo y gonococo son sensibles a la penicilina), y los trabajos experimentales han comprobado su eficacia en los procesos infecciosos provocados por el bacilo coli, Eberth, disintéricos, etc. Las investigaciones de Feldman y Himshaw ¹⁰, han permitido ampliar el horizonte terapéutico de este antibiótico, ya que han probado que es capaz de proteger al cobayo contra el bacilo de Koch; igualmente es activo para el neumococo de Friedlander y es sabido que en la lucha contra el mismo han fracasado todas las terapéuticas ensayadas hasta ahora.

Inyectada por vía intramuscular se adsorbe rápidamente, se distribuye en los líquidos orgánicos excretándose por la orina entre el 60 y 70 % de la dosis administrada. No pasa al líquido céfalorraquídeo y a las tres horas de inyectada no se encuentran cantidades dosables en suero.

Todos los autores destacan su falta de toxicidad tanto para el hombre como para los animales; se ha notado un ligero aumento de temperatura pocas horas después de la inyección, lo que se atribuye a impurezas de acción pirógena.

Unidad de estreptomycinina: Se denomina así a la cantidad de material seco que es capaz de inhibir el crecimiento de una colonia escogida de *Escherichia coli* en 1 cm.³ de caldo nutritivo.

Los primeros preparados obtenidos contenían 30 unidades por mg.; su potencia actual es mayor y puede alcanzar cifras de 430 unidades por mg.

Uso clínico: Se distribuye en ampollas que contienen 100.000 o más

unidades en forma de polvo estable y soluble en agua destilada o solución fisiológica. La experiencia clínica que se tiene con respecto a su empleo es escasa. Reimann y colab.²⁴, trataron cinco individuos adultos con fiebre tifoidea; a tres de los pacientes se les hizo inyecciones intramusculares; a dos de ellos se les inyectó 2,5 cm³ de una solución de estreptomocina en agua destilada que contenía 50.000 unidades por cm.³; la dosis total en 24 horas fué de 1.000.000 de unidades.

Se duplicaron y cuadruplicaron las dosis en el tercer enfermo agregándose una solución de procaína al 1 % para evitar el dolor.

Al cuarto se le hicieron pasar por venoclisis 4.000.000 de unidades en las 24 horas, a razón de 1.350.000 cada 8 horas disueltas en un litro de solución fisiológica.

Al quinto se le dió por boca 1.000.000 de unidades en las 24 horas.

Se hicieron dosificaciones en suero y aunque es difícil juzgar la eficacia de una terapéutica en la tifoidea que es una enfermedad grave y de larga duración, el hecho de encontrar la estreptomocina en la sangre, orina y materias fecales en cantidad más que suficiente para destruir el bacilo de Eberth en el tubo de ensayo y la mejoría clínica de tres pacientes (a dos se les hizo el antibiótico por vía intramuscular y a uno por venoclisis), seleccionados por la severidad de su proceso, sugieren vivamente que la sustancia contribuyó a la curación, sino fué "la causa de ella".

El fracaso de la terapéutica por vía intramuscular en uno de los enfermos no puede ser explicada, salvo que la cantidad dada haya sido insuficiente o por la presencia en el organismo de sustancias inhibidoras de la droga. Cuando se dió por boca a pesar de que el enfermo no presentó ninguna mejoría, las heces se hicieron negativas para el bacilo de Eberth.

Creo que deben combinarse las vías enteral y parenteral en la fiebre tifoidea porque así se controla la infección general y la urinaria y se esterilizan las materias fecales, con lo que se evita la reinfección.

Las dosis oscilan entre 1.000.000 y 4.000.000 diarias; cuando se obtengan preparados puros, su grado de toxicidad se calcula que será aproximadamente igual a la de penicilina.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE LAS AMIBAS

Ciertas amibas pueden producir en las placas sembradas de gérmenes, zonas de inhibición que recuerdan a las obtenidas por los antibióticos; el mecanismo en formación de esas zonas es completamente distinto, pues mientras que los antibióticos actúan inhibiendo el desarrollo de los gérmenes y provocando ocasionalmente su destrucción, las amibas lo hacen mediante fagocitosis activa.

En el año 1931 Castellani, observó este hecho introduciendo en cultivos de bacilos tíficos paratífus A y B, disentérico, Shiga y Flexner, etc.,

una amiba a la que se ha denominado Hartmanella Castellani. Estas investigaciones fueron ampliadas por Van Royen, quien demostró que se debe a la actividad fagocitaria del protozoo; descartando la posibilidad de que actuase modificando la reacción del medio o mediante la producción de alguna lisina difusible.

Al profundizarse los estudios se pudo ver que hay gérmenes que la amiba destruye con facilidad; algunos son menos sensibles y otros son resistentes.

El estafilococo dorado, que pertenece al grupo de los resistentes, produce una sustancia que inhibe el desarrollo y multiplicación de las amibas; los cultivos muertos y lavados con suero fisiológico son rápidamente fagocitados, el filtrado carece de efecto inhibitorio, ya que esta acción la ejercen los productos directamente segregados por las bacterias vivas.

Si estos estudios no tienen valor terapéutico, su interés biológico es muy grande, pues, además de contribuir a despejar ciertas incógnitas del metabolismo de las amibas, permitirá el mejor conocimiento de la actividad fagocitaria de las células del organismo, ya que los fagocitos no son más que amibas especializadas. Por este camino podrán estudiarse, también, la acción que ciertas sustancias sintetizadas por las bacterias ejercen sobre las amibas y fagocitos, lo que puede aclarar algunos problemas inmunobiológicos y permitirá al inhibirlos o destruirlos facilitar el mecanismo de la fagocitosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Birkinshaw, J. H., Michael, S. E., Blacken, H. and Raistrick, H.—Patulin in the common cold II, Biochemistry and Chemistry. "Lancet", 1943; 2, 626.
2. Current Comment.—Gramicidin S. "J. A. M. A.", 1945; 27, 280.
3. Chain, E.—Otras sustancias antibacterianas procedentes de bacterias y hongos. "Bol. Méd. Británico", 1944; 2, 9.
4. Chain, E., Florey, H. W. and Jennings, M. A.—Identity of patulin and claviformin "Lancet", 1944; 1, 112.
5. Dubos J. R.—Bactericidal effect of an extract of a soil bacillus on Gram positive cocci. "Proceed. Societ. Exp. Biol. and Med.", 1939; 40, 311.
6. Editorial.—Aspergillus antiotics (tubercuocidins), "J. A. M. A.", 1945; 127, 922.
7. Editorial.—"Horizontes Médicos", Bs. Aires, 1944; 10, 24.
8. Editorial.—Streptothricin, "J. A. M. A.", 1944; 126, 103.
9. Epstein, L. A. and Chain, E.—Some observation on the preparation and properties of the substrate of Lisozyme. "Brit. Jour. Exp. Path." 1940; 31, 239
10. Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.—Effect of Streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary report. "Proc. Staf. Mayo Clinic", 1944; 9, 593.
11. Galdston I.—Hasta llegar a las sulfamidas. Edit. Losada, Bs. Aires, pág. 153.
12. Gye, W. E.—Patulin in the common cold. III. Preliminary trial. "Lancet", 1943; 2, 630.
13. Herrel, W. E.—Penicillin and other antibiotic agents. Ed. Saunders, 1945, pág. 259.
14. Herrel, W. E.—Loc. cit. (13), pág. 282.
15. Herrel, W. E.—Loc. cit. (13), pág. 310
16. Hoper, I. R., Anderson, H. W., Skell, P. and Carter, E.—The identity of clavacin with patulin Science, 1944; 99, 16.
17. Hopkins, W. A.—Biological Properties: extended trial in the common cold. "Lancet", 1943; 2, 631.
18. Hottchkiss, R. D. and Dubos, R. J.—Bactericidal fraction from an anaerobic sporulating bacillus. "J. Biol. Chem.", 1940; 136, 803.

19. *Keith, H. M.*—Empleo de quimioterapia en un caso de meningitis tuberculosa. "Proceed. Staff Meet. Mayo Clinic", 1944; 19, 36. Resumen en "Arch. Arg. de Ped.", 1945, XXXIV, 177.
20. *Kocholaty, W.*—Cultural characteristics of penicillin notatum in relation to the production of antibacterial substance: Indication of the dual nature of the antibacterial substance "J. Bact.", 1942; 44, 469.
21. *Lapage, C.*—Actividad antibacteriana de las amibas. "La Prensa Méd. Arg.", 1945; 41, 1998.
22. *Meyer, K., Palmer, J. W., Thompson, R. and Khorazo, D.*—On the mechanism of Lisozyme action. "J. Biol. Chem.", 1936; 113, 479.
23. *Raistrick, H.*—Patulin in the common cold Introducción. "Lancet", 1943; 2, 626.
24. *Reimann, H. A., Elias, F. W. and Price, A. H.*—Streptomycin for typhoid. "J. A. M. A.", 1945; 128, 175.
25. *Roberts, E. A. H.*—Preparation and properties of purified egg-white lisozyme. "Quart. J. Exp. Phys.", 1937; 27, 89.
26. *Schatz, A., Bugie, E. and Waksman, S. A.*—Streptomycin a substance exhibiting antibiotic activity against Gram positive and Gram negative bacteria "Proc. Soc. Exp. Biol and Med", 1944; 55, 66.
27. *Sergiev, P. C.*—Clinical use of Gramicidin S. "Lancet", 1944; 2, 717.
28. *Stanfeld, J. M., Francis, A. E. and Stewart Harris, C. H.*—Laboratory and Clinical trials of Patulin Lancet, 1944; 2, 370.
29. *Vaccaro, H. Cabezas, J. y Copaja, D.*—El lizoma en tracto digestivo del recién nacido y del lactante "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 2, 597.
30. *Waksman, S. A., Horning, E. S., Welsch, M. and Woodruff, H. B.*—Distribution of antagonistic actinomycetes in nature Soil Sc., 1942; 54, 281.
31. *Waksman, S. A. and Woodruff, H. B.*—Streptothricin a new selective bacteriostatic and bactericidal agent particularly active against Gram negative bacteria. "Proc. Soc. Exp. and Med.", 1942; 49, 207.

PENICILINA

CAPÍTULO II

Historia

Aunque de un modo empírico, los hongos han venido usándose en la medicina desde tiempos milenarios y ya en los libros hipocráticos, en las compilaciones médicas grecorromanas, en los textos arábigos y en los libros médicos de la edad media se menciona el empleo de hongos y musgos en emplastos curativos⁸.

Una referencia curiosa es la que cita Granch⁴, con respecto a John Parkinson, boticario de Londres y herborista del rey, autor del Theatrum Butanicum, publicado en 1640, quien al tratar los mohos del cuero cabelludo de los muertos en el grupo 14º de las plantas en el que se incluyen hierbas de los pantanos, plantas de agua y de mar con mohos y hongos, expresa: "Digamos que este moho algo semejante al moho de los árboles, que crece en el cuero cabelludo (rapado), de los muertos que han permanecido largo tiempo en cama y que no se ha tenido en cuenta en épocas pasadas, pero que ahora se puede obtener más fácilmente, sirve para preparar un unguento sintético, capaz de curar las heridas sin aplicación de otros unguentos y en cuya composición entra como principal ingre-

diente —como dice Crollius— y que puede ser tomado del cráneo de los que han sido ahorcados o ejecutados por ofensa”.

Como vemos, las propiedades curativas de estos mohos los asimilan a los modernos antibióticos de acción local sobre las infecciones; pero es indudable que se trata de conocimientos vagos e imprecisos y el primer gran hallazgo en este campo es el de Pasteur y Joubert, que en 1877 describieron el antagonismo entre las bacterias, ya que determinados gérmenes transportados por el aire eran capaces de inhibir el crecimiento del bacilo del antrax y sugirieron que este hecho pudiera tener una cierta importancia terapéutica.

Con posterioridad se demostró que ese efecto inhibitorio se ejerce debido a que algunos microbios elaboran productos metabólicos a los que se le denominan antibióticos; hemos visto en la introducción que el concepto de “agente antibiótico” es más amplio y en él se incluyen otras sustancias.

Como no es nuestro objeto hacer una enumeración cronológica de los antibióticos descubiertos a partir de 1877, cosa que puede encontrarse muy bien sintetizada en el reciente libro de Herrel³, nos vamos a referir exclusivamente a la penicilina.

Una editorial del “British Medical Journal”², dice que la historia de la penicilina es esencialmente la historia de tres hechos: “el primero fué el descubrimiento de Fleming; el segundo las investigaciones de Florey y sus colegas, quienes mostraron cómo se puede obtener penicilina en forma relativamente pura y enseñaron su uso clínico, y el tercero la producción en gran escala de penicilina en Estados Unidos.

Fleming en un artículo titulado “El descubrimiento de la penicilina”, dice que en septiembre de 1928, encontrándose trabajando sobre las variaciones de las colonias estafilocócicas, encontró que en las placas de cultivos que se dejaban madurar a la temperatura ambiente se había formado una colonia de hongos, lo que no era un hecho inesperado ya que todo bacteriólogo lo ha visto, no una, sino cien veces. Lo interesante era que las colonias de estafilococos hasta una distancia bastante grande alrededor de los hongos, se encontraba evidentemente sufriendo lisis.

Discípulo de Wright, siempre le había interesado profundamente la cuestión de la destrucción de las bacterias por los leucocitos y ya en 1922 descubrió la lisozima, de allí que se hallase siempre a la búsqueda de inhibidores microbianos y se sintió “lo suficientemente intrigado por la sustancia antimicrobiana producida por el hongo para proseguir el estudio del tema”.

Hecho el descubrimiento, trasladó algunos esporos del hongo a un tubo con medio de Sabouraud y una vez obtenido al estado de pureza, se demostró que correspondía al género *penicillium* identificado luego como “*Penicillium Notatum*” por Thom, aunque en el primer momento se pensó que se trataba de la variedad “*rubrum*”.

Como dato ilustrativo cabe consignar que la casi totalidad de la penicilina preparada hasta 1943 se ha obtenido a partir de subcultivos de este tubo original.

A continuación demostró Fleming que la sustancia activa inhibía diversas bacterias tales como el estrepto, neumo, gono, meningococo y bacilo diftérico y que carecía de efectos tóxicos inyectada a los animales, lo mismo que para los leucocitos humanos. Y en 1929 en el resumen de su trabajo original expresaba que “pudiera ser un antiséptico eficaz para su aplicación o inyección a áreas infectadas con microbios sensibles a la penicilina”.

El mérito del segundo gran paso importante en el descubrimiento de las propiedades quimioterápicas de la penicilina corresponde a los investigadores de la Escuela de Patología de Oxford¹, en la que desde hace años se presta especial atención a la investigación de las sustancias antibióticas.

Florey en 1929 y Chain en 1940 trabajaron con la lisozima y ambos en colaboración decidieron hacer un estudio bacteriano de los antibióticos conocidos, prefiriendo aquellos que eran menos tóxicos para el hombre. En 1938 inclinaron sus preferencias por la “piocianina y al año siguiente un poco por “buena fortuna” como dice Herrell, eligieron la penicilina a pesar de tratarse de una sustancia inestable, que es activa para numerosos gérmenes y poco tóxica.

Fueron colaboradores inapreciables en este trabajo, entre otros, Abraham, Gardner, Heatley, Jennings, Ewing, Sanders, Fletcher, M. E. Florey, esposa del investigador y un grupo de asistentes técnicos, entre los que figura las “penicillin girls”.

Este equipo en 1940 comunicó sus investigaciones acerca de los métodos de purificación de la penicilina y sus propiedades bacteriostáticas “in vitro” e “in vivo” y después de varios meses de labor, en 1941 preparan suficiente cantidad de material como para hacer una pequeña inyección.

Klumpp⁵, escribe lo siguiente con respecto a la primera aplicación clínica: “El primer caso tratado por Florey fué verdaderamente teatral. Acaso algún día podamos verlo dramatizado en la pantalla. Se trataba de un policía inglés que padecía graves abscesos en la cara y de osteomielitis. La administración de sulfonamidas y las transfusiones de sangre no habían hecho efecto y el paciente se encontraba agonizante. Ahora bien, Florey, que poseía una pequeña cantidad de penicilina y considerando que el caso era desesperado, creyó justificado ensayar en un ser humano la nueva droga.

“Después de la primera inyección intravenosa de penicilina se observó una increíble mejoría del enfermo, que continuó por espacio de varios días. Desafortunadamente no había más penicilina disponible, ya que los métodos de producción de Florey eran todavía desconocidos y rudimentarios. Como la situación era crítica, Florey comenzó a recoger la orina

del paciente pensando que puesto que por ella se eliminaba la mayor parte de la penicilina inyectada, existía la posibilidad de recuperarla por extracción. Así se hizo; volviendo a inyectar dichos extractos de la orina con inmejorables resultados.

“Por desgracia esta fuente también era un tanto limitada y al final el primer ensayo con penicilina fracasó en cuanto hace referencia a la salvación de la vida del enfermo. Mas ante este fracaso individual se benefició el resto del mundo, puesto que el experimento de Florey le estimuló a producir más penicilina y ensayarla en nuevos casos”.

Los continuos bombardeos a que estaba sometida Inglaterra en ese entonces unido al escaso personal disponible hicieron que Florey acompañado por Heatley se dirigiese a Estados Unidos y así en pocos meses, mediante el empleo de nuevos métodos de cultivo, pudo obtenerse penicilina en gran escala. Los progresos clínicos y experimentales se hicieron a partir de entonces en forma rápida.

El primer caso tratado en nuestro país con penicilina fué el de Santos⁹; se trataba de una infección grave por estafilococo, en la que habían fracasado las otras terapéuticas ensayadas. Lentino⁷, médico argentino becado en Estados Unidos, fué uno de los primeros, entre nosotros, de ocuparse de este tema.

Para completar el triunfo total y magnífico del hombre con respecto a la penicilina faltan aún dos etapas: el conocimiento de composición química y la síntesis de la misma, con lo que este agente antibiótico entraría a formar parte del arsenal terapéutico de la quimioterapia. Lo hecho hasta ahora constituye, sin lugar a dudas, una gran victoria.

Como lo expresa Klumpp⁶, “El advenimiento de la penicilina abre una nueva era en la quimioterapia. La penicilina no es el fin, sino el principio. Se ha descubierto el sendero. Se ha dado en firme el primer paso. El horizonte que se vislumbra no tiene límites”.

BIBLIOGRAFIA

1. Chain, E. y Florey, H. W.—El descubrimiento de las propiedades quimioterapéuticas de la penicilina. “Bol. Méd. Británico”, 1944; 2, 5.
2. Editorial. The History of penicillin. “J. A. M. A.”, 1944; 126, 170.
3. Herrell, W. E.—Penicillin and other antibiotic agents. Ed. Saunders, 1945; pág. 258.
4. Granch, H. G.—¿Early use of penicillin? “J. A. M. A.”, 1943; 123, 990.
5. Klumpp, Th. G.—Panorama presente y futuro de la penicilina y sustancias similares. “Horizontes Médicos”, Argentina, 1944; 7, 2.
6. Klump, Th. G.—Loc. cit. (5), pág. 8.
7. Lentino, A. S.—El penicillin: un nuevo agente contra la infección bacteriana. Bol. Inst. Clín. Quirúrgica”, 1943; 19, 491.
8. Penicilina. Breve reseña histórica. Laboratorios Winthrop. Versión castellana de Amici di San Leo, G., Bs. Aires, 1944.
9. Santos, A. A.—Un caso de estafilococcia rebelde tratado con penicilina. “Día Méd.”, 1944; 16, 84.

CAPÍTULO III

Propiedades físicoquímicas. Composición química. Sales y tipos de penicilina. Métodos de preparación

El *penicillium notatum* elabora además de la penicilina, otras sustancias antibacterianas de probable naturaleza proteica, activas únicamente en presencia de glucosa para los gérmenes Gram positivos y Gram negativos, entre los que se encuentran la notatina, penatina, penicilia B, y el "factor secundario", aunque se admite se trate de una sola sustancia^{6, 8}.

En lo referente a la penicilina se ignora su composición química; se sabe que hay tres tipos o variaciones de la misma^{4, 10, 25}, las que se conocen en Inglaterra como penicilina (P) 1, 2 y 3 que corresponden respectivamente a la penicilina F, G y X de los investigadores de Estados Unidos.

Los diferentes tipos de penicilina pueden obtenerse en elevada proporción de acuerdo al método que se emplee en la elaboración de la misma, ya que en los cultivos en superficie se prepara en caldo nutritivo que contiene lactosa, sales minerales, infusión de cereales, o en otros medios, predominan los tipos X, conocido también con el nombre de factor X o allopenicilina y el F; mientras que en los cultivos en grandes tanques —cultivos en profundidad— se encuentra principalmente penicilina G. En el caldo crudo hay una mezcla de estos factores.

A medida que las investigaciones progresan se van conociendo nuevos hechos que permiten vislumbrar la posibilidad de la solución del problema de la existencia de una o varias penicilinas de composición química distinta.

Se conoce desde hace tiempo que los cultivos sucesivos de *penicillium notatum* pasados de investigador a investigador presentan diferencias en su rendimiento. Thom²⁴, cree que estas diferencias pueden deberse a una constitución metabólica individual o posiblemente a la existencia de varios complejos enzimáticos.

Es así que mediante un proceso de selección llevado a cabo a partir del cultivo primitivo de Fleming se han obtenido cepas de *penicillium* de rendimiento superior en los cultivos en superficie, mientras que otras han demostrado ser óptimas para el cultivo en profundidad.

Hay hechos que sugieren que cada una de las fracciones aisladas tienen una determinada especificidad terapéutica; en lo que se refiere al comportamiento frente al gonococo mientras que la fracción G es menos activa que la penicilina obtenida del caldo de cultivo crudo, la X es mucho más activa que ambas.

Los estudios comparativos más valiosos se refieren a los factores G y X. Ambos se muestran especialmente eficaces para el estafilococo, mientras que el X es más eficaz contra el neumobacilo de Friedlander, ciertos tipos de neumococo y en especial para el gonococo, como ya lo hemos establecido. Las diferencias se extenderían también en lo que se refiere

a la absorción, circulación excreción en el organismo humano, ya que la allopenicilina en dosis iguales alcanza una concentración mayor en suero y se elimina más lentamente.

Un estudio reciente sobre estas cuestiones es el de Ory, Meads, y Finland²², y en él se pone de manifiesto que mientras los preparados de penicilina G pueden alcanzar una potencia de 1.650 unidades por mg. las de penicilina sólo alcanzan a 900 unidades.

Efectúan ensayos e investigaciones con muestras que contienen 65 y 90 % de factor X; cepas de estreptococos beta hemolíticos del grupo A, gonococo y meningococo fueron dos a ocho veces más sensibles y los estafilococos mostraron igual sensibilidad. Los niveles sanguíneos fueron más elevados y se mantuvieron durante mayor tiempo después de la inyección intramuscular de factor X, suponiendo que pueden esperarse buenos resultados terapéuticos con dosis menores o más espaciadas que las que se aconsejan. Los fenómenos tóxicos y de intolerancia se presentan en igual frecuencia en los varios tipos de penicilina.

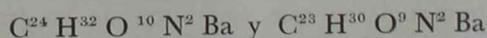
En la penicilina que se expende en el comercio predomina la fracción G y con ella se han efectuado los estudios e investigaciones más intensas. Se trataría, según Abraham y Chain, de un ácido fuerte, muy inestable con un grupo carboxílico, uno cetónico y otros no perfectamente determinados, para el que se han propuesto varias fórmulas empíricas, lo que revela que no se le conoce muy bien.

Es soluble en éter, alcohol y acetona, siéndolo menos en cloroformo y benceno.

Composición química probable.—Como se trata de una sustancia inestable las investigaciones se han hecho estudiando la composición de sus sales.

Abraham y Chain¹, preparan una sal de bario purificada mediante la extracción con determinados disolventes orgánicos, absorción de impurezas con carbón animal al 5 % y posterior absorción cromatográfica (la penicilina estaba asociada con varios pigmentos, hasta que la columna final apareció casi incolora y homogénea), obteniéndose una sal con un poder de 400 a 500 unidades por mg.

Proponen como fórmula más probable:



Holiday¹⁵, miembro del equipo médico del "London Hospital", examinó el aspecto de absorción ultravioleta de los preparados de Abraham y Chain y concluye que se trataría de una estructura de anillo aromático polisustituído.

Catch, Cook y Heilbron⁷, describen un método de purificación de la sal de estroncio, con lo que obtienen un material con una potencia de 750 unidades por mg. y admiten como fórmula aproximada: $C^{24} H^{34} O^{11}$
N. Sr.

Sales de penicilina: A diferencia de lo que ocurre con la penicilina libre, sus sales alcalinas y alcalinotérreas son estables en Ph que varían entre 5 y 7.

Se han preparado sales de sodio, calcio, potasio, bario, magnesio, amonio, plata y estroncio, prefiriéndose para el uso clínico las de sodio y calcio.

La penicilina sódica.—Es la más comúnmente usada; se trata de un polvo muy higroscópico que se destruye con cierta facilidad, ya que es muy sensible a las variaciones de la reacción del medio agentes oxidantes, etc., es soluble en agua, solución fisiológica y glucosada.

Penicilina cálcica.—Se trata de un sal más estable que la sódica y se recomienda su empleo para tratamientos locales, ya que la inyección intramuscular e intravenosa en los animales de laboratorio provocó algunas reacciones tóxicas.

Retomados los trabajos por investigadores de la Clínica Mayo¹⁴, se demostró que la penicilina cálcica es menos tóxica para las células que la sódica y lo mismo ocurre en las experiencias en las ratas, por lo que se atribuyen sus efectos nocivos a la presencia de impurezas.

El empleo de esta sal en el ser humano ha demostrado que su toxicidad no es mayor que la sódica, por lo que Herrell la considera de gran utilidad aplicada localmente o en inyecciones; en suspensión oleosa los resultados obtenidos son superiores.

Esteres de penicilina.—Se denomina así a una serie de cuerpos que se obtiene de la combinación de penicilina —que es un ácido— y alcoholes con pérdida de agua. Se han preparado e investigado las propiedades del metil, y butil ésteres de penicilina, los que han demostrado ser fuertemente activos para los estreptococos hemolíticos y algunas cepas de neumococos.

Su actividad "in vivo" es mayor que "in vitro" y como no son destruidos por el jugo gástrico, ofrece sobre las sales la gran ventaja de la posibilidad de su suministro por vía oral. Tienen en su contra el hecho de que (según Meyer, Hobby y Dawson)²¹, su toxicidad de dos a tres veces mayor que las sales de penicilina y que las dosis por vía oral para ser activas, son 10 veces superiores a las que se indican por otras vías; la dosis terapéutica se aproxima a la tóxica con los inconvenientes fáciles de prever.

Duración de la actividad de los preparados.—Es esta una cuestión de suma importancia, ya que de su adecuado conocimiento puede depender la eficacia del tratamiento:

Los filtrados crudos según Fisher¹¹, pierden su actividad después de 24 a 48 horas a 37° C y de 4 a 6 días a la temperatura ambiente.

Las soluciones para aplicación local¹⁶, que contienen 500 a 1.000 unidades por cm.³, mantienen su potencia durante tres semanas puestos en la heladera y los ungüentos que contienen 500 a 1.000 unidades por

gramo, durante un mes a la temperatura ambiente y seis meses en la heladera.

Para las soluciones que se emplean por vía "sistemática" se han obtenido estos resultados que varían de acuerdo a cada investigador:

Herrell¹³: la sal de sodio disuelta en solución salina o glucosada mantiene su potencia por lo menos, 48 horas a la temperatura ambiente; colocadas en frascos y puestas en la heladera 5° C permanecen sin disminuir su potencia durante varias semanas.

Kirby¹⁸: La sal sódica en solución fisiológica o glucosada mantiene su potencia a 37° durante cuatro días; a la temperatura ambiente, 7 días.

Abraham y Chain¹⁴: La sal de bario en solución acuosa a 2° C varios meses; a 25° varias semanas y a 37° durante 24 horas.

Mc Kee²⁰: La sal de sodio a 0° C dos meses, a los seis meses disminuye el 85 % de su potencia; a 20° C disminuye el 50 % a los dos semanas.

Sal sódica de penicilina en polvo²⁰.

A 0° no hay disminución de actividad en los dos primeros meses; se reduce en un 50 % después del sexto mes.

A 20° C disminuye más del 50 % después de dos meses.

Anderson⁴: Como polvo desecado a 0° 5 mantiene su actividad durante 350 días.

Como conclusión se puede establecer: que es conveniente mantener los preparados por debajo de 10° C. Las soluciones a esta temperatura pueden ser guardadas sin perder su potencia durante varias semanas.

DURACION DE LA ACTIVIDAD DE LOS PREPARADOS DE PENICILINA

Autor	Preparado	Temperat.	Duración de la actividad
Fleming	Filtrado crudo	115° C	Desaparece a los 20 min.
Fisher	Filtrado crudo	37° C Ambiente	Disminuye entre 24 y 48 hs. Disminuye entre 4 y 6 días
Herrell	Sol. de sal sódica	5° C Ambiente	Varias semanas 48 horas
Kirby	Sol. de sal sódica	37° C Ambiente	4 días 7 días
Abraham y Chain	Sol. de sal de bario	37° C 25° C 2° C	24 horas Varias semanas Varios meses
Mc. Kee	Sol. de sal sódica Polvo de sal sódica	20° C 0° C 0° C	Disminuye el 50 % a las 2 semanas 2 meses. Disminuye el 50 % después del 6° mes
Anderson	Polvo de sal sódica	05° C	350 días
Herrel	Polvo de sal sódica	Ambiente	6 meses
Romansky y col.	Susp. oleosa	Ambiente	30 a 60 días

Inhibidores de la penicilina.—Hemos visto que se trata de un ácido muy inestable aunque en forma de sales y a baja temperatura y en Ph que oscilan entre 5 y 7, es activa.

Este hecho, explica su falta de actividad cuando se da por boca, pues el Ph del estómago es francamente ácido, lo mismo que su inactivación si se le asocia con bicarbonato de sodio, ya que en estos casos la reacción se hace alcalina seguida de hipersecreción de jugo gástrico, con lo que se destruye toda la penicilina.

Es afectada por la luz, el calor y los metales (plomo, zinc, cadmio, etc.), Se oxida y pierde su actividad en contacto con el agua oxigenada y el permanganato de potasio. En contraste con las sulfamidas, la actividad de la penicilina no se afecta en forma apreciable por la sangre, suero, pus, tejidos autolizados y peptonas¹⁷, aunque recientemente Bigger⁵, ha demostrado que la sangre y el suero humanos la inactivan, sobre todo a altas temperaturas; es menos sensible a los agente reductores.

Inactivación por enzimas.—Se ha demostrado que varias sustancias del grupo de las enzimas son capaces de inhibir la acción bacteriostática y bactericida de la penicilina, tal como ocurre en la takadiastasa y la clarasa¹⁹.

Algunas comprobaciones han puesto en evidencia que determinados gérmenes son capaces de formar sustancias inactivantes.

Fleming demostró que la penicilina no inhibe el crecimiento de la *E. coli*; en el año 1940 Abraham y Chain², informan que las células machacadas de los citados gérmenes elaboran una sustancia inhibidora, que se comporta como una enzima por lo que decidieron denominarla "*penicilinas*"; por el contrario estos microbios en crecimiento no ejercen el mismo efecto, lo que indica en condiciones normales no segregan la enzima. No ocurre lo mismo con los gérmenes paracolónicos, ya que sus cultivos al igual que los productos del filtrado, destruyen la penicilina, de lo que deduce Harper²⁰, que ello se debería a la presencia de una enzima exocelular.

Pareció en un primer momento que este conjunto de hechos permitiría explicar el mecanismo de la resistencia de las bacterias a la penicilina, suponiendo que las mismas serían capaces de segregar enzimas del tipo de la penicilinas. Empero, ello no se ha confirmado, ya que hay gérmenes que sintetizan la enzima y son sensibles y otros que son resistentes y no elaboran penicilinas.

Al estudiar el mecanismo de acción volveremos nuevamente a tratar esta cuestión de indudable interés doctrinario y práctico.

PENICILLAMINA Y ACIDO PENILLICO

La penicillamina³, se obtiene tratando la penicilina con ácido sulfúrico y se la considera como una parte fundamental de su molécula.

El ácido penílico⁹, es un ácido procedente de la penicilina, ópticamente activo, cuya importancia no está aclarada.

PRODUCCION DE PENICILINA

El *penicillium notatum* está ampliamente distribuído en la naturaleza: se encuentra en el aire y en el suelo y pertenece al mismo grupo de hongos que el moho verde del queso Roquefort y el que forma una tenue película en las frutas cítricas en descomposición²³. De estas fuentes se han preparado cepas que en general han dado más rendimiento que las primitivas de Fleming.

En lo que se refiere a la capacidad de producción de penicilina, hay grandes diferencias entre las distintas cepas y Thom considera que ello se debe a una constitución metabólica individual o bien a la existencia de complejos enzimáticos distintos.

Hasta hace poco toda la penicilina disponible se obtenía a partir del cultivo original de Fleming y mediante un proceso selectivo se ha conseguido separar cepas que se han mostrado óptimas en los cultivos en superficie, mientras otras lo son para los cultivos en profundidad.

El complicado proceso para la obtención de penicilina consta de varias etapas sucesivas, a saber: preparación de los esporos de la cepa madre, inoculación en los medios de cultivo especiales, y extracción y purificación de la penicilina.

Los esporos de la cepa madre se conservan en tierra o arena; la mezcla se inocula en el medio nutritivo de Sabouraud a base de agar, donde se forma un moho el que se traslada con la más rigurosa asepsia a recipientes de mayor tamaño, donde siguen creciendo.

Recién se pasa a la segunda etapa —inoculación en medios de cultivo especiales— para la que se emplean 4 métodos: a) el de los cultivos en superficie; b) en profundidad o cultivos sumergidos; c) los cultivos secos; d) el método del goteo; dándose preferencia a los dos primeros.

Medios de cultivo.—Fleming considera que el mejor es el caldo con tripsina¹², opinión que no sustentan Abraham y sus colaboradores, quienes prefieren el medio de Czapek-Dox modificado, que contiene: nitrato de sodio, fosfato ácido de potasio, sulfato de magnesia, sulfato ferroso, glucosa y agua destilada.

Se ha tratado de mejorar la producción mediante el agregado de azúcar negra que contiene una sustancia orgánica capaz de estimular el crecimiento de penicilina, zinc que cataliza la oxidación y facilita la utilización de la glucosa, infusión de cereales, manganeso, fosfatos, etc. Resultados al parecer óptimos se han obtenido con un medio que contiene los aminoácidos de la caseína digeridos por la enzima del páncreas de cerdo, etc.

Cultivo en superficie.—El medio nutritivo elegido se coloca en amplios

recipientes y se esteriliza a la autoclave; cuando se enfría se inocula el moho. Los recipientes se ubican en una cámara especial a 24° C de temperatura —entre 20° y 26° C— y con grado constante de humedad. A las 24 horas se aprecia un discreto aumento de la colonia en la superficie que aumenta y adquiere un color blanco al tercer día, haciéndose más verdoso al quinto. En este momento se obtienen muestras en las que se verifican las variaciones del Ph y la potencia antibacteriana.

El Ph que al principio era ácido —3,5 a 4,5— aumenta hasta hacerse neutro al séptimo día en que el cultivo toma un color amarillo; en este tiempo el material alcanza su potencia máxima.

El líquido que contiene la penicilina se recoge en grandes vasos, y se pone a baja temperatura; a un Ph neutro conserva su actividad durante siete semanas.

Cultivos en profundidad.—Con cepas elegidas de penicilium se inoculan tanques que contienen los mismos medios que para los cultivos en superficie; el tanque que recibe aire esterilizado es mantenido a una temperatura constante y se agita continuamente. Se toman muestras en forma periódica para establecer en qué momento se ha llegado al rendimiento máximo y determinar si está libre de bacterias; se separa el líquido por centrifugación desechándose la masa de moho.

Con este método es posible obtener en dos días 80 unidades de penicilina por cm.³ predominando la fracción G; los cultivos pueden contaminarse con cierta facilidad. En los cultivos en superficie se obtienen entre 20 y 100 unidades por cm.³ en siete días; ofrece más seguridades contra la infección y es rica en factor X.

Extracción y purificación de la penicilina.—El líquido recogido se trata con disolventes orgánicos —éter, acetato de amilo—etc., a un Ph entre 2 y 3 y a baja temperatura, efectuándose estas operaciones en el menor tiempo posible.

Para preparar la sal sódica se agita la penicilina con su disolvente en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se examina la solución con respecto a su actividad, estabilidad y esterilidad; se la congela y deshidrata —liofilización y recientemente mediante la desecación electrónica— obteniéndose un polvo de color amarillo pálido o ligeramente marrón, el que se coloca en ampollas que se cierran a la lámpara de modo que cada una tenga 100.000 unidades de penicilina (en Estados Unidos hay ampollas con cantidades que varían entre 5.000 y 300.000 unidades). Con el perfeccionamiento de las técnicas, se ha obtenido penicilina casi al estado de pureza en una concentración de 1.650 unidades por mg.

La elaboración en gran escala ha permitido llenar ampliamente las necesidades cada día en aumento; en el mes de abril del año 1945 se han distribuido en Estados Unidos 150 billones de unidades para uso civil, las que ascendieron en junio a 650 billones y en agosto a 800 a un

precio de 49 centésimos de dólar las 100.000 unidades, lo que hace poco probable que baje su costo con la preparación sintética.

BIBLIOGRAFIA

1. *Abraham, E. P. and Chain, E.*—Purification and some physical and chemical properties of penicillin; with a note on the spectrographic examination of penicillin preparation by Holiday E. R. "Brit. Jour. Exp. Path.", 1942; 23, 103.
2. *Abraham, E. P. and Chain, E.*—An enzyme bacteria able to destroy penicillin. "Nature", 1940; 146, 837.
3. *Abraham, E. P., Chain, E., Baker, W. and Robinson, R.*—Penicillamine a characteristic degradation product of penicillin. "Nature" 1943; 151, 107.
4. *Anderson, D. G.*—"New Eng. Jour. of Med.", abril 5 y 12 de 1945. Resumen de Bizzozero, R. C. El tratamiento de las infecciones con penicilina. "El Día Méd.", 1945; 34, 882.
5. *Bigger, J. W.*—Inactivation of penicillin by serum. "Lancet", 1944; 99, 15.
6. *Birkinshaw, J. W. and Raestrick, H.*—Notatin: an antibacterial glucose-aerodehy drogenase from penicillium notatum. "Westling J. Biol. Ch.", 1943; 148, 459.
7. *Cateh, J. R., Cook, A. H. and Heilbron, I. M.*—Purification and Chemistry of penicillin. "Nature", 1942; 150, 663.
8. *Cauthard, C. E., Michaelis, R., Short, W. F., Sykes, G. S., Krimshire G. E. H., Standfast, H. F. B., Birkinshaw, J. H. and Raestrick, H.*—Notatin: an antibac terial glucosa erodehydrogenase from penicillium notatum Westling. "Nature", 1942; 150, 634.
9. *Duffin, W. M. and Smith, S.*—Penicillic acid and optically active acid from penicillin. "Nature", 1943; 151, 251.
10. Editorial. Penicillin variation. "J. A. M. A.", 1945; 128, 736.
11. *Fisher, A. M.*—"Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1943; 73, 243, citado en Kolmer (16), pág. 66.
12. *Fleming, A.*—On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use the isolation of B. influenzae. "Bol. Jour. Exp. Path.", 1929; 10, 226.
13. *Herrel, W. E.*—Penicillin and other antibiotics agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 102.
14. *Herrel, W. E. and Nichols, D. R.*—The calcium salt of penicillin. "Proc. Staf Meet. Mayo Clinic", 1943; 18, 313.
15. *Holiday, E. R.*—The espectrographic examination of penicillin preparations. "Brit. Jour. Exp. Path.", 1942; 23, 115.
16. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Ed. Appleton Century Company, 1945, pág. 60.
17. *Kolmer, J. A.*—Loc. cit. (16), pág. 65.
18. *Kirby, W. M. M.*—Stability of penicillin solutions at room and incubator tem perature, "J. A. M. A.", 1944; 125, 628.
19. *Lawrence, C. A.*—Action of clarase upon penicillin Science, 1944; 99, 15.
20. *Mc. Kee, C. M., Rake, G. and Menzel, A. E. O.*—Studies on penicillin produc tion and antibiotic actinty. "Jour. Inn.", 1944; 48, 259.
21. *Meyer, K., Hobby, G. L. and Dawson, M. H.*—The chemotherapeutic effect of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med", 1943; 53, 100.
22. *Ory, E. M., Meads, M. and Finland, M.*—Penicillin X. "J. A. M. A.", 1945; 129, 257.
23. Penicilina. Laboratorios Abbot, 1944, pág. 42.
24. *Thom, C.*—Mold Research and Medicine oil paint and drug report, 1944; 14, pág. 7, 50, 5, cit. en Penicilina, loc. cit. (23), pág. 43.
25. *Welch, H., Putnam, L. E., Randall, W. A. and Herwich, R. P.*—Penicillin X. "J. A. M. A.", 1944, 126, 1024.

CAPÍTULO IV

Unidades de penicilina. Potencia de los preparados. Métodos de titulación en los líquidos orgánicos

La potencia de los preparados de penicilina y la concentración de la misma en los líquidos orgánicos se miden en "unidades oxford"; su determinación sólo puede hacerse en la actualidad mediante la titulación biológica, ya que se carece de métodos químicos.

Para valorar la potencia de los preparados se han ideado varios métodos: a) la dilución seriada de Fleming; b) las cápsulas o cilindros de porcelana (Oxford o cup method); c) el turbidimétrico de Foster; d) cultivos de tejidos de Heilman, etc.; una amplia referencia puede encontrarse en Herrell⁷, Kolmer⁸ y Foster y Woodruff⁶.

Basándose en el método de la dilución seriada, Florey y Jennings⁵, definieron la unidad de potencia del antibiótico como *la menor cantidad de penicilina que disuelta en 50 cm.³ de caldo de extracto de carne es capaz de inhibir completamente el crecimiento de la cepa de prueba del estafilococo áureo*. Si un material determinado contiene una unidad por mg. inhibe el crecimiento del germen en una dilución final de 1:50.000; si la inhibición total aparece con una dilución de 1:50.000.000 la cantidad sería $50.000.000/50.000 = 1.000$ unidades por mg.

*Oxford o cup method*¹.—Fué ideado por los investigadores de Oxford y consiste en lo siguiente: "Sobre la superficie de una placa de agar, sembrada con un cultivo de caldo de Staph. aureus y desecada se colocaron cilindros de vidrio o porcelana vítrea de 9,6 mm. de longitud y 5,1 mm. de diámetro interno, con su extremo superior biselado hacia adentro y de borde perfectamente plano.

"Este extremo plano constiuye una unión hermética con el agar para líquidos y bacterias, de manera que pueden ponerse líquidos no estériles en el cilindro para su ensayo sin contaminar las placas de agar"... la sustancia activa se difunde desde el líquido al agar e inhibe el crecimiento de estafilococos alrededor del cilindro a una distancia en proporción con su concentración en el líquido".

Mediante este método se define la unidad, como *la cantidad de penicilina que disuelta en 1 cm.³ de agua produce la misma inhibición que el patrón; se considera cilindro patrón a aquel que durante los ensayos provoca una zona de inhibición de 24 mm. de diámetro*.

Los métodos de titulación biológica son menos exactos que los químicos y los resultados varían con la naturaleza, cepa y cantidad de gérmenes, variaciones del medio, tiempo de incubación, etc., por lo que la Conferencia Internacional sobre penicilina², recomienda que se prepare una standard de la sódica G cristalizada y que la unidad internacional sea definida como la actividad específica de penicilina contenida en 0,6

microgramos de la P. standard internacional, la que equivale aproximadamente a la unidad Oxford.

Con los grandes progresos que continuamente se registran en este terreno, será posible en un porvenir próximo obtener la penicilina al estado puro, conocer su fórmula y obtenerla sintéticamente; es de esperar que algunas de estas cosas se modificarán y que los preparados se dosen en mg. de penicilina admitiéndose que cada mg. de la misma puede contener hasta 1.650 unidades.

Titulación en los líquidos orgánicos.—Para esta determinación se han propuesto varias técnicas^{9, 3, 10}, las que al ser mejoradas permitirán la titulación en forma rápida, simple, precisa y con poco material; detallamos únicamente las de Fleming que han sido descritas por el mismo con el título⁴ “Métodos para la determinación de penicilina en el suero sanguíneo y otros líquidos orgánicos”. Se basa en la medición del poder bacteriostático del suero frente a una cepa bacteriana “ad hoc”.

Puede realizarse en tubos de ensayo utilizando volúmenes entre 0,5 y 1 cm., pero como se requieren muestras a intervalos frecuentes no es conveniente ni resulta práctico extraer esas cantidades en individuos enfermos y menos aún tratándose de niños; como los resultados son muy buenos con la sangre de punción del lóbulo de la oreja o de la yema del dedo, está justificada la preferencia que se da a los micrométodos.

Al principio se utilizó el estafilococo como germen de prueba, pero como a veces resulta difícil decidir si hay o no desarrollo bacteriano, se lo reemplaza por el estreptococo hemolítico: como indicador del desarrollo se emplea la sangre, realizándose la incubación en microcámaras o tubos capilares.

“*Método de las microcámaras*”⁴: Los portaobjetos empleados en la actualidad se diferencian muy poco de los descritos por Wright en 1923; éstos constaban de cuatro microcámaras, los nuestros están divididos en 6, lo que permite una titulación completa en un solo portaobjetos.

“*Preparación de las microcámaras*”: Ha sido descrita por Wright en 1923, lo que nos exime de repetirla. Sólo haremos hincapié en ciertos detalles.

“Las tiras de papel de unos 2,5 mm. de ancho, tratadas con parafina blanda, que se utilizan para dividir el portaobjetos en microcámaras, fueron cortadas de los ejemplares del “Journal of Pathology and Bacteriology” aparecidos antes de la guerra. Tal papel tiene 0,2 mm. de espesor y se lo ha elegido porque no falta en casi ningún laboratorio de bacteriología; por lo demás, las páginas de avisos alcanzan para preparar un gran número de microcámaras. Sobre una hoja de papel se traza un diagrama del portaobjetos ya terminado, marcando la posición exacta de las tiras de papel, de modo que cada vez que haya que preparar nuevas microcámaras, se utilizara el diagrama como patrón.

“Los portaobjetos ya listos para el uso pueden guardarse en las cajas comunes que los contienen, pues los gérmenes del ambiente que pueden contaminarlos no se desarrollan fácilmente en sangre o suero ni molestan en el ensayo.

“La técnica a usar es la siguiente: El portaobjetos superior que sirve de cubierta a las microcámaras se desliza más o menos 1 mm. hacia atrás, a fin de facilitar la introducción del material en las mismas; cargadas las cámaras se vuelve a su posición primitiva, dejándolos ya pronto para su obturación. Cada microcámara tiene una capacidad de unos 50 cm.³.

“En corto plazo, un buen técnico de laboratorio puede hacerse muy práctico en la preparación de estas cámaras, que pueden ser de utilidad en otras investigaciones relacionadas con inmunología y quimioterapia.

“*Microorganismo de prueba:* Hemos elegido un estreptococo hemolítico que desarrolla abundantemente en caldo común, elabora una hemolisina muy activa y cuyos cultivos se conservan bien.

Nosotros acostumbramos a sembrarlo semanalmente en agar “en pico de flauta”; con las colonias obtenidas se hacen diariamente cultivos en caldo, que son los que se emplean en la valorización.

“Si bien la sensibilidad de este estreptococo frente a la penicilina no es excepcional, resulta suficiente para los fines prácticos. Por esto y porque la facilidad con que se cultiva y maneja, ha superado toda otra pequeña ventaja que pudieran presentar algunos estreptococos sensibles ensayados, lo hemos preferido. En el supuesto caso de que halláramos un estreptococo más sensible con las mismas ventajas de cultivo que éste, lo utilizaríamos de inmediato, puesto que esa mayor sensibilidad nos permitiría la determinación de cantidades más pequeñas de penicilina en el suero.

“Antes de comenzar a trabajar con un nuevo germen de prueba, es necesario standardizar su sensibilidad. Para ello se prepara una solución de penicilina en suero sanguíneo, de modo que ésta contenga 0,5 de unidad por cm.³ y se titula siguiendo la misma técnica que figura más adelante para la valoración de las muestras del laboratorio. Con nuestros materiales hemos hallado repetidas veces que una dilución 1:16 de la solución tipo, muestra hemolisis parcial.

“*Indicador:* Hemos utilizado sangre humana, cuyos leucocitos han sido previamente eliminados o inactivados. Conviene que la sangre sea del grupo 0 para que los hematíes no sean aglutinados por ningún suero, pues la ausencia de aglutinación facilita la lectura de los resultados.

“Afortunadamente pertenezco al grupo sanguíneo 0 y como, por lo general, es mi propia sangre la que utilizo en los ensayos, no se me han presentado problemas de isoaglutinación.

“Dado que los leucocitos humanos poseen considerable capacidad letal para los estreptococos, resulta aconsejable separarlos o inactivarlos

de modo que la penicilina sea el único agente bacteriostático presente en el suero. Varios son los métodos disponibles para hacerlo: separación por filtrado de sangre a través de algodón en rama (Fleming, 1926), calentamiento a 50° C durante 30 minutos, conservación de la sangre durante más de tres días, agregado de "Liquoid" hasta que alcance una concentración de 1:1000 ó 1:2000. Este último procedimiento es el más conveniente, pues el "Liquoid" no sólo destruye los leucocitos, sino que actúa como anticoagulante, evitando así tener que llevar a cabo la defibrinación de la sangre.

"La siembra se hace agregando 5 mm. (un asa bien cargada), del cultivo de 24 horas de estreptococo hemolítico en caldo, a 1 cm.³ de sangre.

"Técnica de la titulación: Se hacen diluciones seriadas del suero del paciente según se indica a continuación.

"Sobre un portaobjeto parafinado se coloca una serie de gotas de suero fisiológico de 25 mm.³ cada una; a la izquierda de la primera gota se depositan 25 mm.³ del suero enfermo. Se miden otros 25 mm.³ de suero y se mezclan con la primer gota de suero fisiológico; de la mezcla se retiran 25 mm. que se mezclan a la gota siguiente y así se continúa hasta la penúltima gota en donde, después de mezclar se retiran 25 mm.³ que se descartan. Se obtiene así una serie de diluciones del suero: 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, etc., hasta llegar a la última gota que sólo contiene suero fisiológico y que servirá de control. A continuación se agrega a cada gota 25 mm.³ de la sangre sembrada con estreptococos y con este material se van cargando las microcámaras.

"Puede suceder que el volumen de cada dilución exceda la capacidad de la cámara correspondiente, pero eso no tiene mayor importancia porque no nos proponemos contar colonias, sino observar si ha habido o no, desarrollo bacteriano y por otra parte, la cantidad sembrada es tal, que no se corre el riesgo de que no haya desarrollo por haber dejado sin incubar una pequeña fracción de la mezcla.

"*Cierre de las microcámaras:* Esta operación es sumamente importante, pues un orificio del tamaño de una picadura de alfiler, es suficiente para que el contenido se seque durante la incubación.

"Una vez cargados los portaobjetos se los dispone uno al lado del otro, a una distancia de 1 a 2 mm. entre sus bordes, sobre una placa de vidrio de tamaño adecuado. Se mezclan partes iguales de cera parafinada y parafina blanda, se calienta bien la mezcla, extendiendo el líquido mediante una pipeta con pera a lo largo de la línea superior e inferior de la serie portaobjetos; al solidificarse la mezcla, éstos quedan fijados a la placa y entonces se aplica aquélla a los bordes libres y los estrechos espacios que separan un porta de otro. Por regla general, esto es suficiente pero si se quieren extremar las precauciones, puede repasarse la capa de mezcla parafinada, con parafina fundida. Finalmente

puede retocarse el conjunto con una espátula de metal caliente (la hoja de un bisturí en desuso resulta sumamente apropiada).

“Incubación del material: Se realiza a 37° durante toda la noche. La lectura de los resultados se practica mejor sobre un plano horizontal y con iluminación indirecta. Un dispositivo fácil de construir consiste en una caja de madera, abierta en uno de sus lados con un trozo de espejo en su interior colocado de modo que la luz que refleja ilumine por debajo la tapa de vidrio sobre la que se coloca la placa en la que descansan los portaobjetos.

“Resultados: Si la cantidad de penicilina presente en el suero es suficiente para inhibir el desarrollo de los estreptococos, la sangre de las microcámaras aparece inalterada, pero en aquellas cámaras en que los gérmenes se han multiplicado libremente la hemólisis es completa. Entre estos extremos puede suceder que haya inhibición parcial, y en consecuencia también será parcial la hemólisis. Como se ve, el punto final del ensayo es neto y no deja lugar a dudas.

“Método de los tubos capilares: Con este método se evita la preparación de las microcámaras —tarea que resulta engorrosa para muchos laboratoristas— y también la posibilidad de que se eche a perder el ensayo por desecación del contenido de las cámaras, debido al cierre deficiente de las mismas. Desde el punto de vista de su aplicación en técnicas de quimioterapia, resulta francamente inferior al método de las microcámaras, pero la valoración de penicilina en el suero sanguíneo resiste el cotejo sin menoscabo.

“Preparación de los tubos capilares: Se estira a la llama un tubo de vidrio de amplio calibre, de modo que se obtenga un tubo capilar hasta largo y diámetro uniforme de unos 0,8 mm.; este tubo se fracciona en segmentos de 75 cm. de largo, que se guardan en un tubo de ensayo esterilizado.

“Germen de prueba e indicador: El estreptococo hemolítico y la sangre, son los mismos que se utilizan en el método de las microcámaras. Para obtener un punto terminal neto es necesario que la mezcla final no contenga más de 10 % de sangre; por lo tanto, si se emplean volúmenes iguales de sangre y de suero diluído habrá que diluir previamente la sangre al 1:5 con suero fisiológico. Sin embargo, hemos hallado conveniente diluir la sangre con un volumen igual de suero fisiológico y utilizar una cantidad menor. La sangre diluída de este modo, se siembra con cultivo de 24 horas en caldo de estreptococo hemolítico tipo, a razón de 5 mm.³ por cada cm.³ de la primera.

“Técnica de la titulación: Sobre un porta parafinado se hacen diluciones en serie del suero del enfermo (en fracciones de 25 cm.³), exactamente igual que para el otro método. En seguida, cada una se mezcla con 5 mm.³ de la sangre infectada (diluída con igual volumen de suero

fisiológico), y con el material resultante se cargan los tubos capilares, tocando de la superficie de cada gota con un tubo mantenido en ángulo agudo: el líquido asciende entonces por capilaridad. Inclinando los tubos se hace que el contenido corra hasta su parte media, procediendo entonces a cerrar los extremos a la lámpara. Terminada esta operación, los tubos se montan sobre un portaobjeto mediante "plasticine" y se los incuba en posición horizontal durante toda la noche. Al hacer las diluciones conviene conocer el tiempo transcurrido desde el momento en que se inyectó la penicilina; de este modo puede hacerse un cálculo aproximado de la concentración de la penicilina en la sangre y de acuerdo con ello reducir el número de diluciones a límites razonables, con la seguridad de obtener un resultado positivo.

"Lectura de los resultados: Si se examinan los tubos sobre un fondo oscuro, resulta fácil ver, por lo general, si la hemólisis se ha producido o no, pero si a continuación se implantan verticalmente en la "plasticine" y se dejan así durante una hora o más, los glóbulos rojos no lisados sedimentan, dando un hermoso resultado final. A veces, hay hemólisis completa en un tubo y nada de hemólisis en el que le sigue, pero es más frecuente encontrar entre ambos, uno con un sedimento de hematíes no lisados, en cuyo líquido sobrenadante hay cantidades variables de hemoglobina disuelta.

"Aplicaciones: Con los métodos propuestos se logran resultados muy constantes y cuando se realiza una serie de exámenes a intervalos regulares después de una inyección de penicilina, se obtiene una curva regular. En otro trabajo se publican datos registrados después de la administración de dosis variadas de penicilina por distintas vías.

"Estos métodos pueden servir para la valoración de penicilina en otros líquidos orgánicos, especialmente en aquellos casos en que sólo pueden obtenerse pequeñas cantidades de material. Fácilmente puede uno modificar el tamaño de tubo capilar empleado, de modo que el ensayo se lleve a cabo con 10 mm.³ de líquido en cada tubo. Un material purulento también puede ser titulado si se lo centrifuga previamente y se practica la prueba con el líquido sobrenadante; si el pus fuera tan espeso que no dejara separar ninguna porción líquida al centrifugarlo, se diluye con una cantidad suficiente de suero fisiológico, se deja reposar brevemente y recién entonces se centrifuga. La presencia de estafilococos u otros organismos (siempre que no se trate de gérmenes hemolíticos o productores de penicilina), no molesta en la titulación".

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G. and Jennings, M. A.—Further observations on penicillin. "Lancet", 1941; 2, 177.
2. Anderson, D. G.—"New Engl. Jour. Med.", abril 5 y 12 de 1945. Resumen

- de Bizzozzero, R. C. El tratamiento de las infecciones con penicilina. "El Día Médico", 1945, 34, 882.
3. *Cooke, J. V.*—A simple clinical method for determining the concentration of penicillin in fluids and for the testing of penicillin sensitivity of bacteria "J. A. M. A.", 1945; 127, 445.
 4. *Fleming, A.*—Micrométodo para la determinación de penicilina en el suero sanguíneo y otros líquidos orgánicos. "El Día Méd.", 1945; 33, 854.
 5. *Florey, H. W. and Jennings, M. A.*—Some biological properties of highly purified penicillin. "Brit. Jour. Exp. Path.", 1942; 23, 120.
 6. *Foster, J. W. and Woodruff, H. B.*—Microbiological aspects of penicillin I Methods of Assay J. Bact. 1943; 46, 187.
 7. *Herrel, W. E.*—Penicillin and other antibiotic agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 82.
 8. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Edit. Appleton Century Company, 1945; pág. 36.
 9. *Rammelkamp, C. H.*—Method for determining the concentration of penicillin in body fluids and exudates. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 51, 95.
 10. *Wilson, V.*—A new rapid method for penicillin assay. "Nature", 1943; 152, 475.

CAPÍTULO V

Acción antibacteriana

ESTUDIOS EXPERIMENTALES "IN VITRO" E "IN VIVO"

Como regla puede decirse que la penicilina es activa para los gérmenes Gram positivos, sean ellos aerobios o anaerobios, mientras que se muestra ineficaz para los Gram negativos. Existen excepciones a esta regla, ya que hay microbios pertenecientes al primer grupo que son penicilino-resistentes; asimismo el meningococo y gonococo —ambos Gram negativos— son muy sensibles.

Casi siempre los gérmenes sensibles "in vitro" lo son también "in vivo", lo que no ocurre con el bacilo de Loeffler cuyo crecimiento es inhibido en el tubo de ensayo y, sin embargo, la penicilina es impotente para proteger al cobayo infectado. En sentido inverso, mientras que el treponema pálido no es muy sensible a la penicilina "in vitro", la misma ha mostrado que posee efecto espiroquetocida cuando se inocula en animales de laboratorio y su empleo en la sífilis congénita ha dado buenos resultados, aunque no se tiene suficiente experiencia al respecto.

Factores que influyen en la actividad antibacteriana.—Un hecho digno de anotarse es que las variedades de los gérmenes muestran sensibilidades distintas y así, dentro de esas variedades o grupos, las cepas son dispares en lo que se refiere a su sensibilidad.

La cantidad de bacterias presentes no ejercen mayor influencia y se ha demostrado²⁷, que el número de microbios disminuye en progresión geométrica cuando la concentración de penicilina aumenta en progresión aritmética.

La sangre total, el suero, pus, productos de autólisis de los tejidos, etc., no disminuirían la actividad de la penicilina según Abraham¹, Heilman

y Herrell²⁰, pero Bigger⁵, ha comprobado que tanto el suero humano como la sangre total inhiben al antibiótico "in vitro" y probablemente "in vivo" por lo que supone la existencia de alguna sustancia neutralizante cuya naturaleza se ignora. Los aminoácidos en los medios de cultivo se comportan de distintas maneras: la cisteína, los hidrolizados de caseína, asparragina y el ácido glutámico⁴⁵, inactivan la penicilina, mientras que la metionina aumenta la sensibilidad de las bacterias.

ACCION ANTIBACTERIANA DE LA PENICILINA "IN VITRO" E "IN VIVO"²⁵

<i>Organismos sensibles</i>	<i>Organismos resistentes</i>
Diplococcus pneumoniae	Eberthella typhosa
Streptococcus pyogenes	Salmonella paratyphi
Streptococcus salivarius	Salmonella enteritidis
Micro-aerophilie streptococci	Shigella dysenteriae
Staphylococcus aureus	Proteus vulgaris
Staphylococcus albus (some strains)	Pseudomonas aeruginosa (Bacillus pyocyaneus)
Neisseria gonorrhoeae	Pseudomonas fluorescens
Neisseria intracellularis	Serratia marcescens (Bacillus prodigiosus)
Actinomyces bovis	Klebsiella pneumoniae
Bacillus anthracis	Hemophilus influenzae
Bacillus anthracis	Hemophilus pertussis
Bacillus subtilis	Escherichia coli
Clostridium botulinum	Stapilococcus albus (some strains)
Clostridium tetani.	Monilia candida
Clostridium perfringens (welchii)	Monilia krusei
Clostridium septicum	Blastomyces
Corynebacterium diptheriae	Mycobacterium tuberculosis
Micrococci (some strains)	Streptococcus fecalis
Streptobacillus moniliformis	Brucella melitensis
Erysipelotrix rhusiopathiae	Plasmodium vivax
Borrelia novyi (espirochete of relapsing fever)	Trypanosoma equiperdum
Treponema pallidum	Toxoplasma
Leptospira icterohaemorrhagiae	Virus of influenza
Spirillum minus	Vibrio comma
Psittacosis virus	
Ornithosis virus	

Estafilococo.—De acuerdo a su capacidad para formar pigmentos, producir exotoxina y constitución antigénica, se dividen en tres grupos:

a) *Estafilococo áureo*: Que suele elaborar un pigmento amarillo dorado, fabrica una toxina dotada de propiedades eritrolíticas, hemolíticas, necrotizante y letal para el conejo y una endotoxina irritante para la mucosa gastrointestinal del hombre. Este germen se encuentra en las lesiones supuradas tales como forúnculos, abscesos, osteomielitis agudas, endocarditis, septicemias, etc.

b) *Estafilococo albo*: Que da colonias de color blanco aporcelanado, no forma toxinas y contiene un polisacárido distinto al áureo; está presente en el aire, agua, polvo, piel y cabello. No es patógeno, aunque puede

serlo en individuos con las defensas orgánicas disminuídas como pasa con el diabético.

c) *Estafilococo citreus*: Produce un pigmento amarillo limón y se duda que pueda formar toxina; se trata de un germen saprófito.

La sensibilidad para la penicilina ha sido investigada para los dos primeros y en especial para el áureo que es el más virulento.

Fleming¹⁶, en su primera comunicación demostró que es muy sensible "in vitro", confirmando la experimentación y la clínica este resultado^{42,47}, lo que hace de la penicilina el agente de elección en las infecciones que reconocen esta etiología, ya que han fracasado todas las otras terapéuticas ensayadas, incluso el sulfatiazol.

Las septicemias estafilocócicas antes del advenimiento de las sulfamidas acusaban una mortalidad del 85 al 95 % que se redujo sólo al 70 % con el sulfatiazol. Con el empleo de la penicilina ha descendido al 30 ó 40 %.

Casi todas las cepas de estafilococos aureus son sensibles a la penicilina, lo que no pasa con el estafilococo albo.

Estreptococo: Es en este germen donde se presentan más variaciones y mientras hay tipos, grupos y cepas cuya sensibilidad para la penicilina es mayor que la del estafilococo, otros son más resistentes.

Entre las más sensibles se encuentran los hemolíticos, de la clasificación de Schottmuller⁵¹.

Al demostrar los progresos de la técnica bacteriológica que los denominados estreptococos viridans por el citado investigador también producen hemolisis, hubo necesidad de modificar y perfeccionar la clasificación de los estreptococos, labor a la que contribuyeron especialmente Brown⁷ y Lancefield³⁴. Una clasificación provisional podría ser esta (se tiene en cuenta el tipo de hemolisis y la facultad de vivir en aerobiosis a anaerobiosis): Hemolíticos: alfa, beta y anaerobios. No hemolíticos: estreptococo gama (ver cuadro).

Las colonias de estreptococo alfa hemolítico producen una coloración un tanto verdosa y eritrolisis parcial formando una zona no bien definida rodeada de otra más estrecha no decolorada; en este tipo se incluyen el estreptococo viridans, salivarius, mitis, equinus y algunos gérmenes del grupo enterococo.

Las colonias de estreptococos beta hemolíticos se rodean de zonas claras y bien definidas de hemólisis que aparecen con gran rapidez. Lancefield³⁴, mediante el estudio de su constitución antigénica, los clasifica en grupos a los que designa con las letras A- B- C- D- E- F- G- H.

El grupo A (estreptococo piógeno), es el que tiene más interés para el pediatra, ya que en él se encuentran incluídos el estreptococo de la escarlatina y posiblemente el del reumatismo de Bouillaud³². Es el más sensible a la penicilina^{28,46}. En un cuadro adjunto hemos tratado de sintetizar lo que conceptuamos de más valor; en él damos especial énfasis

a la enumeración de las infecciones que pueden provocar los estreptococos y su sensibilidad a la penicilina sin referirnos a sus diferencias antigénicas ni a su capacidad de elaborar toxina, cosas que pueden hallarse en los tratados de bacteriología.

ESTREPTOCOCOS

Tipo	Grupo	Infecciones que provoca	Sensibilidad a la penicilina
Beta Hemolítico	A (estrep. piógeno)	Amigdalitis, escarlatina, celulitis, erisipela, fiebre puerperal, bronconeumonía, septicemia, otitis, rinofaringitis.	+++
	B (agalactie)	Mastitis del ganado. No es patógeno para el hombre.	++
	C	Procesos inflamatorios varios.	++
	D (enterococos) *	Endocarditis subaguda. Lesiones abdominales supuradas.	+
	E	No es patógeno para el hombre.	++
	F	Amigdalitis. Infecciones de vías respiratorias.	++
	G	Amigdalitis.	++
	H y K	No son patógenos para el hombre.	—
Alfa Hemolítico	Viridans	Endocarditis lenta. Focos sépticos en dientes y encías.	+
	Enterococo * - lactis	Infecciones urinarias y de tubo digestivo. Endocarditis subaguda.	++
	Salivarius-mitis equinus-bovis	No patógenos o poco patógenos para el hombre.	—
Anaerobio	Micro-aerófilo	Ulcera crónica de piel y tejidos blandos.	+
Gama		Endocarditis bacteriana.	++

Sensibilidad a la penicilina: Código: + poco sensible; ++ medianamente sensible; +++ muy sensible; — no hay datos.

* El enterococo constituye un grupo heterogéneo con gérmenes alfa y beta hemolíticos.

Sensibilidad comparada entre estafilo y estreptococo.—Se acepta que para inhibir y lisar el estafilococo se requieren cantidades de penicilina superiores que para el estreptococo beta hemolítico del grupo A; por el contrario, los estreptococos alfa hemolíticos son más resistentes y es en este tipo donde se encuentran grandes variaciones de sensibilidad.

Neumococo.—Los primeros estudios de Neufeld habían demostrado que hay cuatro tipos de neumococos: I, II, III, IV; el tipo IV no corres-

ponde a una sola clase de neumococo y actualmente se incluyen en el mismo todos los que no tienen los caracteres biológicos de los tres primeros y se les designa como tipo X que alcanzan a un número de 29. Dochez, Cooper y Avery en Estados Unidos han demostrado que de 100 sujetos sanos, 80 tienen neumococos del tipo X; en los afectados de neumonía unicéntrica predominan los grupos I y II, se encuentra con menos frecuencia el III y excepcionalmente el X, en tanto que en la neumonía pluricéntrica (bronconeumonía), se hallan neumococos X en un tanto por ciento similar al de los sujetos sanos, siendo raros del grupo I, II y III ⁶.

El poder antibacteriano de la penicilina fué investigado para los neumococos I, II, III ^{39, 43}, VI, VII, X, XIX y XXIII ⁵⁰; el III resultó el menos sensible. Se admite que es menos activa que para el estafilo y estreptococo beta hemolítico; en todos los casos se muestra superior a las sulfamidas.

Meningo y gono.—Ambos pertenientes al género Neisseria son Gram negativos, pero muestran una extraordinaria sensibilidad a la penicilina.

No se han efectuado estudios especiales con respecto a los varios tipos de meningococos (I, II, III, IV de la clasificación de Gordon basada en su constitución antigénica), aunque cabe admitir por analogía con el estrepto y neumococo, grados variables de sensibilidad.

Para el gonococo hay sólo experiencias "in vitro" y se han encontrado cepas sensibles y otras menos. El factor X o allopenicilina es el más eficaz, y clínicamente se han obtenido resultados maravillosos, ya que se citan casos curados con una sola inyección de penicilina ⁴⁹.

Anaerobios.—Tétano y gangrena gaseosa.

Se ha probado que la penicilina es activa para el Cl. (clostridium) tetani (bacilo de Nicolaier) "in vitro", aunque no se ha verificado si pasa lo mismo en el tétano experimental de los animales.

Kolmer ³⁰, opina que puede ser útil como medida profiláctica en el ser humano asociada a la antitoxina tetánica, ya que a su probable acción sobre el clostridium une su efecto antibacteriano para el estrepto y estafilococo que intervienen en la producción de la enfermedad.

No hay suficientes referencias con respecto a su empleo en la clínica, aunque los resultados obtenidos en los pocos casos tratados son alentadores ⁸.

Gangrena gaseosa.—No es una entidad bacteriológica, pues intervienen gérmenes anaerobios tales como: Cl., Welchi (bacilo perfringens), Cl. septique (vibrión séptico), Cl. edematiens (estos tres son los que se encuentran con más frecuencia). Cl. esporógeno, Cl. Sordelli (B. edematiens esporógeno), aislado por el distinguido bacteriólogo argentino en un caso de gangrena gaseosa en Buenos Aires, asociados o no a microbios aerobios.

La penicilina es muy eficaz en la infección experimental por el *Cl. Welchii*^{9, 37}, y su efecto es comparable al que ejerce sobre los estreptococos beta hemolíticos y estafilococos aureus; para los otros clostridium su eficacia es menor. En casi todas las investigaciones se muestra superior a las sulfamidas.

Como la penicilina es incapaz de neutralizar las toxinas, es preciso combinarla con la cirugía del foco y los sueros respectivos; siguiendo esta conducta terapéutica se han tratado varios casos con buen resultado⁴⁰.

Espiroquetas.—A estos organismos móviles, alargados, flexibles, torcidos en espiral pertenecen cuatro grupos de gérmenes: espiroqueta, critispira, treponema y leptospira. Entre las afecciones que padece el hombre que reconocen como agente etiológico a espiroquetas, se encuentra la sífilis (treponema pálido), fiebre recurrente (treponema recurrentis y otros), pian (treponema pertenu), angina de Vincent (treponema Vincenti), Sodoku o fiebre por mordedura de rata (espirochaeta morsus muris), espiroquetosis icterohemorrágica o enfermedad de Weil (leptospira icterohemorrágica), etc.

Treponema pálido.—Las experiencias "in vitro" destinadas a demostrar la actividad de la penicilina con respecto al treponema de Schaudin han dado resultados contradictorios, ya que se la considera poco efectiva³⁸, medianamente efectiva¹⁰ y muy efectiva¹².

Los trabajos experimentales de Raiziss⁴⁴, demuestran que la inyección intramuscular de 5.000 unidades de penicilina diarias, en solución acuosa durante ocho días es eficaz en el tratamiento de la orquitis sífilítica aguda del conejo; estos resultados se mejoran si se emplea la suspensión oleosa. Ercoli y Laferty¹⁵, no llegan a conclusiones tan optimistas. Dunham y colaboradores¹⁰, investigan las posibilidades de la penicilina en la profilaxis de las lesiones sífilíticas de la piel del conejo y observan que algunas veces aparece el chancro, aunque las lesiones son más leves que en las no tratadas; *se pudo verificar que las espiroquetas aisladas del organismo de conejos que recibieron dosis insuficientes del antibiótico son muy resistentes "in vitro", lo que indicaría la necesidad de efectuar el tratamiento en dosis altas para evitar ese inconveniente.*

Se han tratado casos de sífilis congénita y adquirida con resultados buenos, aunque se ignora si son definitivos; en la parte clínica nos extenderemos con respecto a ello.

Treponema recurrentis.—Se han aislado varias cepas a las que se designa como *Borrelia Novyi*, *treponema duttoni*, etc.; se la considera como el agente productor de la fiebre recurrente (relapsing fever, de los autores anglosajones).

Mientras que "in vitro"²¹ no es afectada la movilidad de este treponema, la inyección de penicilina durante varios días a ratas inoculadas permitió descender el índice de motilidad del 75 al 4 %^{21, 36}; la espiro-

queta desaparece de la sangre entre 20 y 24 horas. Augustine y colaboradores¹¹, inoculando cobayos con una cepa virulenta, encuentran que la penicilina no cura la enfermedad si el tratamiento se inicia cuando han aparecido los síntomas. Eagle, Mangusson y Musselman¹¹, encuentran que se requieren dosis de 40.000 unidades para curar el 95 % de los animales, lo que aproxima la dosis terapéutica a la tóxica y consideran que sólo debe emplearse en los casos arsenorresistentes.

Treponema pertenue.—Es el agente causal del pian o frambesia: los resultados obtenidos en los casos tratados colocan a la penicilina en un plano de eficacia similar o algo superior al del bismuto y arsénico³⁵.

Treponema vicenti.—En nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado datos de estudios experimentales; en el tratamiento de la angina fusoespirilar de Vincent en tónico e inyecciones intramusculares⁴¹,⁵²,⁵³; la penicilina se muestra más eficaz que el agua oxigenada, ácido crómico, sulfadiazina, etc.

Leptospira icterohemorrágica.—Heilman y Herrell²², fueron los primeros en investigar la acción de la penicilina sobre el agente etiológico de la enfermedad de Weil, el que igual que las otras espiroquetas se muestra relativamente resistente "in vitro". De 32 cobayos tratados con penicilina, 3 fallecieron: su muerte debe atribuirse a los efectos de la penicilina por intolerancia especial del cobayo para la misma, señalada también por otros autores. Hay pocas referencias clínicas¹⁹.

Virus.—La gran mayoría de los virus son resistentes a la penicilina; tal ocurre con el virus de la poliomielitis³¹, los virus de la influenza³³,⁴⁰, del linfogranuloma³, etc., algunos son sensibles en las experiencias "in vivo" e "in vitro", aunque ello no prueba fehacientemente que la penicilina sea eficaz para el hombre.

Los trabajos de Heilman y Herrel²³,²⁴ muestran que dosis adecuadas de penicilina pueden ser activas para el virus de la psitacosis y de la ornitosis, este último se encontraría muy difundido en forma latente en la paloma, y hasta ahora no se le puede distinguir del de la psitacosis²,¹⁴; forma parte del grupo psitacosis-linfogranuloma venéreo de Smadel.

De 40 ratas inoculadas con el virus de la ornitosis a las que se les inyectó penicilina, fallecieron solamente 2 (mortalidad 5 %), en el grupo control murieron 35 (mortalidad 88 %). Los resultados fueron mejores en los animales inoculados con el virus de la psitacosis, ya que salvaron todos (en total 52), mientras que murieron los 52 no tratados y que sirvieron como grupo control.

Flippin y colaboradores¹⁷, tratan un caso de psitacosis y Turgasen⁵⁶, un caso de ornitosis con buenos resultados.

El uso de la penicilina puede ser útil en las denominadas neumonías atípicas primaria, neumonitis, inflamaciones pulmonares abacterianas, etc.,

^{13, 48}, cuadro singularizado por falta de taquicardia, de disnea, de cianosis, sin alteraciones de la fórmula leucocitaria, en el que los signos físicos palpatorios, percusorios y auscultatorios son negativos o muy discretos, contrastando con la radiología que muestra opacidades extendidas las que se irradian desde el hilio hasta el diafragma y en la que frascan las sulfamidas.

Los resultados obtenidos son discordantes^{29, 54}; ello se debería probablemente a que este tipo de infección reconoce una etiología muy variada, ya que se han descrito como agentes el virus de la ornitosis, de la gripe, específico de la neumonía primitiva, Rickettsias y parásitos (flagelados, amibas, ascaris, de las neumonías parasitarias).

Richettsias.—La penicilina inhibe la multiplicación de la rickettsia del tifus murino, actuando sobre el germen intra y extracelular¹⁸.

En la inyección experimental de las ratas el número de muertes disminuye cuando se inyecta penicilina, por lo que se supone que puede ser eficaz en el hombre.

Difteria.—Mientras que la penicilina es activa "in vitro", se muestra impotente para proteger al cobayo infectado, por lo cual debe asociarse siempre al suero específico.

*Penicilina y cáncer*²⁶.—Determinados tipos de células tumorales malignas —sarcoma de la rata— pueden ser afectadas por la penicilina. Si se pone en contacto con el antibiótico cultivos de estas células su implantación no va seguida de lesiones tumorales, lo que se interpreta admitiendo que interfiere en el metabolismo y crecimiento de las células neoplásicas. Estos resultados no han podido ser confirmados empleando la penicilina libre de impurezas.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G. and Jennings, M. A.—Further observations on penicillin. "Lancet", 1941; 2, 177.
2. Andrewes, C. H.—Enfermedades por virus en el hombre. Una revisión de los recientes adelantos. "Bol. Méd. Británico", 1944, N° 12. Resumen en el "Día Méd.", 1945; 34, 900.
3. Andrewes, C. H., King, H. and Van Ende, M.—Chemotherapeutic experiments with viruses of influenza A, Lymphogranuloma venereum and vaccinia. "Jour. Path. and Bact.", 1943; 55, 173.
4. Agustine, D. L., Weiman, D. and Mc. Allister, J.—Rapid and sterilizing effect of penicillin sodium in experimental relapsing fever and its infectiveness in the treatment of trypanosomiasis (*Tripanosomas Lewisi*) and toxoplasmosis. "Science", 1944; 99, 19.
5. Bigger, J. W.—Inactivation of penicillin by serum. "Lancet", 1944; 2, 400.
6. Bonduel, A. A. y Albores, J. M.—Neumopatías agudas de la infancia (no tuberculosas). "Actualidades Méd.", agosto 1942, pág. 10.
7. Brown, J. H.—Mon. Rockefeller Inst. Med. Res., N° 9, 1919; cit. en Topley y Wilson, loc. cit. (55), pág. 430.
8. Buxton, R. and Kurman, R.—Tetanus a report of two cases treated with penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 127, 46.
9. Dawson, M. H., Hobby, G., Meyer, K. and Chafee, E.—Penicillin as a chemotherapeutic agent. "Ann. Int. Med.", 1943; 19, 707.
10. Dunham, W. B., Hamre, D., Mc. Kee, C. and Rake G.—Action of penicillin and

- other antibiotics on treponema pallidum. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944; 55, 158.
11. *Eagle, H., Magnuson, H. J. and Musselman, A. D.*—The therapeutic efficacy of penicillin in relapsing infections in mice and rats. "Pub. Healt Rep.", 1944; 59, 583.
 12. *Eagle, H. and Musselman, H. D.*—Spirocheticidal action of penicillin "in vitro" and its temperature efficient. "Jour. Exp. Méd.", 1944; 80, 493.
 13. Editoriales. Etiología de las neumonías atípicas. "Rev. Clín. Española", 1944; XIII, 45.
 14. *Elkeles, G.*—Consideraciones acerca de la reacción de fijación de complemento en el diagnóstico de las enfermedades a virus. "Arch. Arg. de Ped. 1945; XXIV, 45.
 15. *Ercoli, N. and Lafferty, L. C.*—Anti-spirochetal activity of penicillin in experimental infection. "Proc. Biol. Med.", 1944; 57, 4.
 16. *Fleming, A.*—On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. "Brit. Jour. Exp. Path.", 1929; 10, 226.
 17. *Flippin, H. R., Gaydosh, M. J. and Fittipoldi, W. V.*—Penicillin for human psittacosis. "J. A. M. A.", 1945; 128, 280.
 18. *Grieff, D. and Pinkerton, H.*—Inhibition of grow of Thyphus rickettsiae in the yolk sac by penicillin. PProc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944; 55, 116.
 19. *Hart, V. L.*—A case of Weill's disease treated with penicillin. "Brit. Med. Jour.", 1944; 2, 720.
 20. *Heilman, D. H. and Herrel, W. E.*—Comparative antibacterial activity of penicillin and gramicidin tissue culture studies. "Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic", 1942; 17, 321.
 21. *Heilman, F. R. and Herrel, W. E.*—Penicillin in the treatment of experimental relapsing fever. "Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic", 1943; 18, 457.
 22. *Heilman, F. R. and Herrell, W. E.*—Penicillin in the treatment of experimental leptospirosis icterohaemorrhagica (Weil's disease). "Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic", 1944; 19, 89.
 23. *Heilman, F. R. and Herrel, W. E.*—Penicillin in the treatment of experimental ornithosis. "Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic", 1944; 19, 57.
 24. *Heilman, F. R. and Herrell, W. E.*—Penicillin in the treatment of experimental psittacosis. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1944; 19, 204.
 25. *Herrell, W. E.*—Penicillin and other antibiotics agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 65.
 26. *Herrell, W. E.*—Loc. cit. (25), pág. 40.
 27. *Hobby, G. L., Meyer, K. and Chafee, E.*—Activity of penicillin "in vitro". "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 50, 277.
 28. *Hobby, G. L., Meyer, K. and Chafee, E.*—Chemot. activity of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 50, 285.
 29. *Keefer, C. S., Blake, F. G., Marshall, E. K. jr., Lockwood, J. J. and Wood, W. H. jr.*—Penicillin in the treatment of infections; a report of 500 cases. "J. A. M. A.", 1943; 122, 1217.
 30. *Kolmer, J. A.*—Penicillin Therapy Edit. Appleton-Century Company, 1945, pág. 87.
 31. *Kramer, S. D., Geer, H. A. and Szobel, D. A.*—Chemoprophylactic and therapeutic action of wide variety of chemical compounds on 2 neurotropic virus infections in mice. "Jour. Inm.", 1944; 49, 273.
 32. *Kreutzer, R. y Murtagh, J. J.*—Fiebre reumática. Terapéutica. Clínica. "Enfermedades infecciosas", 1944, tomo IV, 3ª parte, pág. 273.
 33. *Krueger, A. P.*—Science, 1943, 98, 348, cit. en Kolmer, loc. lit. (30), pág. 93.
 34. *Lancefield, R. C.*—"Jour. Exp. Med.", 1928; 47, págs. 91, 469, 481, 843, 857, cit. en Topley y Wilson, loc. cit. (55), pág. 440.
 35. *Logfren, R. C.*—Yaws treated with penicillin, report of case U. S. "Nav. Med. Bull.", 1944; 43, 1025.
 36. *Lourie E., Mand Collier, H. O. J.*—The therapeutic action of penicillin on spirocheta recurrentis and spirillum minus in mice. "Am. Trop. Med.", 1943; 37, 200.
 37. *Mc Intosh, J. and Selbie, F. R.*—Zinc peroxides, proflavine and penicillin in experimental Cl. Welchii infections. "Lancet", 1942; 2, 750.
 38. *Mc. Kee, C. and Menzel, A. E. O.*—Studies on penicillin productions and antibiotic activity. "Jour. Inm.", 1944; 48, 259.
 39. *Mc. Kee, C. and Rake, C.*—Activity of penicillin against strains of neumococci

- resistant to sulfonamide drugs. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 51, 275.
40. *Mc. Knight, W. B., Loewenberg, R. D. and Wright, V.*—Penicillin in gas gangrene; report of a successfully treated case. "J. A. M. A.", 1944; 360.
 41. *Pearce, W. F. and Mc. Donald, J. B.*—Penicillin sodium for fusospirochetosis. "J. A. M. A.", 1945; 128, 342.
 42. *Pilcher, C. and Meachan, W. F.*—The chemotherapy of intracranial infections III. The treatment of experimental staphylococcal meningitis with intrathecal administration of penicillin. "J. A. M. A.", 1943, 123, 330.
 43. *Powell, H. M. and Jamieson, L.*—Response to sulfonamide fast pneumococci to penicillin. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 49, 387.
 44. *Raizzis, G. W.*—Penicillin in oil suspension. Bacteriostatic spirocheticidal agent Science, 1944; 100, 412.
 45. *Reimann, H. A.*—Infections Diseases. "Arch. of Int. Med.", 1945; 76, 118.
 46. *Robinson, H. J.*—Toxicity and efficacy of penicillin. "Jour. Farm. and Exp. Therap.", 1943; 77, 70.
 47. *Robson, J. M. and Scott, G. I.*—Local chemotherapy in experimental lesions of the eye produced by staphyl. aureus. "Lancet", 1943; 1, 100.
 48. *Rof Carballo, J. y Alix y Alix.*—Inflamaciones pulmonares abacterianas. Primera parte. Neumonitis por virus. "Rev. Clín. Española", 1944; XIII, 121.
 49. *Romansky, J. M. and Rittman, G.*—A method prolonging the action of penicillin. Science, 1944; 100, 196.
 50. *Von Sallman, L.*—Penicillin and sulfadiazine in the treatment of experimental intraocular infections with pneumococcus. "Arch. Ophth.", 1943; 30, 426.
 51. *Schottmuller H.*—"Munch. Med. Woch." 1903, tomo 50, págs. 849, 909, citada en Topley y Wilson, loc. cit (55), pág. 428.
 52. *Schwartz, B. M.*—Penicillin in Vincent's angina. "J. A. M. A.", 1945; 128, 704.
 53. *Schallenberg, M. P., Denny, E. L. and Pyle, H. D.*—Penicillin in Vincent's angina. "J. A. M. A.", 1945; 128, 706.
 54. *Short, J. J.*—Penicillin in the treatment of primary atypical pneumonia: report of nine cases U. S. "Naval Med. Bull.", 1944; 124, 611.
 55. *Topley, W. W. C. y Wilson, G. S.*—Bacteriología e inmunidad. 1ª edic. española. Ed. Salvat. Barcelona-Bs. Aires, 1942, pág. 478.
 56. *Turgasen, F. E.*—Human ornithosis treated with penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 1150.

CAPÍTULO VI

Absorción, circulación y eliminación

La penicilina introducida en el interior del organismo alcanza concentraciones variables de acuerdo a la dosis suministrada y vías que se utilizan y se distribuye en los tejidos en forma irregular, para ser finalmente excretada por el riñón.

Se acepta que el antibiótico es activo cuando el "nivel sanguíneo" es de 2 unidades por cm.³ de suero para el estreptococo beta hemolítico, entre 10 y 15 para el estafilococo, y por encima de esa concentración para gérmenes menos sensibles; cuando se lo administra en solución acuosa o salina por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea en forma intermitente no es posible encontrar cantidades dosables en suero a las tres horas. La desaparición rápida se explica admitiendo que una parte puede ser destruída o inactivada, aunque no se sabe mediante qué mecanismo, ya que el hígado, riñones, bazo, músculos, cerebro, sangre, suero, etc., del conejo puestos en contacto con penicilina a 37° no la destruye¹⁰.

A nuestro criterio puede ocurrir que la penicilina que llega al intestino se destruye por la acción de los gérmenes que lo habitan.

El resto se difunde velozmente en las secreciones, cavidades y órganos para ser eliminados finalmente por el riñón en proporciones que oscilan entre el 40 y 98 % de la cantidad total; esta amplia variación en la eliminación se explica si se tiene en cuenta el volumen variable de la orina excretada y la presencia o ausencia de gérmenes en las vías urinarias, ya que en las mismas pueden encontrarse microbios pertenecientes al grupo colí capaces de destruir al agente antibiótico mediante la elaboración de la penicilinas. Lo cierto es que no se ha podido recoger el total de la penicilina inyectada, quedando ésta como una de las incógnitas a resolver en el futuro.

Difusión.—Se hace en forma rápida e irregular; en los glóbulos rojos alcanza el 10 % de la concentración del plasma¹⁶.

Un estudio de gran valor e interés es el que se refiere a su distribución en las cavidades, ya que ello da la norma de conducta con respecto a la necesidad de un tratamiento por vía general, intracavitario o mixto.

En el *peritoneo* aparece a los 5 minutos de la inyección intramuscular y su concentración es algo mayor que la que se obtiene en el suero.

En las *cavidades articulares* en estado normal o con procesos inflamatorios alcanza una concentración del 50 %, de la que adquiere en suero.

No se han efectuado estudios sistematizados destinados a demostrar la presencia o ausencia de penicilina en el *espacio pleural y pericárdico*, aunque se supone que las cantidades que puedan llegar a las mismas son más bien escasas, por lo que es aconsejable en caso de infección la inyección intracavitaria¹¹.

Líquidos orgánicos y secreciones.—Según Cooke y Golding⁶, la concentración de penicilina en el tejido celular subcutáneo y los líquidos pleural y peritoneal es aproximadamente igual a la del suero.

Líquido céfalorraquídeo.—En condiciones normales el antibiótico no pasa el líquido céfalorraquídeo en concentraciones activas, como lo han demostrado en repetidas oportunidades la experimentación animal¹ y la clínica¹⁶.

Cooke y Goldring⁶, dando grandes cantidades de penicilina por vía intramuscular, la encuentra en el líquido céfalorraquídeo, aunque en baja concentración entre 15 minutos y 1 hora después de inyectada y desaparece entre una hora y hora y media. Señalan la diferencia de concentración con respecto al tejido celular subcutáneo y líquidos pleural y peritoneal, lo que se debería al hecho de que la penicilina puede ser segregada por el líquido céfalorraquídeo probablemente a través de los

plexos coroides y no se trataría de un proceso simple de difusión osmótica desde la sangre.

Las cosas cambian en las meningitis agudas, ya que Rosemberg y Silvester¹⁸, han comunicado que en estos casos las cantidades de penicilina que se encuentran en el líquido céfalorraquídeo son más elevadas aunque varían considerablemente para cada paciente.

Inyección intrarraquídea.—Rammenkamp y Keefer¹⁷, inyectando en el conducto raquídeo de personas con meninges normales, 10.000 unidades de penicilina en solución fisiológica la encuentran en el líquido céfalorraquídeo en cantidades considerables hasta 31 horas y media después; la que pasa a la sangre es escasa. Cuando las meninges están inflamadas el paso hacia la sangre es mayor y más rápido, permaneciendo el antibiótico en el líquido céfalorraquídeo alrededor de 24 horas.

Cooke y Goldring en un paciente con meningitis encuentran concentraciones activas hasta 72 horas después de suspendida la inyección intrarraquídea.

Circulación.—Hay algunos hechos que parecen indicar que la penicilina pasa realmente desde las meninges espinales a las del cerebro y en menor cantidad en el sentido inverso.

El método de elección para tratar los procesos meníngeos de acuerdo a estos estudios sería la inyección intrarraquídea, la que se muestra superior a las otras vías debido a que: 1º la concentración activa en el líquido céfalorraquídeo persiste por lo menos durante 24 horas; 2º las dosis no son tóxicas; 3º la penicilina pasa a las meninges cerebrales.

Como en muchos casos hay bacteriemia es útil y conveniente asociarla con inyecciones intramusculares o intravenosas.

En la *bilis* se la encuentra en concentraciones superiores que en las del suero, persistiendo durante más de 3 horas, lo que hace pensar en la posibilidad de que sea concentrada por el hígado.

La concentración en *jugo pancreático* y *saliva* es más bien escasa.

De los órganos, el riñón es el que la contiene en cantidad más elevada, siguiéndole en orden de frecuencia: pulmón, piel, hígado, glándulas suprarrenales, páncreas, corazón, músculos voluntarios y bazo, ocupando el último lugar el cerebro y la médula ósea a los que no llegaría la penicilina.

Excreción.—Una hora después de administrada la penicilina por vía intravenosa es posible recoger alrededor del 60 % de la misma en la orina: en los individuos con afecciones renales (nefritis, nefrosis, actinomicosis supurada crónica, traumatismo del riñón, etc.), la eliminación está notablemente retardada.

Se ha aclarado bastante el cielo intrarrenal de la penicilina al demostrarse que varias sustancias como el rojo fenol⁸, ácido paraminohipúrico¹⁴, diodrast² y otras, son capaces de retardar su excreción aumentando su concentración en los líquidos orgánicos.

Estos resultados se interpretan admitiendo que la penicilina filtra a través del glomérulo y se excreta por las células que forman el túbulo; como el diodrast y el ácido paraaminohipúrico se excretan también por el túbulo mediante el mecanismo de la "competencia" de los agentes químicos producirían un bloqueo del mismo, con disminución mutua de la excreción, seguida de retención por el organismo (ver pág. 499).

Difusión a través de la placenta.—Con el objeto de determinar si la penicilina pasa a través de la circulación placentaria, Herrell y sus colaboradores¹⁴, inyectaron 100.000 unidades de penicilina intravenosa a varios pacientes sanos y con lúes hacia el final del segundo período del trabajo de parto; en el alumbramiento se obtiene muestras de la sangre materna y del cordón umbilical. En uno de los casos la concentración de penicilina en la sangre del cordón fué del 50 % de la sangre materna. De estos estudios concluyen los autores que la penicilina llega al feto a través de la placenta y puede ser de utilidad en el tratamiento de las infecciones prenatales.

Penicilina en leche.—Se han efectuado investigaciones a este respecto en la leche de vaca; Seeley y colaboradores¹⁹, inyectan 500.000 unidades de una sal cálcica de penicilina por la vena yugular y extraen muestras de leche cada 30 minutos durante 6 horas, y cada 60 minutos, 18 horas más; no se comprobó en ningún caso poder inhibitorio sobre los gérmenes, por lo que concluyen que la glándula mamaria de los bovinos no es permeable a la penicilina.

No hemos hallado datos de eliminación en leche de mujer, lo que se justifica, ya que es poco lo que se pudo obtener de esta investigación.

Ocurre con la penicilina algo muy distinto a lo que pasa con las sulfamidas, ya que éstas pueden provocar fenómenos de intolerancia en el lactante al ser vehiculizados por la leche de la madre, como hemos tenido oportunidad de observar un caso³, de ahí el empeño de tratar de determinar su concentración en la leche de mujer^{4, 5}. En el capítulo en que se estudian los fenómenos de intolerancia y toxicidad, ponemos en relieve la escasa frecuencia de los mismos, por lo que suponemos que es muy poco probable su presentación en el niño que lacta y más aún si tenemos en cuenta que la penicilina se purifica a su paso a través del organismo y son precisamente las impurezas las que provocan en la mayoría de los casos esos fenómenos.

Variaciones de la concentración de la penicilina en suero suministrada por diversas vías.—Se han ocupado de esta cuestión entre otros: Herrel², Rammelkanp y Helm¹⁵, Fleming¹⁶ y otros.

Los datos obtenidos aunque con ligeras variaciones, son los que figuran a continuación¹⁶.

Inyección intramuscular de 15.000 unidades.—Concentración en 100 cm.³ de suero: al minuto no pudo demostrarse la presencia de penicilina;

a los 2 minutos 12 unidades, a los 6 minutos 50 unidades, concentración que se mantuvo durante 10 minutos, descendiendo en forma tal que a las 3 horas había desaparecido casi totalmente.

Inyección de 20.000 unidades.—A los 15 minutos la concentración fué de 100 unidades, a las 3 horas no había desaparecido la penicilina.

Inyección de 35.000 unidades.—A los 15 minutos, 200 unidades, a las 4 horas no había desaparecido.

Inyección de 50.000 unidades.—Entre 15 y 30 minutos, 200 unidades y fué posible demostrar su presencia a las 4 horas; una segunda inyección efectuada 4 horas después de la primera, elevó la concentración de penicilina por encima de 200 unidades, aunque a las 4 horas el suero no mostró efectos inhibitorios.

Inyección de 100.000 unidades.—A los 15 minutos la concentración varió entre 200 y 300 unidades encontrándose penicilina en el suero a las 5 y 6 horas.

Algo distintos son los resultados registrados por Cooke y Goldring⁶, los que efectuaron las determinaciones con un método menos sensible que el de Fleming y sus colaboradores; las investigaciones se hicieron en niños y adultos calculándose asimismo la cantidad suministrada por kg. de peso corporal.

Para estos autores después de la inyección intramuscular la concentración en máxima a los 30 minutos, permaneciendo su nivel moderadamente elevado hasta los 60 minutos; cae rápidamente a la segunda hora y persiste en concentración baja hasta la tercera y cuarta horas.

Mioclisis.—Si se inyecta la penicilina en forma continua por vía intramuscular, a razón de 60.000 unidades por día, en la primera y segunda horas no es posible demostrar su presencia en el suero en concentración activa, iniciándose a partir de entonces un aumento gradual que se estabiliza 2 horas después, aunque el "nivel sanguíneo" no es muy alto. Si la dosis inyectada es mayor (240.000 unidades en las 24 horas), el efecto bacteriostático del suero empieza a hacerse manifiesto a los 30 minutos; durante los tres días que duró la experiencia la concentración fué de 30 unidades por 100 cm.³ de suero.

Vía subcutánea.—Se deshechó esta vía en la práctica porque se considera que la absorción es escasa e irregular. Retomadas las determinaciones⁶, se ha podido comprobar que no hay entre la vía intramuscular y subcutánea, más que ligeras diferencias sin ninguna importancia terapéutica, aunque se reconoce que la inyección subcutánea puede resultar molesta y dolorosa.

Vía intravenosa.—Introducidas 15.000 unidades en el torrente sanguíneo alcanza en forma inmediata una concentración de 400 unidades

por 100 cm.³ de suero, que desciende a 50 unidades a los 10 minutos, a 3 unidades a la hora, y a las 3 horas, las cantidades presentes escapan a la sensibilidad de los reactivos utilizados.

Administración gota a gota (venoclisis).—Con este método se obtiene un nivel constante cuyo valor depende la mayor o menor velocidad con que la solución penetra en la vena. Mediante el suministro de 40.000 unidades se obtienen concentraciones que oscilan entre 6 y 12 unidades por cm.³ de suero.

Vía oral.—Mientras que los primeros ensayos demostraron que esta vía es inadecuada, ya que la penicilina es destruída a su paso por el estómago, mediante determinados procedimientos se ha conseguido obtener concentraciones activas en suero.

Con la ingestión de 100.000 unidades, las concentraciones obtenidas superan a las que se logran con 40.000 unidades intramusculares, los niveles son más altos y prolongados si se aumenta la dosis. En casi todos los casos a las 4 horas no fué posible dosificar cantidades activas de penicilina (ver pág. 500).

Vía rectal.—Esta vía fué desechada, ya que sus posibilidades son escasas si tenemos en cuenta que los gérmenes colónicos y paracolónicos poseen una enzima —la penicilinasas— que inhibe y destruye el antibiótico. A pesar de los inconvenientes citados Loewe y sus colaboradores (pág. 502), trataron de probar la eficacia de la sal sódica de penicilina suministrada en supositorios de manteca de cacao en cantidades entre 300.000 y 1.000.000 de unidades; se extrajeron muestras cada hora durante las 12 primeras y la última a las 24 horas.

La concentración máxima fué de 76 unidades por 100 cm.³ de suero a la hora de colocar el supositorio con 1.000.000 de unidades; en dos casos la concentración fué de 1,2 unidades a las 24 horas.

Nebulización.—Mediante un generador eléctrico colocado en una habitación, Knott y Clark¹³, prepararon aerosolae (suspensión de líquidos o sólidos en aire o gas), de penicilina de tal modo que al cabo de una hora quedan dispersos 20 cm.³ de una solución acuosa de la misma, en concentración de 10.000 unidades por cm.³. En seis individuos adultos (entre ellos los dos investigadores), instalados en la habitación, se pudo demostrar que después de 15 minutos de exposición, la penicilina inhibió completamente el crecimiento de un estafilococo áureo sensible, en una dilución de 9 partes de caldo por una parte de orina; a los 30 minutos se obtuvo una concentración de penicilina que provoca la inhibición con 19 partes de caldo y una parte de orina.

Con muestras de sangre extraídas a los 15 y 30 minutos y en diluciones varias, se obtuvo la inhibición de estreptococos beta hemolíticos; se están estudiando ahora en detalle la curva de concentración, pero las

cifras preliminares muestran que el aerosol de penicilina puede absorberse en cantidades terapéuticas por vía respiratoria y ello directamente desde la atmósfera de una habitación, sin emplear ninguna mascarilla y sin que el receptor sufra el más leve trastorno o molestia.

Más detalles acerca de este método puede encontrar el lector en el capítulo IX, pág. 503.

BIBLIOGRAFIA

1. *Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings M. A. and Florey, H. W.*—Further observations on penicillin. "Lancet", 1941; 2, 177.
2. *Beyer, K. H., Flippin, H., Verwey, W. F. and Woodward, R.*—The effect of para-aminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in man. "J. A. M. A.", 1944; 126, 1007.
3. *Bonduel, A. A.*—Mem. del Inst. de Ped. y Pueric. de la Fac. de Cien. Méd. de Bs. Aires. 1941, pág. 82.
4. *Camponovo, L. E.*—Eliminación de sulfanilamida por la leche materna. Mem del Inst. de Ped. y Pueric. de la Fac. de Cien. Méd. de Bs. Aires, 1941, pág. 109.
5. *Cibils Aguirre, R., Calcarami, J. R., Aguilar Giraldes, D. y Berisso, A. M.*—Eliminación por la leche de los compuestos sulfamidados. "An. de la Soc. de Pueric. de Bs. Aires", 1942; 3, 1.
6. *Cooke, J. V. and Goldring, D.*—The concentration of penicillin in body fluids. "J. A. M. A.", 1945, 127, 80.
7. *Current Comment.*—Non excretion of penicillin in bovine milk. "J. A. M. A.", 1945; 129, 14.
8. Editorial. Penicillin excretory blockade. "J. A. M. A.", 1945; 126, 369.
9. *Fleming, A., Joung, M., Suchet, K. J. y Rowe, A. J. E.*—Concentración de penicilina en el suero sanguíneo después de la administración de diversas dosis por diferentes vías. "El Día Méd.", 1945; 3, 841.
10. *Florey, M. E. and Florey, H. W.*—General and local administration of penicillin. "Lancet", 1943; 1, 387.
11. *Herrell, W. E.*—Penicillin and other antibiotic agents. Ed. Saunders, 1945, pág. 77.
12. *Herrell, W. E., Nichols, D. R. and Heilman, D.*—Penicillin; its usefulness, limitations, diffusion and detection with analysis of 150 cases in which it was employed. "J. A. M. A.", 1944, 125, 1003.
13. *Knott, F. A. y Clark, W. H.*—Absorción de aerosoles de penicilina por vía pulmonar. "El Día Méd.", 1945; 44, 1266.
14. *Rammelkamp, C. H. and Bradley, S. E.*—Excretion of penicillin in man. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 5, 30.
16. *Rammelkamp, C. H. and Helm, J. D. jr.*—Studies on the absorption of penicillin from the stomach. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 54, 324.
16. *Rammelkamp, C. H. and Keefer, C. S.*—Absorption excretion and distribution of penicillin. "J. Cl. Invest.", 1943; 22, 425.
17. *Rammelkamp, C. H. and Keefer, C. S.*—The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. "Am. Jour. Med. Sc.", 1943; 205, 342.
18. *Rosemberg, D. H. and Silvester, J. C.*—The excretion of penicillin in the spinal fluid ni meningitis. Science, 1944; 100, 132.
19. *Seeley, H. W. jr., Anderson, E. O., Plastringe, W. N. and Parson, P.*—Science, 1945; 102, 44, citado en: Current. loc. cit. (7), pág. 134.

CAPÍTULO VII

Mecanismo de acción

Como toda sustancia que se introduce en el interior del organismo para luchar contra la infección, la penicilina puede actuar en tres formas^{2, 15}:

1º Estimulando las defensas del organismo.

2º Disminuyendo la vitalidad e impidiendo la multiplicación del germen que es más fácilmente atacado por las defensas naturales: *acción bacteriostática*.

3º Luchando directamente contra el germen: *acción bactericida*.

Por los resultados experimentales y clínicos se acepta que actúa como *bacteriostática* y *bactericida*, aunque poco es lo que se conoce con respecto a su mecanismo de acción.

Experiencias "in vitro".—Si se agrega penicilina a un cultivo de cocos sensibles, al cabo de un cierto tiempo el número de los mismos disminuye en forma evidente; los neumococos se destruyen más rápidamente que los estreptococos beta hemolíticos y éstos más que los estafilococos.

Aparentemente, la penicilina¹⁴, no interrumpe el crecimiento de los gérmenes; alteraría alguna etapa de su división celular impidiendo su multiplicación y provocando alteraciones morfológicas. Por eso se admite que es más eficaz cuando los gérmenes se multiplican y que su actividad antibacteriana está en relación directa con la capacidad de multiplicación de los microorganismos.

Esta hipótesis se encuentra reforzada por algunos hechos lo suficientemente convincentes; a 37º C la multiplicación bacteriana es veloz y la acción de la penicilina es intensa, mientras que a 40º C ocurre exactamente lo contrario; el agregado de sustancias capaces de estimular la multiplicación de los gérmenes, tales como la glucosa, aumenta el poder antibacteriano de la penicilina, etc.

Basado en este hecho Bigger⁴, establece el concepto de gérmenes "persisters" a los que podría denominarse "gérmenes temporaria o transitoriamente resistentes" a la penicilina, que son aquellos pocos sensibles al antibiótico por encontrarse en las fases de no división. Cuando se multiplican se muestran sensibles, al igual que sus descendientes, cosa que no ocurre con los microbios que son naturalmente resistentes ("resisters" de Bigger); el conocimiento de este hecho puede tener aplicación terapéutica (pág. 507).

Alteraciones morfológicas de las bacterias.—Los mejores estudios son los de Gardner¹⁰, quien efectuó sus investigaciones colocando gérmenes en contacto con cantidades crecientes de penicilina e insuficientes para producir una inhibición total. De estas experiencias no pueden obtenerse conclusiones definitivas, ya que varios agentes antibacterianos pueden provocar cambios similares a los encontrados por Gardner; por otra parte, mientras el meningococo reconocido como sensible no sufre alteraciones, en la *E. coli* que es penicilina resistente aparecieron modificaciones manifiestas. Abraham y colaboradores en experiencias similares encuentran alteraciones microscópicas, índice probable de división perturbada.

Smith y Hay¹⁹, notaron que estafilococos áureos, en caldo de infusión de miocardio que contiene escasas cantidad de penicilina, aumentaron de tamaño mostrando cuando se colorearon, una división incompleta, mientras que en los frotis con cultivos que sufrieron lisis, se encontraron pequeñas cantidades de sustancia granulosa, que serían partículas protoplasmáticas puestas en libertad por desintegración de la membrana celular. Estos cambios se interpretan admitiendo que al penicilina tiene cierta acción sobre la membrana del microbio o que impide la asimilación de uno o más factores necesarios para la división celular.

Concentración en sangre y efecto antibacteriano.—Para que la penicilina actúe se requiere una determinada concentración en suero, que varía para los distintos gérmenes, habiéndose demostrado la necesidad de obtener un “nivel sanguíneo” adecuado, por debajo del cual su eficacia sería muy limitada.

Para el estreptococo beta hemolítico serían suficientes 2 unidades por 100 cm.³, concentración que debe ser mayor para el estafilococo y otros gérmenes menos sensibles; *concentraciones entre 10 y 15 unidades por 100 cm.³ de suero serían suficientes para la gran mayoría de los gérmenes.* (Estas cifras son fáciles de retener si recordamos que las sulfamidas requieren una concentración óptima de 10 a 15 mg. de droga por 100 cm.³ de suero).

Algunas experiencias muestran que con sangre total que contiene 30 unidades por 100 cm.³ de suero y suero separado de la misma con igual concentración de penicilina se destruyen 170 millones de estreptococos hemolíticos por cm.³; si la concentración baja a 3 unidades el número de gérmenes muertos descienden a 170.000, mientras que la sangre total sin penicilina era capaz de destruir solamente 17 estreptococos.

Las concentraciones requeridas para el estafilococo son siempre mayores. Como es fácil de apreciar, pasa algo parecido a lo que ocurre en el ser humano.

Interpretación del mecanismo de acción.—No debe llamar la atención que se ignore por el momento el mecanismo íntimo mediante el cual la penicilina ejerce su efecto antibacteriano si tenemos en cuenta que permanece en la obscuridad el modo de actuar de los salvarsanes y de la misma hepatoterapia de efectos terapéuticos remarcables; aunque debe reconocerse que en el terreno de las sulfamidas los adelantos en ese sentido han sido sencillamente maravillosos.

Se admite que la penicilina puede actuar al igual que otros antibióticos, tales como la tirotricina y gramicidina¹², disminuyendo la tensión superficial del medio en que viven las bacterias o inhibiendo los sistemas oxidorreductores de los gérmenes sensibles.

Hirsch y colaboradores⁸, han encontrado que el *penicillium notatum*

elabora espontáneamente una enzima (glucosa oxidasa), con propiedades antibacterianas, la que puede extraerse de los cultivos mediante el ácido benzoico. La misma actúa únicamente sobre la glucosa en presencia de oxígeno y con Ph óptimo de 5,5 a 6,5; su actividad aumenta en presencia de prótidos, peptonas, aminoácidos, insulina, etc. Su efecto es bacteriostático; no se acepta que este sea el modo de actuar de la penicilina.

Es muy probable que la solución del problema se encuentre en el terreno de la investigación del mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos^{11, 18}.

El principio de que los agentes quimioterápicos actúan por interferencia en el metabolismo intermedio de las propias bacterias, fué aplicado por Jancso, quien estudió la acción de los arsenicales y derivados del antimonio en la tripanosomiasis experimental y admitió que dentro de las tripanosomas funcionan sistemas enzimáticos que intervienen como catalizadores y aceptadores de hidrógeno contrarrestando la acción tóxica de los agentes mencionados y protegiendo al parásito contra el óxido de carbono y el ácido cianhídrico.

La introducción de las sulfamidas dió un nuevo y vigoroso impulso al estudio de estas cuestiones y es así como se encontraron varias sustancias tales como las peptonas, sustancia P, extractos bacterianos, etc., capaces de inhibir la acción de este agente quimioterápico.

Las adquisiciones más valiosas se hicieron con respecto al ácido paraaminobenzoico (p. a. b.), de composición química similar a las sulfamidas y a la metionina que es un aminoácido azufrado; y se ha llegado a demostrar que una sola molécula de ácido p. a. b. es capaz de neutralizar 2.500 de sulfanilamida y 5.000 de sulfapiridina, aconteciendo algo parecido con la metionina; ambas sustancias serían indispensables para el buen funcionamiento de los complejos zimáticos bacterianos.

Las sulfamidas pueden actuar destruyendo esas sustancias e impidiendo que lleguen a formar la parte activa de las enzimas —recordamos nuevamente la similitud en la composición de las sulfamidas y el ácido p. a. b.— como “una falsa llave”, desplazando la auténtica. Cuando el agente quimioterápico inhibe la totalidad de las enzimas su efecto es bactericida (muerte de las bacterias en vías urinarias y digestivas en concentraciones de 200 mg. por 100 cm.³ de orina o heces); si la inhibición es parcial el efecto es bacteriostático y se requiere la colaboración de las defensas orgánicas^{17, 23} representadas por los glóbulos blancos, lisinas, opsoninas, leuquinas, aglutininas, etc., que terminan con el germen debilitado en sus funciones vitales.

El ácido p. a. b. y la metionina se encuentran en gran abundancia en los detritus de pus y en zonas de inflamación de procesos subagudos y crónicos —endocarditis lenta— aunque también pueden ser fabricadas por las bacterias puestas en condiciones especiales (infecciones acanto-

nadas, infección focal), lo que explica la existencia de cepas resistentes a las sulfamidas.

Algunos de estos hechos pueden ser aplicados en el caso de la penicilina.

Smith y Hay¹⁹, cuando observan los cambios morfológicos de las bacterias, suponen que se debe a que la penicilina impide la asimilación de uno o más factores de crecimiento y Herrell¹³, sugiere que pueden ser bloqueados los sistemas enzimáticos o que impida el aprovechamiento de sustancias nutritivas esenciales para el desarrollo y multiplicación de las bacterias.

Pero a diferencia de las sulfamidas los factores nutritivos alterados por la penicilina se desconocen, ya que el ácido p. a. b., la metionina, suero, etc., no neutralizan su acción.

GERMENES RESISTENTES A LA PENICILINA; TIPOS DE RESISTENCIA: NATURAL Y ADQUIRIDA, TRANSITORIA Y PERMANENTE

Se sabe que la penicilina no tiene acción sobre los gérmenes Gram negativos, aunque hacen excepción a esta regla el neumococo y meningococo. Tratando de hallar una explicación a este hecho, se encontró que determinados gérmenes penicilínresistente (*E. coli* y bacterias paracolónicas), contienen una enzima —la penicililasa— que destruye al agente antibiótico.

Ante esto, se vislumbró la aclaración del problema admitiendo que los gérmenes resistentes serían aquellos capaces de elaborar la penicililasa, pero esta esperanza se esfumó rápidamente al comprobarse que la enzima es fabricada también por gérmenes sensibles a la penicilina.

Debe admitirse como lo más probable que *la actividad enzimática de los microbios penicilínresistentes no es afectada por el antibiótico y que en algunos pocos casos la resistencia se debería a que los gérmenes elaboran la penicililasa que inhibe la penicilina.*

Resistencia adquirida: Se ha conseguido obtener experimentalmente colonias de gérmenes resistentes a la penicilina, haciendo crecer bacterias sensibles en medios que contienen cantidades crecientes de penicilina⁵, tales como el estafilococo^{6, 16, 21} y neumococo²⁰; no se ha podido hacer lo mismo con el gonococo⁹.

Los estafilococos resistentes a la penicilina han sido clasificados por Schnitzer, Camagni y Buch²¹ en tres grupos:

1º Naturalmente resistentes.

2º Cepas que se hicieron resistentes por un contacto prolongado con penicilina en concentraciones progresivamente crecientes.

Este grupo se caracterizó por presentar fenómenos de aumento del volumen celular, disminución de la velocidad de crecimiento y reducción de la actividad enzimática.

3º Pequeñas variaciones culturales (forma G del *E. albus*), que

aparecen cuando se exponen a la acción de la penicilina cepas normales.

Se notaron cambios morfológicos y una cierta tendencia a hacerse Gram negativos, pero las características tintoriales se normalizaron después del traslado a otros cultivos; en su actividad funcional el comportamiento fué idéntico en los sensibles y resistentes. El poder antibacteriano de la sangre es mayor para las cepas resistentes —se admite que su virulencia disminuye después de un contacto prolongado con penicilina— pero clínicamente no hubo evidencia que el curso de la afección fuese modificado como consecuencia de la transformación de los gérmenes sensibles en resistentes.

La resistencia adquirida una vez que aparece, persiste durante un cierto tiempo; se supone que puede ser permanente y no se transmitiría hereditariamente a los gérmenes que resultan de la división y multiplicación; la sensibilidad para otros agentes antibacterianos, tales como la sulfamida no es afectada, cosa que tiene gran importancia. Según Spink y colaboradores²², la resistencia adquirida "in vitro" por los estafilococos es transitoria, mientras que la que se adquiere "in vivo" por tratamientos insuficientes sería permanente.

Naturaleza de la resistencia.—Demerec^{6, 7} sugiere "que la resistencia de una cepa de estafilococos áureus a determinadas concentraciones de penicilina no es debida a una interacción de la penicilina sobre la bacteria, sino más bien que ella aumenta independientemente en la bacteria por mutación".

En gran cantidad de bacterias que forman parte de las cepas de estafilococos utilizados para la experimentación, se presentaron algunas resistencias individuales al ser puestas en contacto con concentraciones bajas de penicilina. Los microorganismos no resistentes son eliminados y sobreviven los más resistentes; la penicilina actuaría como un agente selectivo, pero por sí misma no aumenta la resistencia de los sobrevivientes. La resistencia sería una característica compleja la que comprende un gran número de mutaciones y cambios genéticos.

Gérmenes resistentes temporarios (persisters) y definitivos (resisters) de Bigger⁴. Nos hemos referido a esta cuestión anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G. and Jennings M. A.,—Further observations on penicillin. "Lancet", 1941; 2, 177.
2. Albores, J. M.—Farmacología y terapéutica de las sulfanilamidas. Mecanismo de acción. "Actualidades Méd.", diciembre 1941, pág. 24.
3. Ariztía, A.—Aplicación clínica de la penicilina. "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 2, 713.
4. Bigger, J. W.—Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. "Lancet", 1944, 2, 497.
5. Current Comment.—Penicillin resistance. "J. A. M. A.", 1945, 127, 114.
6. Current Comment.—Sensitivity of bacteria to penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 127, 1131.

7. *Demerec, M.*—Production of staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicillin. "Proc. Nat. Acad. Sc.", 1945; 31, 16.
8. Editorial. Excretion of a glucosa oxidizing enzyme with bacteriostatic property by penicillium notatum. "J. A. M. A.", 1944; 124, 924.
9. *Frisch, A. W., Behr, B., Edwards, R. B. and Edwards, M. W.*—Susceptibility of sulfonamide resistant gonococci to penicillin. "Am. Jour. Syph., Gon. and Ven. Dis.", 1944; 28, 627.
10. *Gardner, H. D.*—Morphological effects of penicillin on bacteria. "Nature", 1940; 146, 837.
11. *Goodman, L. and Gilman, A.*—The pharmacological basis of therapeutics. Edit. Mc. Millan Company, New York, 1940, pág. 1009.
12. *Heilman, D. and Herrel, W. E.*—Mode of action of gramicidin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1941; 47, 480.
13. *Herrel, W. E.*—Penicillin and other antibiotic agents. Edit. Saunders, 1941; pág. 36.
14. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Edit. Appleton-Century, 1945, pág. 79.
15. *Kroo, H.*—El factor inmunitario en la acción quimioterápica. "Rev. Clín. Española", 1944, XIII, 53.
16. *Rammelkamp, C. H. and Maxon, T.*—Resistance of staphylococcus aureus to the action of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1942; 51, 386.
17. *Rivers, T. M.*—General aspects of infection and resistance en "Brenneman Practice of Pediatric", vol. II, cap. I, pág. 20.
18. *Rof. Carballo, J.*—Errores y progresos en la terapéutica con sulfanilamidas. "Rev. Clín. Española", 1943; VIII, 67.
19. *Smith, L. D. and Hay, T.*—The effect of penicillin on the growth and morphology of staphylococcus aureus. J Franklin Inst., 1942; 233, 598.
20. *Schmidt, L. and Sesler, C. L.*—Development of resistance to penicillin by pneumococi. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 52, 353.
21. *Schnitzer, R. S., Camagni, L. S. and Buch, M.*—Resistance of small colony variants (G-form) of a staphylococcus towards the bacteriostatic activity of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 53, 75.
22. *Spink, S. W., Hall, W. H. and Fervis, V.*—Resistance of staphylococci. "J. A. M. A.", 1945; 128, 555.
23. *Topley, W. W. C. y Wilson, C. S.*—Bacteriología e inmunidad. Primera edic. española. Edit. Salvat. Barcelona Bs. Aires, 1942, pág. 134.

CAPÍTULO VIII

Inconvenientes. Fenómenos de intolerancia y toxicidad

Del mismo modo que los agentes quimioterápicos —oro¹¹, sulfamidas²— la penicilina puede originar fenómenos de intolerancia o toxicidad. Los primeros se caracterizan por aparecer en forma brusca y aun con dosis pequeñas, mientras que los tóxicos se presentan cuando se dan cantidades excesivas y prolongadas. En el hombre no se han descripto alteraciones tóxicas que puedan atribuirse a la penicilina, mientras que se han comunicado casos de intolerancia con relativa frecuencia en personas hipersensibles.

La hipersensibilidad a la penicilina plantea una vez más la cuestión tan debatida de la alergia humana, tema del que nos hemos ocupado en otras oportunidades³, y como creemos indispensable un buen conocimiento de esta cuestión para interpretar los hechos, haremos una síntesis muy breve de la misma.

La palabra alergia viene del griego allos: otro; y ergon: trabajo, acción; fué creada por von Pirquet, significa "cambio o modificación de

la capacidad reactiva” y comprende en su acepción más amplia la inmunidad, la hipersensibilidad constitucional (idiosincrasia, atopia de Coca). y la hipersensibilidad adquirida (anafilaxia). Actualmente su significado es más restringido, ya que se excluye la anafilaxia y es sinónimo de hipersensibilidad que es, según Tuft, “la condición o estado individual según el cual se reacciona específicamente y con síntomas característicos y no habituales, a la administración o al contacto de sustancias que son inocuas para otros individuos en iguales proporciones”.

Para que se produzca el fenómeno alérgico son necesarios la existencia de dos factores: uno endógeno (endocrinos, metabólicos neurodistónicos), que puede ser congénito o adquirido; y otro exógeno o etiológico, llamado factor exposición y representado por el conjunto de sustancias que pueden actuar como alergenos.

Cuando se ponen en contacto, el antígeno específico o alérgico que ha sensibilizado anormalmente al organismo, con su anticuerpo o reagina que se encuentra fijado en el órgano de shock y que puede también circular en la sangre, se produce la liberación de histamina o sustancias similares (H de Lewis), que serían las responsables de la reacción alérgica anormal.

Para los dualistas (Coca), la idiosincrasia y la anafilaxia serían cosas distintas (la última propia de los animales); el agente desencadenante atópico sería distinto a los antígenos y las reagentes no tendrían las características que se le asignan a los anticuerpos.

Para los unicistas no es posible establecer ninguna diferencia entre la hipersensibilidad constitucional y la adquirida, lo que sostienen son comprobaciones y argumentos muy convincentes.

Casos de idiosincrasia: Keyes¹⁷ describe uno, en el que la instilación de 4 gotas de una solución de penicilina sódica, en concentración de 1.000 unidades por cm.³ trajo enrojecimiento y edema de los párpados, congestión de la conjuntiva ocular, sequedad, dolor y enrojecimiento de la mucosa nasofaríngea e hipertermia; un parche cutáneo dió resultado negativo. Otro es el de Pyle y Rattner²⁷; se trataba de un médico encargado de preparar y administrar soluciones de penicilina a quien le apareció precozmente una blefaritis marginal y conjuntivitis, por lo que se le indicó la conveniencia de usar anteojos; poco después presentó dermatitis en el dorso de la nariz, antebrazo, dedos de la mano y pene y como se pensó en la posibilidad de una dermatitis por contacto a la penicilina fué reemplazado por un asistente, mejorando de sus lesiones.

Poco tiempo después por motivos circunstanciales volvió el médico a trabajar con penicilina y a las 24 horas reaparecieron los trastornos anteriores en las mismas zonas. Se le colocó un parche con penicilina el que fué quitado a las 48 horas; y a las 72 horas apareció un zona de reacción positiva con prurito, eritema y vesiculación. Un parche impregnado en el medio de cultivo del penicillium, resultó negativo; la penicilina

cristalizada dió una intensa reacción eritematovesicular con lo que se llegó a la conclusión que la dermatitis fué provocada por la penicilina misma, ya que pudo descartarse la intervención de impurezas.

El relato de estos casos parecieran ser concluyentes en el sentido de que se trata de fenómenos de hipersensibilidad constitucional, ya que aparecen en la primera oportunidad que el individuo se pone en contacto con la penicilina, lo que es discutible, pues en los bronquios y otras secreciones pueden encontrarse penicilliums capaces de sensibilizar al sujeto.

Como no se conoce la composición química de la penicilina pudiera ocurrir que sustancias que poseen algún grupo químico idéntico, hayan actuado como agente productor y el antibiótico como factor desencadenante. Ocurriría algo semejante a las sulfamidas, ya que los anillos benzenicos que la constituyen pueden encontrarse en otros preparados químicos; se trataría de un hecho similar al descrito por Moro con el nombre de paraalergia.

Un caso típico de hipersensibilidad adquirida es el de Crip⁴: a un paciente con un absceso de codo asociado con osteomielitis se le hicieron durante dos semanas 200.000 unidades diarias de penicilina. Suspendido el tratamiento durante varios días al ser reiniciado y ya a las primeras dosis, el enfermo presentó urticaria generalizada que persistió hasta que se suspendió la medicación. Las pruebas demostraron que este individuo era sensible a la penicilina exclusivamente, ya que no presentó reacciones cutáneas por las impurezas.

Crowe⁵, considera que la posibilidad de la sensibilización es una de las principales objeciones que pueden hacerse a estos compuestos biológicos y aconseja que no se los emplee en procesos leves, ya que no podrán utilizarse cuando el enfermo llegue a padecer alguna infección grave, aún años más tarde.

PRUEBAS Y METODOS PARA DETERMINAR LA HIPERSENSIBILIDAD

a) Cutáneas, en forma de parche o intradermorreacción; pueden hacerse con la penicilina cristalizada, medio de cultivo que contiene las impurezas o con la penicilina impura (antibióticos e impurezas).

De los resultados que se obtengan puede surgir en forma evidente si la penicilina "per se" o las impurezas son las responsables de las reacciones.

b) Pruebas de transferencia pasiva, con las que se trata de determinar la presencia reagina.

c) Pruebas de precipitación.

d) Anticuerpos anafilácticos: se inyecta a la cavia por vía intravenosa el suero del sujeto sensible. A las 24 horas por la misma vía se introduce la solución de penicilina: en caso positivo los animales sufren un shock anafiláctico.

Los resultados que se obtienen son bastante irregulares y sólo se ten-

drán en cuenta los positivos. El valor de estas pruebas es muy relativo, ya que las reacciones por hipersensibilidad rara vez son mortales (posible aparición de edema de glotis), y Feinberg⁶ en sus casos cree que el curso de la urticaria fué independiente de la continuación o suspensión del tratamiento.

Las sulfamidas se diferencian en esto de la penicilina, ya que por intolerancia a esa droga pueden presentarse trastornos graves y aún mortales, en especial alteraciones del sistema hematopoyético (granulocitopenia, panmieloptosis, etc.).

TOXICIDAD

La eficacia de todo agente que se emplea en la lucha contra la infección está subordinada fundamentalmente a dos de sus propiedades: a) efectos sobre las bacterias (acción bacteriotropa), y b) efectos sobre el organismo (acción órganotropa).

La relación acción bacteriotropa-acción órganotropa, se denomina "coeficiente quimioterápico"; se ha establecido su valor para diversas sustancias, dando el numerador un valor arbitrario de 100 y en esta forma se ha llegado a determinar que aún los mejores agentes terapéuticos que poseemos —las sulfamidas— están muy lejos de aproximarse a esa cifra. Intimamente vinculado al concepto de "coeficiente quimioterápico" se encuentra lo que se ha designado como "margen de seguridad" o "zona manejable" estudiada especialmente por los sedantes, hipnóticos y anestésicos (acción hipnótica, sedante, anestésica, acción tóxica), con el que se quiere significar en el caso de los agentes antibacterianos hasta dónde puede aumentarse la dosis efectiva, sin que llegue a ser tóxica.

Se puede afirmar, a pesar del poco tiempo transcurrido desde su descubrimiento, que la penicilina reúne el óptimo que se puede exigir a un antiinfeccioso —ya que se ha demostrado que su efecto sobre el organismo humano es mínimo —salvo los casos de hipersensibilidad— y que puede suministrarse sin ningún temor, dosis que pueden parecer excesivas y que están muy por encima de las que se admiten como activas, cosa que no ocurre con casi ninguna otra sustancia.

Este criterio sustentado por todas las autoridades que se han ocupado de esta cuestión se basa en los estudios experimentales y clínicos.

Experiencias sobre toxicidad celular y tisular.—Leucocitos humanos puestos en contacto con soluciones de penicilina a distintas concentraciones y a las que se agregó un 10 % de suero, experimentaron estas modificaciones¹: en penicilina al 1:100 murieron inmediatamente; al 1:250 más del 50 % vivieron durante 4 horas, pero estaban inactivos hacia el final de ese lapso; en 1:500 no pudieron distinguirse de los preparados control.

Antisépticos como la proflavina, acridina e hipoclorito de sodio se mostraron mucho más tóxicos; la toxicidad de las sulfamidas fué aproxi-

madamente igual a la de la penicilina, pero en preparados más puros del antibiótico la sensibilidad de los leucocitos fué menor.

Florey y Jenninngs¹⁰, encuentran que en solución salina muy hipertónica de penicilina no mueren los leucocitos.

Las observaciones clínicas muestran que las cifras de leucocitos se normalizan al ser sometidos los enfermos al tratamiento con penicilina; Herrell¹², halla un aumento de los leucocitos paralelo a la curación y Fleming⁷, refiere que en un paciente con meningitis estreptocócica sulfamidorresistente la leucocitosis descendió de 15.000 a cifras normales al dar penicilina, las que no variaron hasta la curación total; después de la inyección intrarraquídea los leucocitos tienen una movilidad activa²⁸.

Según Florey⁸, el recuento leucocitario daría una buena indicación del progreso del tratamiento; si al principio el número de glóbulos blancos está descendido debido a la toxemia (o posiblemente causado por la administración previa de sulfamidas), comienza a elevarse en el término de 24 horas. Si hay hiperleucocitosis, baja paulatinamente a medida que la infección es dominada, nunca por debajo de los límites normales.

El recuento globular —opina Florey— *debería pasar a primer lugar como indicación del progreso en el tratamiento con penicilina en que la gráfica de temperatura no refleja a menudo mejoría en las primeras fases.*

La eficacia del antibiótico en casos de granulocitopenias y leucopenias confirman algunas de estas conclusiones.

Estudiando la acción en un preparado de cultivo de ganglios linfáticos, pudieron observar Herrell y Heilman¹⁴, que únicamente cuando la concentración de penicilina es muy fuerte los linfocitos muestran disminución de la velocidad de desplazamiento y presentan cambios degenerativos inespecíficos.

En diluciones de 1:6000 la penicilina ejerce efectos tóxicos para los fibroblastos del corazón de embrión de pollo, los que vuelven a crecer si a las 48 horas se retira el antibiótico; los tejidos epiteliales proliferan en concentraciones de 1:2000 y los macrófagos de la sangre se restablecen después de sufrir la acción de una solución de 1:200 durante 42 horas.

Para experimentar la acción local eligió Florey⁸, el sistema nervioso central; hizo penetrar en la cavidad céfalorraquídea de dos conejos a través de una punción cisternal, una solución de penicilina al 1:100. Ninguno de ellos presentó trastorno alguno y el examen histológico efectuado seis días más tarde fué completamente negativo. También fué negativo el examen de la corteza de otros conejos a la que se había aplicado directamente penicilina.

La sal de calcio se muestra menos tóxica que la sódica para las células de cultivos de tejidos¹⁴, que la harían por lo menos tan útil como esta última en inyecciones intramusculares e intravenosas; lo que va en contra del criterio sustentado por otros investigadores, que reco-

nocen sin embargo, que la mayor toxicidad de la sal de calcio puede deberse a las impurezas que contiene el preparado.

Comparada con otros agentes antibacterianos¹⁵ (sulfatiazol sódico, gramicidina, merthiolate, etc.), la penicilina es el menos tóxico.

Toxicidad para los animales.—Mediante el control de muy numerosas experiencias se ha llegado a la conclusión de que la toxicidad está determinada por dos factores: a) naturales del preparado y grado de pureza del mismo; b) animal de experimentación.

La sal de sodio es la menos tóxica seguida en orden decreciente por la de amonio, estroncio, calcio, magnesio y potasio³⁵; la naturaleza del cation (Na, NH⁴, Sr, Ca, Mg, K), sería lo más importante, ya que las sales que forman con el ácido acético guardan la misma relación en lo que se refiere a grado de toxicidad. Robinson²⁰, inyecta a ratones por vía intravenosa una solución acuosa de penicilina sódica al 10 % en dosis de 30, 60, 90 y 120 unidades por kg. de peso y por día; con las dosis más bajas los animales se muestran intranquilos y disneicos, y con las altas experimentaron una notable hipotermia. Por vía subcutánea se administraron dosis elevadas calculadas en 16, 32 y 64 veces, superiores a las terapéuticas; con estas últimas murieron 4 de 10 animales a los 5 días de iniciada la experiencia con necrosis en el sitio de la inyección. Con las dosis menores no se presentaron mayores alteraciones, de ahí que se admita que para el ratón, por vía subcutánea, la dosis tóxica es 64 veces mayor que la terapéutica.

Estas reacciones en parte se deben a las impurezas (se utilizaron preparados con una potencia de 60 unidades por mg.), ya que con penicilina purificada el número de animales muertos descendió.

Florey y Jennings¹⁰, utilizan preparados de penicilina sódica con potencia entre 250 y 500 unidades por mg.; ratones inyectados con 20 mg. no muestran reacciones desfavorables, mientras que la misma cantidad de mg. de preparados menos puros, provocaron síntomas y signos tóxicos. Con la sal de calcio la inyección de 10 mg. intravenoso produce malestar y la de 20 mg. subcutáneo escasas en el lugar de la inyección.

Que el grado de pureza influye notoriamente, lo demuestra la experiencia de Welch y colaboradores³⁵, quienes prueban el poder tóxico de 30 preparados de penicilina sódica provenientes de 14 casas comerciales y encuentran que aparecen fenómenos tóxicos agudos en las ratas con dosis ampliamente variables (entre 2.500 y 30.000 unidades por animal).

La toxicidad de los ésteres de penicilina es según Meyer, Hobby, Dawson y Chafee^{23, 24} dos a tres veces superior a la sal sódica y si bien por vía subcutánea la dosis tóxica está muy distante de la terapéutica, por vía oral ambas se aproximan.

Animal de experimentación.—La penicilina administrada en dosis terapéuticas no es tóxica en ratas, ratones, conejos, gatos y perros. En

el cobayo no pasa lo mismo: mientras que los normales toleran cantidades de 1.000 unidades por kg. de peso y por día administradas por vía subcutánea durante 20 días, la inyección de 7.000 a 12.000 unidades por kg. de peso en las 24 horas causan la muerte en corto tiempo¹⁶.

En los infectados con la leptospira icterohemorrágica dosis de 1.000 a 5.000 unidades repartidas en el día, fueron suficientes para provocar su muerte; lo más que toleraron fueron 800 unidades de penicilina sódica o cálcica. La anatomía patológica reveló solamente vasodilatación capilar generalizada.

Como la flora intestinal de la cavia está formada por gérmenes Gram positivos muy sensibles al antibiótico, se sugiere que podrían perturbarse el metabolismo de sustancias esenciales para la vida —vitaminas— las que se destruyen o no se absorben en la luz del intestino.

ENUMERACION DE LOS INCONVENIENTES, FENOMENOS DE INTOLERANCIA Y TOXICIDAD

INCONVENIENTES, INTOLERANCIA Y TOXICIDAD	Musculares	}	Irritación y dolor
			Nodulos
			Abscesos
	Venosos	}	Irritación y dolor
			Flebitis
			Tromboflebitis y embolia
	Subcutáneos	}	Celulalgia
			Celulitis
Intracavitarios	}	Pleurales	
		Pericárdicos	
		Articulares	
		Raquídeos	
Generales	}	Hipertermia y escalofríos	
		Cefaleas	
		Shock terapéutico	
Piel	}	Urticaria	
		Dermatitis	
Sanguíneos	}	Aumento de urea y nitrógeno proteico	
		Eosinofilia	
Varios	}	Dolor abdominal	
		Hormiguelo en los testículos	
		Congestión facial	

Musculares.—A continuación de la inyección intramuscular el paciente puede experimentar molestia o dolor. La intensidad de estas sensaciones desagradables varía con el grado de pureza del producto, naturaleza y cantidad del vehículo en que disuelve o suspende el antibiótico, composición química de la sal, sitio de la inyección y técnica de su administración.

Herwick y colaboradores¹⁶, han demostrado que cuanto menos puro es el producto, mayor el dolor que provoca; que la región glútea es la menos sensible siguiéndole la del biceps y la deltoidea; la suspensión oleosa es más dolorosa y se forman nódulos con cierta facilidad. Según Herrell¹³,

si se inyecta la penicilina en 3 ó 4 cm.³ de solución fisiológica o agua, no ocasiona molestias, mientras que si se usan 10 a 15 cm.³, la simple acción mecánica de la distensión de las fibras musculares puede jugar parte en la reacción; esto se evita con el agregado de anestésicos (pág. 497).

Putnam, Welch y Olansky²⁶, demuestran que de la inyección de 7 sales de penicilina (calcio, magnesio, sodio, estronio, potasio, litio y amonio), únicamente la de amonio provoca dolor intenso.

Para evitar o atenuar estos inconvenientes son recomendables la inyección bien profunda seguida de masaje suave y la colocación de una bolsa con hielo en el sitio elegido para la inyección, una hora antes de efectuarla.

Los abscesos sépticos aparecen cuando la penicilina contiene gérmenes, o cuando no se toman los cuidados elementales que requiere la inyección (desinfección del tapón del frasco, empleo de agujas y jeringas esterilizadas, etc.).

Venosos.—La irritación y dolor son más frecuentes que las auténticas flebitis; el grado de pureza y el vehículo que se utiliza influyen en la aparición de estos síntomas (la solución glucosada favorece la irritación); se aconseja el cambio de vena.

La flebitis se presenta entre el segundo y tercer día y se anuncia con dolores y fiebre; se han comunicado casos de tromboflebitis, embolias e infarto de pulmón⁽²⁰⁾, estos últimos cuando la inyección se hace en los miembros inferiores).

Hasta qué punto el agregado de 3 unidades de heparina²², por cada cm.³ de solución de penicilina a suministrar por vía intravenosa gota a gota puede evitar estos inconvenientes, es una cuestión no resuelta.

Tejido celular subcutáneo.—El dolor que experimenta el enfermo suele ser intenso, lo que unido a una absorción irregular —en esto último la opinión no es unánime— hacen esta vía menos práctica que la intramuscular o intravenosa.

Cavitarios.—Introducida en el canal raquídeo puede irritar las meninges, los que se traducen por un aumento de las células; en las articulaciones, espacio pleural, pericardio, etc., no ocasiona más trastornos que los inherentes a la técnica.

Hipertermia.—Se presenta en un 5 a 10 % de los casos tratados, entre el primero y segundo día, sola o asociada con escalofríos o urticaria. Este aumento de temperatura que puede observarse en enfermos apiréticos o febriles es debido a las sustancias pirógenas que acompañan a la penicilina y a gérmenes no patógenos que se encuentran en los aparatos para inyectarla; algunas veces puede ser debido a una absorción rápida de los productos de las bacterias desintegradas.

Si en la terapéutica por sulfamidas el aumento de temperatura puede

ser el primer síntoma de dermatitis, leucopenia, o granulocitopenia, la fiebre por penicilina no debe preocupar al médico tratante.

Shock terapéutico.—Es similar al que presentan los enfermos con sífilis tratados con arsenicales (reacción de Jarisch-Herxheimer), y al inyectar tuberculina subcutánea en sujetos sensibles.

Aparece al iniciarse el tratamiento; en su forma completa se caracteriza por una triple reacción: local (que falta en la inyección intravenosa), focal (exacerbación de las lesiones), y general (escalofrío, mal-estar e hipertermia), se debería a la muerte brusca de los gérmenes que liberan prótidos y toxinas.

El shock terapéutico por penicilina ha sido descrito solamente en la sífilis y es raro que se presente en su forma completa.

De 182 casos de sífilis tardía tratados por Stokes y colaboradores³¹, 24 pacientes tuvieron reacciones que pueden ser interpretadas como efecto del shock terapéutico; 23 con hipertermia de más de 40 grados C, aumento del título de reaginas en 7 y varios casos con síntomas y signos nerviosos: mielitis transversa, epilepsia jacksoniana, exacerbación de dolores, manías y alucinaciones.

En la estadística de Moore²⁵, de 1418 pacientes tratados, 846 (59 %), presentaron reacción de Herxheimer dentro de las primeras 24 horas; consistió en fiebre solamente en 685 casos; en los otros, exacerbación de las lesiones secundarias de piel con o sin hipertermia que fué mediana (menos de 38° C), aunque en 174 casos (12 %), la curva febril subió algo más. En ningún caso el ascenso fué alarmante y no impidió la prosecución del tratamiento.

Mahoney²¹, encuentra un por ciento alto de reacciones de este tipo, de distintos grados.

Lentz¹⁸, trata 9 niños con sífilis congénita y atribuye al shock terapéutico la aparición de disnea y ciarrosis en un caso, aunque considera que la penicilina rara vez es la causa primera de muerte.

En 14 embarazadas observó dos veces amenaza de aborto, admitiendo la posible existencia de una reacción de Herxheimer placentaria.

Para evitar el shock terapéutico conviene iniciar el tratamiento con dosis menores a las aconsejables; si no se presenta ninguna reacción a las 48 horas debe darse el total de la dosis diaria, ya que es muy poco probable que aparezcan las reacciones y si así no se procede se corre el riesgo de hacer resistentes a las espiroquetas.

Urticaria y dermatitis.—La urticaria puede ser localizada o generalizada, aparecer en los primeros días de la terapéutica o al final; suspendida la medicación y como consecuencia de un segundo tratamiento puede hacerse presente. Su frecuencia es variable; las estadísticas señalan su presentación en el 1,5 a 5,7 % de los casos y tiende a disminuir a medida que se obtiene penicilina con un grado mayor de pureza. Puede asociarse

con hipertermia y esinofilia y la prosecución del tratamiento la aumenta o la hace desaparecer; casi nunca es grave.

Este trastorno es la exteriorización más evidente de un fenómeno de hipersensibilidad al antibiótico, a las impurezas o a ambas, su naturaleza constitucional o adquirida fué discutida en la pág. 485.

La adrenalina, efedrina, ácido ascórbico y el gluconato de calcio acortan su duración. Lo establecido para la urticaria puede aplicarse para las dermatitis y erupciones de piel; la continuación del tratamiento puede ocasionar lesiones purpúricas y exfoliaciones generalizadas.

Aumento de urea y de nitrógeno no proteico: Florey⁹, ha referido algunas observaciones en que la inyección intravenosa de penicilina produjo un aumento de la urea sanguínea y Lyons²⁰, dosando el nitrógeno no proteico encuentra que se encuentra aumentado de 5 a 10 mg. % de sangre en varios casos. El aumento fué siempre transitorio, ya que las cifras volvieron a sus valores normales al cesar la medicación.

Como la penicilina no provoca lesiones renales —solamente aparece algunas veces cilindruria y nunca albuminuria o hematuria— se supone que pueda deberse a la inhibición del fermento ureasa³².

Faltaría investigar como está el metabolismo del cloro, ya que en enfermos infectados con vómitos y diarreas no es infrecuente que se produzca una hiperazoemia extrarrenal por cloropenia; síndrome de Blum³⁴, toxicosis hipoclorémica deshidratante de Lichtwitz¹⁹.

Eosinofilia.—Señalada por algunos investigadores, alcanza a un 20 a 30 %; es transitoria y sin significado pronóstico. No se conoce su patogenia; puede ser dato de favor de una reacción alérgica y no es posible precisar si se debe al antibiótico, ya que aparece en la declinación de las infecciones agudas, afecciones cutáneas, parasitosis, etc.; se ha anotado este hecho en la medicación por arsénico, barbitúricos, alcanfor, etc³³.

Dolor abdominal.—Es más frecuente en las mujeres tratadas y de tipo cólico. La ausencia de contractura abdominal y el buen estado general permiten diferenciarlo de los procesos inflamatorios agudos; se ignora su mecanismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham, E. P., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., and Jennings, M. A.—Further observations on penicillin. "Lancet", 1941; 2, 177.
2. Albores, J. M.—Muerte súbita en la primera infancia. Teoría alérgica. "Arch. Arg. de Ped.", 1942; XIII, 372.
3. Albores, J. M. y Villa, E. M.—Hemopatías sulfamídicas. "Arch. Arg. de Ped.", 1945; XXIII, 291.
4. Criepp, L. H.—Alergy to penicillin. "J. A. M. A." 1944; 126, 429.
5. Crowe, S. J.—Local use of sulfadiazine solution tyrothricin and penicillin in Otolaryngology. "Ann. Ot. Rhin. and Lar.", 1944; 53, 227.
6. Feinberg, S. M.—Penicillin allergy. On the probability of allergic reactions in fungus sensitive individuals; preliminary experiments. "J. Allergy", 1944; 45, 271.

7. *Fleming, A.*—Streptococcal meningitis treated with penicillin Measurement of bacteriostatic power of blood and cerebrospinal fluid. "Lancet", 1943; 2, 434.
8. *Florey, M. E.*—Usos clínicos de la penicilina. "Bol. Méd. Británico", 1944; 2, 12.
9. *Florey, M. E. and Florey, H. W.*—General and local administration of penicillin. "Lancet", 1944; 1, 387.
10. *Florey, M. E. and Jennings, M. A.*—Some biological properties of highly purified penicillin. "Bol. Jour. Exp. Path.", 1942; 23, 120.
11. *Goodman, L. and Gilman, A.*—The pharmacological Basis of Therapeutics. Edit. Mc. Millan, Nueva York, 1940, pág 751.
12. *Herrel, W. E.*—Further observations on the clinical use of penicillin. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 1943; 18, 65.
13. *Herrel, W. E.*—Penicillin and other antibiotic agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 251.
14. *Herrel, W. E. and Heilman, D. H.*—Tissue culture studies on toxicity of bactericidal agents. I Effects of gramicidin, tyrocidine and penicillin on cultures of mammalian lymph node. "Am. Jour. Med. Sc.", 1943; 205, 157.
15. *Herrel, W. E. and Heilman, D. H.*—Tissue culture studies on cytotoxicity of bactericidal agents. III Cytotoxic and antibacterial activity of gramicidin and penicillin: comparison with other germicides, 1943; 206, 221.
16. *Herwick, R. P., Welch, H., Putnam, L. E. and Gamboa, A. M.*—Correlation of the purity of penicillin sodium with intramuscular irritation in man "J. A. M. A.", 1945; 127, 74.
17. *Keyes, J. E. L.*—Penicillin in ophthalmology. "J. A. M. A.", 1944; 126, 610.
18. *Lentz, J. W., Ingraham, N. R. jr., Beermon, H. and Stokes, J. H.*—Penicillin in the prevention and treatment of congenital syphilis. "J. A. M. A.", 1944; 126, 408.
19. *Lichtwitz, L.*—Nefritis. Traducción del inglés de Quirino N. Edit. Librería Hachette, Bs. Aires, 1945, pág 180.
20. *Lyons, Ch.*—Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army: a report. "J. A. M. A.", 1943; 133, 1007.
21. *Mahoney, J. F., Arnold, R. C., Sterner, B. L. and Zwally M. R.*—Penicillin treatment of early syphilis, "J. A. M. A.", 1944; 12, 63.
22. *Martin, P.*—Heparin in intravenous infusions including penicillin therapy. "Brit. Med. Jour.", 1944; 2, 308.
23. *Meyer, K., Hobby, G. L. and Chafee, E.*—On esters of penicillin. Science, 1943; 97, 205.
24. *Meyer, K., Hobby, G. L. and Dawson, N. H.*—The chemotherapeutic effect of esters of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 53, 100.
25. *Moore, J. E., Mahoney, L. F., Schwartz, W. H., Sternberg, T. H. and Wood, W. B.*—The treatment of early syphilis with penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 67.
26. *Putnam, L. E., Welch, H. and Olansky, S.*—Treatment of gonorrhoea and studies of intramuscular irritation with seven salt of penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 127; 204.
27. *Pyle, H. D. and Rittner, H.*—Contact dermatitis from penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 125, 903.
28. *Rammelkamp, C. H. and Keefer, C. S.*—The absorption excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. "Am. J. M. Sc.", 1943; 205, 342.
29. *Robinson, H.*—Toxicity and efficacy of penicillin. "Jour. Pharm. and Exp. Ther.", 1943; 77, 70.
30. *Smith, L. B., Cohen, F. and Nichols, R. E.*—Agranulocytosis treated with penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 1037.
31. *Stokes, J. H., Sternberg, T. H., Schwartz, W. H., Mahoney, J. F., Moore, J. D. and Wood, B.*—The action of penicillin in late syphilis. "J. A. M. A.", 1944; 186, 73.
32. *Turner, J. C., Heath, F. K. and Magasanik, B.*—Inhibition of urease by penicillin. "Nature", 1943; 158, 326.
33. *Varela, M. E.*—Hematología clínica. Edit. "El Ateneo", Bs. As., 1941; pág. 332.
34. *Varela Fuentes, B.*—Acidosis y alcalosis en la clínica. "Edit. Espasa Calpe Argentina, 2ª edic., 1941, pág 350.
35. *Welch, H., Grove, D. C., Davis, R. P. and Hunter, A. C.*—Relative toxicity of 6 salt of penicillin. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1944; 55, 246.

CAPÍTULO IX

A) Posología. Vías y dosis

Aunque no están definitivamente establecidas las dosis óptimas y los métodos más adecuados para el suministro de penicilina, mucho se ha progresado en este terreno y poseemos hoy un conjunto de conocimientos que nos permite actuar con eficacia.

En los primeros momentos, el objeto de los investigadores fué encontrar la "dosis mínima útil", ya que había graves dificultades derivadas de la preparación y costo excesivo del antibiótico, las que ya han sido salvadas. Es por ello que se trató de precisar la "dosis óptima", pues si la cantidad suministrada es escasa la penicilina no actúa y se corre el riesgo de hacer los gérmenes resistentes; por otra parte, no hay ningún objeto en dar dosis excesivas, las que si bien no ocasionan trastornos, no permiten mejorar los resultados.

Un adelanto de los más importantes se hizo al demostrar que los gérmenes reconocidos como sensibles, dejan de actuar cuando *la concentración de penicilina en suero y líquidos orgánicos es de 10 a 15 unidades Oxford por 100 cm.³* Para algunos de esos gérmenes tal como ocurre para el estreptococo beta hemolítico, las concentraciones requeridas son menores y aún niveles sanguíneos de 2 unidades por 100 cm.³ de suero son activas, pero resulta conveniente que sea más elevado, ya que no siempre es posible reconocer la naturaleza del germen infeccioso y hay procesos de etiología múltiple.

Las unidades de penicilina necesarias para ser activas (curación del proceso y adecuada concentración en suero), varían: 1º *con la vía de suministro* (intramuscular, intravenosa, oral, médula ósea, rectal, etc.); 2º *la etiología del proceso*, ya que hay gérmenes sensibles y poco sensibles; 3º *la extensión*: generalizados y localizados; 4º *gravedad*: graves y medianos; 5º *evolución*: agudo, subagudo, crónico.

Se han precisado las dosis a suministrar por vía intramuscular e intravenosa en inyecciones intermitentes: *por estas vías se requieren para el adulto entre 100.000 y 150.000 unidades en las 24 horas, a razón de 15.000 a 20 000 cada 3 ó 4 horas.*

De esto, se han deducido las dosis para el niño, aunque en general se observa³, cierta falta de uniformidad de criterio.

*Anderson*², de acuerdo al peso del enfermitio, aconseja reducir la dosis a la mitad o cuarta parte del adulto.

*Herrell*³⁵, considera suficientes entre 20.000 y 40.000 unidades diarias para la mayoría de las infecciones bacterianas; en los mayorcitos se aumentarán a 60.000 y 80.000 y en casos excepcionales hasta 100.000 y 150.000. *Robertson*⁶⁰, en osteomielitis agudas da entre 54.000 y 80.000 para niños de 12 años; 40.000 para uno de 5 años y 30.000 para un niño de 18 meses.

Si se tiene en cuenta que existe una estrecha relación entre el peso del cuerpo y el volumen de plasma circulante, resulta más lógico fijar la dosis de acuerdo al peso; el primero en hacerlo fué Florey, quien estableció la cantidad de 1.000 unidades por libra de peso.

Como se ha demostrado que esta dosis es a menudo insuficiente, sobre todo en la primera infancia, creemos más conveniente la posología que figura a continuación, en la que se tiene en cuenta: la edad (enorme volumen y rápido movimiento acuoso del organismo del lactante (Ariztía); circulación activa y menor poder de concentración urinaria (Scroggie), y peso del niño.

Posología de la penicilina por edad y peso del paciente:

Hasta los 2 años: 5.000 unidades Oxford por kg. de peso en 24 horas.

De 2 a los 10 años: 3.000 a 4.000 U. O. por kg. de peso en las 24 horas.

Más de 10 años: 2.500 a 4.000 U. O. por kg. de peso en las 24 horas.

Presentación comercial de la penicilina: En nuestro país se expende en frascos con tapón perforable de 20 cm.³ de capacidad, que contiene 100.00 unidades de penicilina sódica en forma de polvo. Si se llena con agua destilada, solución fisiológica, glucosada, isotónica, etc., se obtiene una "solución madre" con 5.000 unidades por cm.³ Hay también frascos con igual capacidad y con 200.000 unidades de modo que la concentración por cm.³ es de 10.000 unidades.

A partir de esta solución pueden hacerse las diluciones a emplear para las distintas vías en la siguiente concentración:

Concentración de las soluciones de penicilina:

Intramuscular intermitente	5.000 a 10.000 U. O. por cm. ³
Intramuscular continua	100 a 1.000 U. O. por cm. ³
Intravenosa intermitente	5.000 U. O. por cm. ³
Intravenosa continua	25 a 50 U. O. por cm. ³
Intracavitaria (pleural, articular, raquídea, etc.)	500 a 2.000 U. O. por cm. ³
Aplicación local	250 a 500 U. O. por cm. ³

Vías y métodos de administración: Puede ser general o "sistemática", local y tópica; vamos a considerar en primer lugar, las denominadas rutas o vías generales o "sistemáticas" ("systemic administration" de los anglosajones), a las que se recurre para tratar los procesos generalizados y localizados en órganos o cavidades inaccesibles o difícilmente accesibles desde el exterior en forma directa y que incluye varios métodos con sus respectivas variantes:

1) Intramuscular ..	{ Intermitente Continua	{ Simple (soluciones) Con adrenalina En suspensión oleosa
2) Subcutánea		
3) Intravenosa	{ Intermitente Continua	{ Simple Con heparina Con diodrast Con ácido paraaminohipúrico
4) Oral		
5) Rectal	{ Supositorios	{ En suspensión oleosa En buffers
6) Intraósea	{ Simple Continua	
(médula ósea)		
7) Nebulización	{ Con máscara En ambiente cerrado	

Vía intramuscular

Intermitente: Es un método simple y está considerado como el mejor y más práctico clínicamente, ya que el suministro por vía oral recién comienza a difundirse.

A veces provoca dolor, especialmente la sal amoniaca⁵⁶, habiéndose demostrado que cuanto mayor es el grado de pureza menor es la sensación dolorosa. Para subsanar este inconveniente se agregan anestésicos locales³⁶. Shannon y Zielinsky⁶³, agregan 0,25 cm.³ de clorhidrato de procaína ("novocaína") al 2% a cada 4 cm.³ de la solución que contiene 20.000 unidades de penicilina. El anestésico se absorbe en la jeringa que contiene el antibiótico y la mezcla se agita para asegurarse de una distribución uniforme.

La dificultad de este método reside en el número de inyecciones que es necesario aplicar las que deben ser repetidas *por lo menos cada 4 horas*, pues se sabe que en ese intervalo desaparece la totalidad de la penicilina en los líquidos orgánicos. Esto se ha solucionado en parte, agregando acetato de desoxicorticoesterona¹⁴, histamina¹⁵, protamina²⁰, adrenalina, aceite y cera de abeja, colocando una bolsa con hielo antes y después de la inyección, etc. Chow y Mc Kee¹⁸, han preparado una penicilina coloidal (penicilina cristalizada con proteínas de plasma humano), que no ha pasado de su fase experimental.

Técnica: Se calcula la dosis diaria inyectándose la octava parte cada tres horas; se elige el muslo, la región del biceps, deltoidea y glútea; la última es la menos dolorosa. La inyección se hará bien profunda y conviene hacer un masaje previo, lo mismo que colocar colodio o tela adhesiva

en el sitio donde se ha introducido la aguja; el instrumental se esteriliza por ebullición, ya que el alcohol puede inactivar la penicilina.

*Penicilina con adrenalina*²⁷: Agregando 0,08 a 0,1 cm.³ de una solución de adrenalina a 1 ‰ a 20.000 unidades de penicilina disueltas en 1 ó 2 cm.³ de solución fisiológica se consigue mantenerla en la sangre en concentración activa una hora y media más que sin el agregado de esta sustancia vasoconstrictora.

Penicilina en suspensión oleosa: Constituye el método de elección en los procesos crónicos y en los agudos de mediana gravedad. Fué ensayada por primera vez por Romansky y colaboradores⁶¹, en el tratamiento de la blenorragia con resultados sorprendentes, ya que al parecer una sola inyección de 100.000 a 300.000 unidades fueron suficientes para curar la afección.

Tiene la ventaja de que se absorbe más lentamente y se mantiene durante más largo tiempo en concentración activa en la sangre.

Después de ensayar varias fórmulas, la mejor resultó la siguiente: 100.000, 200.000 o 300.000 unidades de penicilina cálcica se suspenden en 1 a 3 cm.³ de aceite de maní con el agregado de cera de abeja en concentraciones variables entre 0,75 y 6 ‰.

Esta preparación puede mantenerse a la temperatura ambiente por espacio de 30 a 50 días, sin que pierda su actividad.

Se prefiere la penicilina cálcica, porque es menos higroscópica y se mezcla más uniformemente con el aceite de maní que la sal sódica; con aceite de sésamo, algodón, etc., los resultados son inferiores. Kolmer⁴⁰, describe un método para obtener un buen preparado con penicilina sódica.

La inyección será repetida entre siete y doce horas, de acuerdo a la naturaleza del proceso y la dosis inyectada.

Gota a gota (mioclisis): Se disuelve la cantidad de penicilina a suministrar en el día en solución fisiológica, pudiendo variar su concentración definitiva entre 100⁵³ y 1.000³⁴ unidades por cm.³ Se regula el ritmo de suministro de modo que la cantidad total pase en las 24 horas. Con el gota a gota intramuscular se mantiene una concentración constante de penicilina en suero; puede provocar infecciones y abscesos.

Vía subcutánea

Aunque hay autores que consideran esta ruta tan eficaz como la intramuscular, se reconoce que es de difícil aplicación en la práctica, ya que provoca dolor intenso, sobre todo cuando los preparados no son puros.

Vía intravenosa

Como hemos establecido en el capítulo de Absorción, Circulación y Excreción, por esta vía se obtiene una concentración inicial muy alta, por lo que está indicada en los procesos graves y para iniciar otros tratamientos, pudiendo luego continuarse por las demás vías.

Intermitente: Presenta el serio inconveniente de la repetición de las punciones venosas, por lo que se lo considera inferior al intramuscular.

Técnica: Establecidas las unidades que se requieren en las 24 horas, se dividen por ocho, y se inyecta la octava parte cada tres horas; el mejor disolvente es la solución fisiológica.

Gota a gota (venocllisis): Se pueden usar como disolventes la solución fisiológica, o la glucosada al 5 %; la primera puede provocar la formación de edemas alterando el equilibrio de los electrolitos, y con la glucosada es más frecuente la tromboflebitis, por lo que se aconseja emplearla alternativamente.

Con este método las dosis son inferiores en la mitad, a las que se indican por vía intramuscular intermitente o continua e intravenosa intermitente.

Técnica: Se prepara la solución de tal manera que contenga 25 a 50 unidades por cm^3 y se calcula la cantidad a inyectar en las 24 horas las que se suministran en etapas de 8 horas de duración cada una. Al iniciar el tratamiento conviene inyectar en forma más bien rápida alrededor de 50 cm^3 de la solución continuando después a razón de 20 gotas por minuto.

Así, para un niño de 7 años que pese 25 kg. son suficientes 30.000 unidades diarias (aproximadamente 1.500 por kg. de peso), las que están contenidas en 6 cm^3 de la "solución madre" que tienen 5.000 unidades por cm^3 ; 2 cm^3 de la misma (10.000 unidades), se disuelven en 300 cm^3 de solución fisiológica o glucosada isotónica, las que se hacen pasar en 8 horas continuándose en la misma forma para las unidades restantes.

Gota a gota con heparina: El agregado de 3 unidades de heparina por cm^3 de la solución puede evitar la irritación de la vena y la trombosis, sin afectar el tiempo de coagulación.

*Bloqueo de la excreción de penicilina*⁵⁰: Rammelkamp y Bradley⁵⁸, inyectaron a 5 individuos 5.000 unidades de penicilina y 24 horas más tarde otras 5.000 unidades, con 30 a 40 cm^3 de un compuesto yodado (diodrast); la concentración de penicilina en suero llegó a su mayor altura y permaneció más tiempo elevado cuando se asoció el diodrast.

La excreción urinaria varió notablemente: el promedio de excreción antes de administrar el diodrast fué de 51,8 % a la hora y 57,2 % a la quinta hora; con el compuesto yodado fué de 22 % y 32 % respectivamente. A resultados semejantes llegan Beyer y colaboradores⁴ con el ácido paraaminohipúrico. En estos trabajos aparece como probable que la penicilina sea en parte excretada por los túbulos renales por el mismo mecanismo del diodrast y del ácido paraaminohipúrico y sugieren la presencia de grupos químicos comunes o de propiedades físicoquímicas análogas, ya que por el fenómeno de "competencia" o "interferencia" la excreción de uno disminuye la del otro (ver pág. 475). Si al conocerse

la fórmula de la penicilina se puede modificar su estructura, es posible que se logre obtener un agente capaz de permanecer en la sangre un tiempo prolongado.

Pensamos que el agregado de estas sustancias aun cuando se muestran inocuos, complican la técnica de la administración del antibiótico que no está compensada con las ventajas que brindan y si se justificaba su asociación cuando la penicilina era escasa, una vez salvada esa dificultad no ocurre lo propio. Si se desean concentraciones más efectivas y prolongadas, pueden utilizarse las otras vías.

Vía oral^{23, 24, 37}

Los primeros ensayos efectuados con el objeto de suministrar penicilina por boca permitieron suponer que esta sustancia es rápidamente inactivada por el ácido clorhídrico del estómago¹, no interviniendo la pepsina.

Esta suposición se vió confirmada por Rammelkamp y Helm⁵⁹, quienes al dar a ingerir a enfermos con anemia perniciosa y aclorhidria soluciones de penicilina obtuvieron concentraciones en sangre muy superiores a las de los individuos normales o con afecciones que no alteran la acidez gástrica.

Se demostró asimismo que la absorción con sondeo duodenal era más efectiva que por vía oral o rectal, ya que los gérmenes colónicos destruyen la penicilina mediante la producción de penicililasa.

Adquiridos estos conocimientos se llegó a la conclusión promisoriosa que la penicilina dada por boca, para ser activa debe ser protegida de la acidez gástrica, impidiendo al mismo tiempo que llegue al intestino grueso y facilitando su absorción en el delgado.

La asociación con bicarbonato de sodio no dió los resultados esperados, ya que la penicilina se inactiva en los medios alcalinos y por otra parte, es conocido el hecho de que si bien es cierto que la acidez gástrica en el primer momento es neutralizada, secundariamente hay hipersecreción de ácido clorhídrico que destruye el agente antibiótico. Se obtienen resultados irregulares protegiendo la penicilina con capa entérica, mezclándola con taurocolatos, leche, colesterol, clara de huevo, etc. Empero, las investigaciones prosiguieron empeñosamente y se consiguió concentraciones activas en suero y líquidos orgánicos y curaciones clínicas mediante: a) sustancias buffer que protegen la penicilina de la acidez gástrica sin destruirla; b) cápsulas de gelatina que impiden la acción del jugo gástrico y c) aceites que se desintegran y permiten su absorción en el intestino delgado.

Mediante la aplicación de estos principios se han obtenido resultados muy buenos susceptibles de mejorar, ya que no se ha determinado cuál es el vehículo más favorable.

Cápsulas: Libby⁴⁵, preparó suspensiones de penicilina sódica y

cálcica en aceite de algodón, las que fueron colocadas en cápsulas de gelatina con las que se efectúan *comprobaciones en animales y seres humanos sanos y enfermos*. Con 90.000 unidades obtuvo concentraciones activas en suero durante 4 horas.

El fundamento de este tipo de preparación está basado en el hecho de que una vez disuelta la cápsula de gelatina en el jugo gástrico, los aceites pasan intactos al intestino delgado, donde son digeridos; la penicilina se pone en libertad y es absorbida por la corriente sanguínea.

Libby admite que aún en suspensión oleosa el antibiótico es en parte inactivado por la acidez gástrica, mejorándose la absorción si se administra con estómago vacío. Las cantidades requeridas son 3 ó 4 veces superiores a las aconsejadas por vía intramuscular o intravenosa, presentando sobre éstas la ventaja de la facilidad de su manejo y la posibilidad de la utilización de productos no muy puros, lo que simplifica su preparación.

*Cápsulas asociadas con alcalinos*¹⁰: Se dan dos tabletas de hidróxido de aluminio media hora antes de la ingestión de la cápsula con penicilina.

Preparación de la cápsula: Se vuelcan 100.000 unidades de penicilina sódica en una cápsula de gelatina (Nº 1), la que se introduce en otra de tamaño mayor (Nº 0), la doble cápsula se sumerge en adherido fórmico al 1 en 20 durante 5 segundos seguida de inmersión de 5 minutos en alcohol a 95 % con el objeto de endurecerla. La pérdida de penicilina durante la manipulación fué de 5.000 unidades.

Con una dosis de 200.000 unidades dadas media hora antes de la comida se pudo hallar una concentración activa en suero 4 horas más tarde; cuando se administró 2 horas antes de las comidas se mantuvo durante 5 horas y media.

En los que dió 100.000 unidades el nivel terapéutico desapareció a las dos horas y media y en dos experiencias a la hora, probablemente debido a que se ingirió inmediatamente después de la comida.

Como conclusión se establece que la concentración de penicilina en suero después de la ingestión de 100.000 unidades se pueden comparar favorablemente con las que producen 40.000 unidades por vía parenteral; 200.000 unidades dan niveles más altos y más prolongados, sugiriendo que los resultados están en relación directa con la dosificación.

Tabletas: Se preparan de tal manera que cada tableta contiene un gramo de citrato trisódico que es una sal buffer que eleva el Ph sin llegar a la alcalinidad, y protege al antibiótico de la acción del jugo gástrico con 10.000 unidades de penicilina. Las dosis son mayores que por otras vías y se han obtenido buenos resultados con 20.000 unidades cada 3 horas.

Soluciones: György y colaboradores³³, disuelven 20.000 unidades de penicilina con 2 gramos de citrato trisódico en 200 cm.³ de agua, las que se dan cada 3 ó 4 horas. Tratan 18 adultos y 5 niños con gonorrea,

curando entre uno y tres días. Las dosis diarias aconsejadas varían entre 200.000 y 400.000 unidades.

Welch, Price y Chandler⁶⁶, emplean diversas formas y dosis de administración: una de ellas consiste en dar 100.000 unidades de penicilina sódica una sola vez en las 24 horas en 20 cm.³ de agua destilada, a las que se agregan gota a gota y bajo constante agitación 30 cm.³ de hidróxido de aluminio. Con estas dosis se logra una inmediata concentración sanguínea que se prolonga muchas horas.

Otro método consiste en dar cada 2 horas, 4 dosis que contienen 25.000 unidades de penicilina disuelta en 5 cm.³ de agua destilada, a la que se agrega con la misma técnica 7,50 cm.³ de hidróxido de aluminio y sugieren la conveniencia de suministrar 25.000 unidades cada 4 horas en un total diario de 150.000 unidades.

Se ignora el mecanismo de esta rápida absorción, pero se supone que mediante el agregado de hidróxido de aluminio se neutraliza la acidez gástrica, lo que permite que se absorba una parte de penicilina no fijada por el alcalino a través de la mucosa gástrica como lo demuestra la rápida elevación de la concentración en suero cada vez que se da una nueva dosis; la mayor proporción pasa al intestino delgado, donde se separan, con lo que la penicilina pasa a la sangre.

Krantz^{44o} usa "in vitro" aminoacetato básico de aluminio que es un nuevo antiácido. La penicilina tratada en jugo gástrico artificial "tamponado" por el antiácido a un Ph de 4,5 fué de 10 a 70 % tan activa como la no tratada. El jugo gástrico sin el buffer destruyó completamente el antibiótico.

A 12 personas se dió 100.000 unidades de penicilina mezcladas con 3 gr. de aminoacetato básico de aluminio suspendidos en 100 a 150 cm.³ de agua. Los resultados fueron buenos, pero hubo grandes variaciones individuales en la absorción y excreción.

Mc Dermot⁵¹, ensayó varios métodos: a) penicilina con aceite de maíz; b) en agua; c) en agua precedida de la ingestión de 4 gr. de trisilicato de magnesio cada hora durante 3 horas; y d) en aceite de maní y 4 % de cera de abejas; en dosis de 50.000 a 100.000 y 315.000 unidades.

Se ha podido verificar los buenos resultados que se obtienen por esta vía, en casos de gonococcia, neumonías, etc.^{17, 26, 62}.

Los resultados indican que se requieren cinco veces más penicilina por vía oral que parenteral.

Vía rectal

La administración rectal de penicilina ofrece el inconveniente teórico de que los gérmenes que habitan el intestino grueso la inhiben y destruyen mediante la producción del fermento penicililasa.

La ventaja clínica que ofrece la facilidad de su suministro por esta vía, indujo a Loewe y colaboradores⁴⁰, a estudiar esta cuestión, para lo cual incorporaron a supositorios de manteca de cacao cantidades varia-

bles de penicilina (300.000 a 1.000.000 de unidades), las que fueron colocadas a 14 individuos a los que se les instruyó para que retuviesen el supositorio; consiguieron concentraciones terapéuticas en suero en casi todos ellos, en 2 casos hasta 24 horas después. Es de suponer que mejorando la técnica del suministro incluyendo la preparación previa del enfermo, la incorporación de alguna sustancia que retarde la absorción y el uso de otras sales de penicilina, los resultados sean mejorados.

Vía intraósea

En los casos de quemaduras muy extendidas, edema generalizado, colapso circulatorio, en adultos y niños con venas poco desarrolladas, etc., puede recurrirse a la médula ósea como vía de infusión de la penicilina⁶⁵; el sitio de elección es el esternón en la región del manubrio o en el cuerpo del hueso a igual distancia del ángulo de Louis y del apéndice xifoide. En los niños de edad escolar y muy especialmente antes de los 3 años como la médula probablemente no se halla lo suficientemente desarrollada como para permitir la utilización de esos sitios, se elige la parte superior de la tibia y la inferior del fémur en la metáfisis.

La vía de la médula ósea puede emplearse en dos formas: para obtener una alta concentración inicial continuándose por algunas de las otras rutas, lo que se logra con una sola inyección, ya que las molestias y dificultades que ocasiona la hacen impracticable para punciones repetidas, o bien en forma continua (hemomeduloclisis).

En el primer caso se inyecta por jeringa 4 a 6 cm.³ de la solución fisiológica de penicilina que contiene 5.000 unidades por cm.³ (en total 20.000 a 30.000), que se pasan rápidamente; se continúa por vía intramuscular, oral, etc.

Infusión continua: La dosis total se disuelve en 300 a 1.000 cm.³ de solución fisiológica, que se hace pasar en 24 horas, pudiendo variarse la velocidad entre 0,5 y 10 cm.³ por minuto.

Esta vía ofrece algunos inconvenientes: la dificultad de su técnica que requiere cierta experiencia y la posibilidad de la embolia grasosa remota en la infancia, ya que la médula de los niños contiene poca grasa; la permanencia de la aguja puede fovear la localización de un proceso supurado en las bacteriemias, etc.

Nebulización

Bryson y colaboradores⁸, en 1944, han comunicado las posibilidades de preparar penicilina en forma de aerosoles⁴¹, los que pueden emplearse en la clínica en el tratamiento de procesos broncopulmonares, septicemia, etc., ya que se absorben por la sangre y sugieren que mediante el empleo de aparatos nebulizadores es posible mantener concentraciones de penicilina en suero más uniformes que por vía intramuscular o intravenosa.

De 2500 a 5000 unidades de penicilina en 1 cm.³ de solución fisiológica pueden ser inhaladas en 10 minutos; repitiendo esta operación tres veces por hora, con exclusión del tiempo necesario para dormir y alimentarse han podido hacer pasar hasta 75.000 y 80.000 unidades por día.

Mutch⁵⁴, mediante la inhalación de una solución que contiene un 7 % e penicilina (400 unidades por mg.) durante 30 minutos cada 3 horas, comprueban una absorción diaria de más de 100.000 unidades.

Castex y Capdehourat¹², entre nosotros utilizan este sistema en las supuraciones pulmonares; en el capítulo de absorción, circulación y excreción nos hemos referido a la técnica de Knott y Clark.

INYECCIONES INTRACAVITARIAS

La penicilina administrada por cualquiera de las vías generales llega con cierta dificultad a las cavidades orgánicas, por lo que alcanza en las mismas una concentración relativamente baja.

En condiciones normales no pasa al líquido céfalorraquídeo, lo que no ocurriría cuando están inflamadas las meninges, ya que Rosemberg y Silvester (pág. 474), han demostrado que entre una y dos horas después de la inyección intramuscular o intravenosa de 20.000 a 40.000 unidades, se encuentran en el líquido contenido en el espacio subaracnoideo cantidades suficientes para el tratamiento de las meningitis, aunque hay grandes variaciones individuales.

En relación a su nivel en suero, el peritoneo es la única cavidad en la que la penicilina alcanza una concentración mayor; en las articulaciones el 50 %, y en las restantes cavidades (pleural, pericardiaca, etc.) aunque no se han hecho estudios seriados y sistematizados se admite que la concentración es baja.

Se trató de obviar este inconveniente mediante la inyección directa, con excelentes resultados, ya que la penicilina no es irritante y se reabsorbe poco y lentamente.

Kolmer⁴¹, sintetiza en un cuadro sinóptico la aplicación por estas vías:

Inyecciones cavitarias	}	Intraespinal.
		Intracisternal.
		Intraventricular.
		Intrapleural.
		Intraarticular.
		Intraperitoneal.
		Intraocular.

La concentración de las soluciones varía entre 500 y 2000 unidades por cm.³.

Intraespinal: Se extraen 5 a 10 cm.³ de líquido céfalorraquídeo y se inyectan 10.000 unidades de penicilina disueltas en 5 ó 10 cm.³ de solución fisiológica. Con una sola inyección diaria es suficiente, pudiendo repetirse a las 12 horas el primer día.

La penicilina se mantiene en concentraciones altas durante 24 horas, pasa a la sangre en pequeña cantidad, y se elimina en parte por la orina.

Las inyecciones intrarraquídeas se continúan hasta obtener una mejoría clínica evidente y guiándonos por el líquido céfalorraquídeo, que debe ser negativo en uno, dos a tres cultivos sucesivos.

Conviene asociarla con las inyecciones intramusculares o intravenosas ya que en la meningitis hay una fase bacteriémica y así se evitan las complicaciones como metástasis, artritis, etc.

Intracisternal: Se emplea esta vía en los casos de bloqueo y meningitis basilares en las mismas dosis que para la intrarraquídea.

Intramuscular: Se pueden hacer inyecciones directamente en las cavidades ventriculares en soluciones más concentradas: 15.000 unidades en 2 ó 5 cm.³.

Intrapleural: Se inyectan 20.000 ó 30.000 unidades en 20 a 30 cm.³ de solución fisiológica previa toracentesis, diariamente durante 5 a 10 días.

Intraarticular: Previa aspiración se introduce en la cavidad articular 5000 unidades disueltas de 5 cm.³ de solución fisiológica; es suficiente una inyección diaria durante 3 ó 4 días.

Intraperitoneal: Inyecciones diarias de 5.000 a 10.000 unidades en 5 ó 10 cm.³ de vehículo.

Intraocular: De la cámara anterior del ojo se puede extraer hasta 0,4 cm.³ de líquido, el que se reemplaza por una inyección de solución de penicilina en suero fisiológico que contiene 500 a 1000 unidades por cm.³.

INYECCION INTRAARTERIAL ³²

Tiene la ventaja sobre los otros métodos de que se puede obtener una concentración elevada en los tejidos irrigados por la arteria que se utilice para la inyección; el aumento de permeabilidad de los capilares permite la filtración del antibiótico hacia las zonas infectadas.

En los miembros inferiores se elige la arteria femoral, la que se fija entre el índice y el dedo mayor, y se inyectan 10 cm.³ de solución fisiológica que contiene 50.000 unidades de penicilina, diariamente.

Esta vía está indicada en las heridas infectadas de los miembros y aunque se ha señalado algunas contraindicaciones, tales como hipertensión diabetes, nefritis, arterioesclerosis, etc., Glasser y colaboradores no las consideran como tales.

Se relatan 24 casos con infecciones de miembros tratados todas con

excelente resultado; la concentración de penicilina fué grande y se pudieron evitar varias amputaciones, por lo cual se considera este método económico y de efectos rápidos y seguros.

DURACION DEL TRATAMIENTO

Varía para los casos agudos, subagudos y crónicos; para los primeros servirá de guía la evolución del proceso y se insistirá en el tratamiento hasta 48 horas después que la temperatura se haya normalizado o bien que los signos de infección hayan desaparecido durante un lapso igual.

Florey²⁹, considera el recuerdo de glóbulos blancos como el dato de más valor para seguir el progreso de tratamiento, ya que la gráfica de temperatura no refleja muchas veces la mejoría en sus primeras fases.

Si el número de glóbulos blancos es bajo al iniciarse la medicación, debido a la toxemia o a la ingestión previa de sulfamidas, comienza a elevarse en las primeras 24 horas; si es alto, a medida que la infección es dominada, desciende paulatinamente manteniéndose dentro de las cifras normales.

Aunque muchas infecciones responden ya a las 24 ó 48 horas de iniciada la terapéutica, conviene insistir aunque los buenos resultados no sean evidentes, durante varios días —no más de una semana—. Pasado este lapso hay que admitir como más probable que la infección es provocada por algún germen resistente a la penicilina, que actúa solo o asociado a otros, para los que el antibiótico es ineficaz; si se trata de un proceso subagudo o crónico se seguirá un criterio distinto, ya que en la prolongación del tratamiento suele encontrarse la clave del buen éxito.

Métodos de elección: Según Fleming²⁸, hasta ahora no se sabe que resulta mejor, "si mantener una concentración de penicilina baja pero constante, o si lograr un alto nivel después de la primera inyección seguido de un período con nivel muy bajo antes de la siguiente", ya que desde el punto de vista clínico ambos sistemas se han mostrado igualmente eficaces.

Considerando que son varios los factores que influyen en la efectividad de la penicilina —etiología, extensión, gravedad y evolución del proceso— resulta lógico admitir que el método de elección será distinto para cada caso, de acuerdo a la variación de los factores, ya que si la infección es grave aguda y generalizada se tratará de obtener una concentración inicial elevada, la que se mantendrá el mayor tiempo posible evitando que descienda por debajo del nivel sanguíneo considerada como activo.

En las infecciones crónicas por estafilococos (osteomielitis, etc.), Bigger⁵, basado en su concepto sobre la presencia de gérmenes resistentes temporarios "persisters", aconseja efectuar tratamiento prolongados, con intervalos en los que no se suministra penicilina.

Primer tratamiento	4 días
Primer descanso	1 „
Segundo tratamiento	2 „
Segundo descanso	1 „
Tercer tratamiento	2 „
Tercer descanso	2 „
Cuarto tratamiento	2 „
Cuarto descanso	3 „
Quinto tratamiento	5 „

En la parte clínica haremos un plan de tratamiento para cada proceso.

PENICILINA EN APLICACIONES TOPICAS

El empleo de penicilina en esta forma permite obtener una enorme concentración en el sitio donde se la aplique, asegura un contacto permanente en la zona infectada, es un método cómodo para el paciente y puede hacerse una cierta economía de la misma.

En las infecciones extendidas en las que existe el peligro de septicemia es necesario asociarla con el suministro enteral o parenteral.

La sal cálcica goza de mayor preferencia por su menor grado higroscópico, pero ocasiona más dolor e irritación.

Puede usarse en forma de: a) solución; b) cremas y ungüentos; c) polvos y rapé; d) pastillas y cremas en las enfermedades de la boca.

Soluciones: No tiene efectos perjudiciales y su eficacia profiláctica y terapéutica es evidente; la penicilina se disuelve en solución fisiológica esterilizada; si en la infección intervienen gérmenes sensibles es suficiente una concentración de 250 a 1.000 unidades por cm.^3 y se aconseja que no sea mayor de 2.500 unidades por cm.^3 ⁵².

En heridas profundas de tejidos blandos Garrod ³¹, practica la escisión conservadora con cierre mediante suturas cutáneas profundas y de vez en cuando suturas musculares. A través de las aberturas de la herida inserta uno a cinco tubos finos de goma que llegan a la profundidad y sobresalen a través de las vendas por el extremo libre, inyecta 3 cm.^3 de una solución de penicilina con 250 unidades por cm.^3 por medio de una jeringa, las que se repiten cada 12 horas durante 4 ó 5 días. Las irrigaciones son útiles en el tratamiento de los abscesos cerebrales, mastoiditis ⁵⁷, etc.

Cashell ¹¹ y Keyes ³⁹, la recomiendan en las afecciones de la conjuntiva ocular en solución fisiológica o agua destilada, cada hora en las agudas y cada 2 ó 3 horas en subagudas.

La glicerina puede usarse como disolvente en gotas para los oídos, pero se produce una pérdida de potencia mayor que en los vehículos acuosos.

Crema y ungüentos: Se preparan con excipientes que no contengan compuestos fenólicos ni metales pesados capaces de inactivar la penicilina; son mejores los anhidros y los que tienen un Ph de 6,3 a 6,8 (el Ph se determina haciendo una dilución al décimo del vehículo, con un papel indicador). Si en la esterilización o preparación del excipiente interviene el calor, hay que dejarlo enfriar por lo menos a 37° antes de incorporar el antibiótico, lo que se hace en forma de solución estéril con la menor cantidad posible de agua —son suficientes 2 a 3 cm.³— mezclando y enfriando rápidamente. Los potes de vidrio son superiores a las latas, las que deben ser recubiertas interiormente con cera para evitar la acción destructora de los metales.

Es preferible preparar pequeñas cantidades por vez, ya que su potencia se mantiene intacta durante 48 horas; si el ungüento conteniendo 250 unidades se coloca en la heladera, a los 10 días la potencia es de sólo 160 unidades, la que baja a 140 a los 15 días. Con grandes cantidades se corre el riesgo de la contaminación que trae aparejada la extracción repetida.

Ungüento para uso general: El mejor vehículo es la vaselina blanca por ser anhidra; la incorporación de las unidades requeridas por ejemplo, 20.000 unidades en 50 g. de vaselina blanca puede hacerse directamente o prepararse previamente una pasta en vaselina líquida. Con lanolina y vaselina la preparación se simplifica, pero si se usa agua hay pérdida de potencia.

Varias fórmulas de ungüentos o cremas gozan de aceptación⁵²:

Cera Lanette SX	12 partes
Aceite de maní	25 „
Agua destilada c.s.	100 „

Cera Lanette SX	} a partes iguales
Petrolato blando	
Agua destilada	

Cera Lanette SX	100 partes
Aceite de ricino	25 „
Agua destilada c.s.	100 „

A estos vehículos se agrega la penicilina a razón de 200 unidades por gramo.

Indicaciones y usos: Puede extenderse en capa gruesa sobre las superficies infectadas o quemadas, o en gasas, renovándose 4 veces a intervalos de 48 horas. Clark y colaboradores¹³ no observan efecto tóxico; las curas son indolentes y la cicatrización es rápida; los estreptococos en 54 casos desaparecieron a los 5 días y los estafilococos algo más lenta-

mente. Bondenham ⁷, prefiere aplicarla cada 24 horas de modo que cada cm.² de superficie tenga una concentración de 4 unidades.

Ungüento oftálmico: El recomendado por Keyes está formado así:

Vaselina o lanolina hidratada	25 partes
Cold cream	75 „
Penicilina sódica c.s. 250 a 500 unidades	por gramo

Después de 25 días a la temperatura ambiente, la actividad de este unguento disminuye, aunque una muestra se mostró potente después de 45 días; en la heladera es activa más de 6 meses.

Polvos: Se usá para espolvorear las heridas y quemaduras y para insuflaciones en las cavidades; se prefiere la sal cálcica aunque el dolor y la irritación que produce son mayores. Ha dado buen resultado un preparado que contiene de 2.000 a 5.000 unidades de penicilina por gramo de sulfanilamida o sulfatiazol con un 5 % de óxido de magnesio.

Cutler y Sandusky ¹⁶, hacen una mezcla de 10.000 unidades de penicilina sódica en 0,2 gr. de plasma deshidratado, la que entra inmediatamente en solución al ponerse en contacto con la superficie de la herida; el plasma en estas condiciones no inactiva la penicilina.

Delafield y colaboradores ¹⁹, estudian el efecto del sulfatiazol, la proflavina y penicilina en forma de rape sobre la flora microbiana nasofaríngea.

El rapé de penicilina contiene 94 parte de licopodio, 4 partes de mentol, y una parte de penicilina; se consiguió reducir el número de gérmenes, pero fué ineficaz en el tratamiento del resfrío común: sugieren que puede ser útil la mezcla de penicilina y sulfatiazol.

Pastillas ^{48, 49}: Se preparan con penicilina sódica o cálcica a razón de 500 a 1000 unidades por pastilla en un excipiente de gelatina en polvo, parahidroxibenzoato de metilo, jarabe simple y agua destilada; pueden contener sustancias masticables y asociadas con sulfamidas.

Están indicadas en la angina fusoespíral, estomatitis, etc., y en la profilaxis de las infecciones de los traumatismos de boca, extracciones dentarias, etc. Se dejan disolver en la boca o bien se mastican, varias veces por día entre las comidas.

Conos dentales: Están compuestos de penicilina y sulfatiazol o sulfanilamida, los que se insertan después de la extracción dentaria.

B) Valor profiláctico

Para que sea efectiva es indispensable mantener en el suero y en las zonas que se desea proteger de la infección, una concentración adecuada del antibiótico, por lo menos durante seis días.

La penicilinaprofilaxis se hará mediante la asociación de su empleo

por vía general en dosis iguales a las terapéuticas y local en forma de soluciones, ungüentos, etc.

Según Kolmer⁴³, puede ser útil en la prevención de los siguientes procesos:

1º Infecciones de guerra y heridas traumáticas y postoperatorias; se recomienda la limpieza quirúrgica del foco. El estado de shock no contraindica su uso.

2º Infecciones de fracturas compuestas.

3º Septicemias en caso de osteomielitis agudas y crónicas que requieren intervención quirúrgica.

4º Empiema que puede seguir a la lobulectomía o neumectomía; hay que hacer penicilina durante una semana antes y dos después de la operación.

5º Endometritis puerperal que sigue a los abortos y partos difíciles.

6º Gangrena gaseosa, amputaciones en los enfermos con diabetes sacarina, ya que la antitoxina tiene un valor profiláctico relativo.

7º Peritonitis debida a infecciones por estrepto, estafilo, neumococo o clostridium consecuencia de la ruptura o gangrena apendicular o heridas abiertas del intestino.

8º Infecciones por estafilo o estreptococo que siguen a los traumatismos de los dedos.

9º Trombosis de seno lateral y meningitis debida a la propagación de gérmenes a partir de las mastoiditis o sinusitis en especial después de la intervención quirúrgica.

10º Infecciones por injurias oculares, sobre todo en las heridas penetrantes.

*Penicilina y protección de alimentos*²⁵: En la pasteurización de la leche mueren las formas vegetativas de los microbios, mientras que sobreviven los esporos resistentes al calor, los que suelen constituirse en focos de toxinas. Como en los productos alimentarios no pueden emplearse antisépticos químicos, Curran y Evans probaron la eficacia de la penicilina para los esporos lavados suspendidos en agua destilada o leche. Al cabo de 5 horas 256 esporos de bacillus subtilis contenidos en 1 cm.³ se redujeron a 1,6 esporos y a 0,04 a las 27 horas con 5 unidades del antibiótico.

Como a estos resultados alentadores se agrega la falta de toxicidad de la penicilina, Curran sugiere la posibilidad de su empleo en terrenos no médicos, entre ellos la preservación de los alimentos.

C) Indicaciones, contraindicaciones y fracasos

La penicilina está especialmente indicada en las infecciones provocadas por microbios muy sensibles a la misma; hay un grupo de procesos en que se ha mostrado eficaz, aunque su verdadera posición no está definitivamente establecida pudiendo emplearse también en infecciones

mixtas. Keefer, Herwich, van Winkle y Putnam, sintetizan las indicaciones en esta forma ³⁸:

GRUPO I DE INDICACIONES

1º Todas las infecciones estafilocócicas con o sin bacteriemia: osteomielitis agudas y crónica. Antrax, abscesos de los tejidos blandos. Meningitis. Trombosis del seno cavernoso lateral, absceso perinefrítico. Heridas infectadas, quemaduras. Endocarditis.

2º Todos los casos de infecciones por clostridia: gangrena gaseosa. Edema maligno.

3º Todas las infecciones estreptocócicas hemolíticas con bacteriemia y todas las infecciones locales serias: celulitis, mastoiditis con complicaciones intracraneales: meningitis, trombosis del seno, etc., neumonía y empiema, sepsis puerperal, infecciones localizadas en otros tejidos.

5º Todas las infecciones neumocócicas: meninges, pleura, endocardio. Todos los casos de neumonía neumocócica sulfamidorresistente.

6º Todos los casos de carbunco.

7º Todos los casos de supuración pulmonar en los que se contempla el tratamiento quirúrgico.

8º Todas las infecciones meningocócicas que no responden a las sulfamidas.

9º Todos los casos de endocarditis bacteriana por organismos susceptibles.

10º Erisipeloide.

11º Angina de Vincent.

12º Empleo profiláctico de posibles infecciones secundarias después de tonsilectomía y extracción dentaria, en casos con historia de fiebre reumática y en cardiopatías reumáticas, en cardiopatías congénitas, y en otros procesos en que puede producirse una infección secundaria.

GRUPO II

La penicilina es un agente eficaz en las siguientes infecciones, pero su posición no ha sido definitivamente definida y exige ulterior experiencia.

1º Sífilis.

2º Actinomicosis.

3º Difteria junto con la antitoxina.

GRUPO III

La penicilina es discutible en las infecciones mixtas en que el agente predominante es de la flora Gram negativa.

1º Apéndice perforado con peritonitis.

2º Absceso hepático.

- 3° Infecciones urinarias por *E. coli*.
- 4° Fiebre de la mordedura de las ratas.

Contraindicaciones: Está formalmente contraindicada en las infecciones que reconocen como agente etiológico gérmenes resistentes, los que están incluidos en el grupo IV de Keefer y colaboradores.

GRUPO IV

- 1° Todas las infecciones bacilares Gram negativos: tifoidea, paratifoidea. Disentería. *Escherichia coli*. *Hemophilus influenza*. *Bacilo proteus*. *B. piociánico*. *B. melitensis*. *Pasteurella melitensis*. *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 ulcerosa.
- 12° Coccidioidomicosis.
- 13° Paludismo.
- 14° Poliomiелitis.
- 15° Blastomicosis.
- 16° Iritis y uveítis no específica.
- 17° Moniliasis.
- 18° Infecciones por virus.
- 19° Cáncer.

Contraindicaciones relativas, son: 1° Su asociación con sueros, plasma, o sangre total. La aparición de fenómenos de intolerancia.

Introducida la penicilina en la corriente sanguínea una parte desaparece en forma por el momento inexplicable, por lo que se supone que puede existir en la sangre alguna sustancia que la inhibe o la transforma; esta suposición se encuentra reforzada por las investigaciones de Bigger (pág. 453), quien demuestra "in vitro" que el suero y la sangre total inhiben al antibiótico, inhibición que sería mayor cuanto más prolongado es el contacto. El plasma desecado carece de este poder inactivante.

Fundándose en estos hechos, se admite que no es conveniente el empleo concomitante de sueros, plasma o sangre total, lo que a nuestro juicio es erróneo, ya que si la penicilina es bacteriostática —aunque posee también propiedades bactericidas— los gérmenes debilitados en su capacidad vital deben ser eliminados por las defensas orgánicas que están disminuídas en las infecciones graves y nada resulta más útil que reponer

esas defensas mediante la introducción de plasma, suero o sangre, aunque inactiven algunas unidades de penicilina; con aumentar la dosis se soluciona con facilidad ese inconveniente despreciable.

En los casos de tétano, gangrena gaseosa y muy especialmente en la difteria, es indispensable el suministro de sueros específicos, ya que el antibiótico carece de propiedades antitóxicas.

Como los eritrocitos aumentan durante el tratamiento de los enfermos graves a razón de 250.000 a 500.000 por mm.³ y por semana, admite Florey²⁹, que la transfusión de sangre no estaría muy indicada, ya que puede añadir un nuevo trabajo al miocardio, insuficiente en estos pacientes.

2º Como la penicilina no ejerce efectos tóxicos, no hay ninguna contraindicación en este sentido; cuando se presentan fenómenos de intolerancia puede continuarse la medicación, previa suspensión de tratamiento durante algunas horas o no; conviene cambiar el producto ya que esos fenómenos pueden deberse a impurezas imputables a la elaboración.

Fracasos: Se deben en primer lugar a indicaciones inadecuadas en procesos que por su etiología no responden a esta terapéutica, aunque también puede ser ineficaz en infecciones que mejoran o curan con el antibiótico en las que por circunstancias especiales no ocurre tal cosa; Bloomfield y colaboradores⁶, han estudiado este último problema y agrupan los fracasos en esta forma:

1º Debido a que el tratamiento es muy breve o las dosis diarias son insuficientes.

2º A la falta de avenamiento quirúrgico.

3º A la extensión de la infección aunque los gérmenes sean sensibles y las dosis adecuadas.

La penicilina se muestra incapaz de prevenir la aparición o el progreso de la nefritis en las infecciones estreptocócicas y lo mismo ocurre con las secuelas neuropsiquiátricas de la meningitis neumocócica.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. C. and Jennings, M. A.—Further observations on penicillin "Lancet", 1941; 2, 177.
2. Anderson, D. G.—"New England Jour. of Med.", 5 y 12 de abril de 1945. Resumen de Bizzozero, R. C., "Día Méd.", 1945; 34, 885.
3. Ariztla A.—Aplicaciones clínicas de la penicilina. "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 2, 705.
4. Beyer, K., Flippin, H., Verney, W. E. and Woodward, R. B. S.—The effect of paraaminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in man. "J. A. M. A.", 1944; 126, 1007.
5. Bigger, J. W.—Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. "Lancet", 1944; 2, 497.
6. Bloomfield, A. L., Kirby, W. M. M. and Armstrong, Ch.—A study of penicillin failures. "J. A. M. A.", 1944; 126, 685.
7. Bondenham, D. C.—Infected burns and surface wounds: the value of penicillin. "Lancet", 1943; 2, 725.
8. Bryson, V., Sanson, E. and Jaskin, S.—Aerosolization of penicillin solutions. "Science", 1944; 100, 3.

9. *Bunn, P. A., Mc. Dermot, W., Headley, S. J. and Carter, A.*—Treatment of pneumonia with oral penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 129, 320.
10. *Burke, F. G., Ross, S. and Straus, C.*—Oral administration of penicillin. "J. A. M. A.", 1945, 128, 83.
11. *Cashell, G. T.*—Treatment of ocular infections with penicillin. "Brit. Med. Jour.", 1944; 1, 120.
12. *Castex, M. R. y Capdehourat, E.*—Penicilina por nebulización e inyección traqueal en las supuraciones de pulmón. "Día Méd.", 1941; 31, 773.
13. *Clark, A. M., Colebrook, L., Gibson, T., Thompson, M. L. and Foster, A.*—Penicillin and propamidin in burns: elimination of hemolytic streptococci and staphylococci. "Lancet", 1943, 1, 605.
14. *Code, C. F., Gregory, R. H. Lewis, R. E. and Kottke, F. J.*—Prolonged action of desoxycorticosterone. "Am. Jour. Phys.", 1941; 133, 240.
15. *Code, C. F. and Varco, R. L.*—"Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1940; 44, 475, citado en 14 (loc. cit.), pág. 240.
16. *Cutler, E. C. and Sandusky, W. R.*—"Surgery", 1944; 16, 937, citado en "Mem. Méd. Squib", loc. cit. (52), pág. 20.
17. *Cutting, W. C., Halpern, R. M., Sultan, E. H., Armstrong, Ch. and Collins, Ch. L.*—Penicillin by mouth for gonorrhoea. "J. A. M. A.", 1945; 129, 425.
18. *Chow, B. F. and Mc. Kee, M. C.*—Interaction between crystalline penicillin and human plasma proteins. "Science", 1945; 101, 67.
19. *Delafield, M. E., Straker, E. and Topley, W. C.*—Antiseptic snuff. "Brit. Med. Jour.", 1941; 1, 145.
20. Editorial.—Prolonging the action of penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 435.
21. Editorial.—Colloidal penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 127, 594.
22. Editorial.—Penicillin excretory blockade. "J. A. M. A.", 1944; 126, 369.
23. Editorial.—Penicillin by mouth. "J. A. M. A.", 1945; 127, 991.
24. Editorial.—Oral penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 127, 1129.
25. Editorials and Comments Penicillin as food preservative. "J. A. M. A.", 1945; 128, 596.
26. *Finland, M., Meads, M. and Ory, E.*—Oral penicillin. "J. A. M. A.", 1945, 129, 315.
27. *Fisk, R. T., Foord, A. G. and Alles, G.*—"Science", 1945; 101, 124, citado en Kolmer, loc. cit. (40), pág. 282.
28. *Fleming, A., Joung, M., Suchet, K. J. y Rowe, A. J. E.*—Concentración de penicilina en el suero sanguíneo después de la administración de diversas dosis por diferentes vías. "Día Méd.", 1945; 3, 841.
29. *Florey, M. E.*—Usos clínicos de la penicilina. "Bol. Méd. Británico", 1944; 2, 12.
30. *Florey, M. E. and Florey H. W.*—General and local administration of penicillin. "Lancet", 1943; 1, 387.
31. *Garrod, L. P.*—The treatment of ward wounds with penicillin. "Brit. Med. Jour.", 1943; 2, 755.
32. *Glasser, S. T., Hurlin, J. and Pollok, B.*—Intra-arterial injection of penicillin for infections of the extremities. Preliminary report. "J. A. M. A.", 1945; 128, 796.
33. *György, P., Vandergrift, H. N., Elias, W., Colis, L. G., Berry, F. M. and Pilcher, J. D.*—Administration of penicillin by mouth. "J. A. M. A.", 1945; 127, 639.
34. *Harris, F. I.*—Continuous intramuscular infusion of penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 232.
35. *Herrell, W. E. and Kennedy, R. L. S.*—Penicillin: its use in pediatrics. "Jour. of Ped.", 1944; 25, 505.
36. *Herwick, R. P., Welch, H., Putnam, L. and Gamboa, A. M.*—Correlation of the purity of penicillin sodium with intramuscular irritation in man. "J. A. M. A.", 1945; 127, 74.
37. *Keefer, C. S.*—Status on oral penicillin. "J. of Am. Pharm. Ass. Pract. Pharm.", 1945; 8, 210.
38. *Keefer, Ch. S., Herwick, R. P., Van Winkle, W. Jr. and Putman, L. E.*—New dosage forms of penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 128, 1161.
39. *Keyes, J. L. L.*—Penicillin in ophthalmology. "J. A. M. A.", 1944; 126, 610.
40. *Kolmer, J. A.*—Penicillin Therapy Edit. Appleton Century Co., 1945, pág. 138.
41. *Kolmer, J. A.*—Loc. cit. (40), pág. 119.
42. *Kolmer, J. A.*—Loc. cit. (40), pág. 119.
43. *Kolmer, J. A.*—Loc. cit. (40), pág. 160.
44. *Krantz, J. C. Jr., Evans, W. E. and Mc. Alpine, J. C.*—Oral penicillin with basic aluminium aminoacetate. "Science", 1945; 101, 618.

45. *Libby, R.*—Oral administration of penicillin oil. "Science", 1145; 1, 178.
46. *Loewe, L., Altire, J., Werker, E. and Rosemblat, P. L.*—Administration of penicillin by rectal suppository, "J. A. M. A.", 1945; 128, 18.
47. *Lundy, J. S. and Osterberg, A. E.*—The use of an antibacterial agent mixed with local anesthetic. "Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.", 1945; 20, 40.
48. *Mc. Gregor, A. D. and Long, D. A.*—The use of penicillin pastilles in oral infections. "Brit. Med. Jour.", 1944; 2, 686.
49. *Martin, L. L.*—Cit. en Mem. Med. Squib., loc. cit. (52), pág. 18.
50. *Martin, P.*—Heparin in intravenous infusion including penicillin therapy. "Brit. Med. Jour.", 1944; 2, 308.
51. *Mc. Dermott, W. Bunn, P. A., Benoit, M., Dubois, R. and Haynes W.*—Oral penicillin. "Science", 1945; 101, 228.
52. Memoria Médica Squib, N° 14, pág. 18.
53. *Morgan, H. V., Chistie, R. V. and Roushburgh, I. A.*—Experiences in the systemic administration of penicillin. "Brit. Med. Jour.", 1944; 1, 515.
54. *Mutch, N.*—Inhalation of chemoterapeutic substances. "Lancet", 1944; 2, 775.
55. *Nevin, H. L.*—"Modern Dentistry", 1945; 12, 5, cit. en Mem. Med. Squib, loc. cit. (52), pág. 20.
56. *Putnam, L. E., Welch, H. and Olansky, S.*—Treatment of gonorrhoea and studies of intramuscular irritation with seven salts of penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 124, 204.
57. *Putney, F. S.*—Uses of penicillin in diseases of the nose and throat. "J. A. M. A.", 1944; 126, 621.
58. *Rammelkamp, C. H. and Bradley, S. E.*—Excretion of penicillin in man. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943; 5, 30.
59. *Rammelkamp, C. H. and Helm, J. C. Jr.*—Studies on the absorption of penicillin from the stomach. "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1943; 54, 324.
60. *Robertson*, citado por Ariztia, loc. cit. (3), pág. 705.
61. *Romansky, M. J., Murphy, R. J. and Rittmann, G. E.*—Single injection treatment gonorrhoea whit penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 128, 404.
62. *Ross, S. and Mc. Lendon, P. A.*—Penicillin by mouth. "J. A. M. A.", 1945; 129, 327.
63. *Shannon, W. F. and Zielinsky, E. L.*—The use of procaine hydrochloride with the intramuscular administration of penicillin sodium. "Mil. Surgeon", 1944; 95, 101.
64. *Swanson, C. A. and Baker, D. C. Jr.*—The use of penicillin in diseases of the ear. "J. A. M. A.", 1944; 126, 616.
65. *Tocantins, L. M. and O'Neill, J. F.*—Infusion of blood and other fluids into the circulations via the bone marrow. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1940; 45, 782.
66. *Welch, H., Price, C. W. and Chandler, V. L.*—Prolonged blood concentrations after oral administration modified penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 128, 845.

PENICILINA EN PEDIATRIA

Trabajos de conjunto

En 1943 Florey y Florey³ describen su experiencia sobre el tratamiento con penicilina de 187 enfermos de los cuales 15 eran graves; entre estos últimos se incluyen 4 niños. La síntesis de sus historias es la siguiente:

Caso N° 3: Niño de 2 meses de edad con osteomielitis a estafilococo áureo, tratado con inyecciones intramusculares cada 4 horas y también intravenosas combinadas con tratamiento local durante 20 días. Se le inyectaron 100.000 unidades y curó; las transfusiones sanguíneas y la sulfapiridina dada con anterioridad habían fracasado.

Caso N° 5: Niño de 6 años y medio con osteomielitis e infección de vías urinarias a estafilococo áureo; inyecciones intramusculares cada 6 horas durante 21 días con un total de 755.000 unidades; curación satisfactoria. Con anterioridad sulfapiridina sin éxito.

Caso N° 6: Niño de 6 años con osteomielitis a estafilococo áureo; inyecciones intramusculares cada 3-6 horas durante 15 días con un total de 1.100.000 unidades. Curación. Anteriormente fracasaron la sulfapiridina y el sulfatiazol.

Caso N° 14: Niño de 8 años, con osteomielitis y píoemia a estafilococo áureo; inyecciones intramusculares cada 3 horas durante 22 días con un total de 1.987.500 unidades. Curación. Anteriormente sulfapiridina sin éxito.

En las sesiones del 31 de agosto y 7 de septiembre de 1944 de la Sociedad Chilena de Pediatría, se trató el tema: Penicilina y su aplicación en el niño ¹.

Ariztía ², relató 11 casos: 3 empiemas, de los cuales uno se presentó en un lactante de 8 meses provocado por estafilococos; se lo trató por vía general y local. En los otros dos, el tratamiento de base se hizo mediante cuatro y cinco inyecciones intrapleurales de penicilina, obteniéndose la cesación del estado infeccioso y esterilización del empiema. En uno de ellos de origen neumocócico, se alcanzó a colocar seis inyecciones intramusculares; se consiguió detener la infección general y una peritonitis que evolucionaba concomitantemente. El empiema pleural aún estéril persistió y fué necesario evacuarlo por punciones repetidas. En estos tres casos pudo obtenerse la curación sin intervención quirúrgica en poco más de una semana; resultado muy halagador, ya que se trata de una complicación grave y de evolución prolongada.

En tres casos de piodermitis estafilocócica se obtuvo una mejoría rápida, en 2 de ellos con tratamiento por vía intramuscular, debiéndose interrumpir el tratamiento prematuramente, por escasez de la droga; como el área infectada era muy extensa no se hizo tratamiento local.

En 3 casos de sepsis en niños prematuros se notó una mejoría inmediata con el tratamiento; uno de ellos a pesar de la mejoría general que experimentó falleció un mes después al aparecer una dermatitis penfigoidea con las características de la enfermedad de Ritter; empero, se considera que el tratamiento fué incompleto.

Fallecieron 2 casos de meningitis neumocócica tratados por vía intramuscular, intratecal e intraventricular; en uno se obtuvo una mejoría transitoria y se llegó a esterilizar el líquido céfalorraquídeo, pero ya en vida pudo suponerse la existencia de tabicamientos que obstaculizaban la circulación del líquido.

En su comentario final expresa que con la introducción de la penicilina vemos convertirse algunas afecciones quirúrgicas en médicas y acortarse considerablemente su duración (empiemas, osteomielitis agudas,

antrax, mastoiditis, etc.) ; la cirugía debe estar alerta para proceder oportunamente vaciando cavidades supuradas e instalando avenamientos cerrados por los cuales se inyecta localmente el antibiótico.

El tratamiento, fuera que pueda dar mayores resultados, requiere preparación y criterio especial del médico tratante, el que discriminará en cada caso la vía de aplicación más conveniente, la dosificación adecuada al tipo de infección, localización y gravedad de ella, edad y peso del enfermo, etc.

Adhiere a la opinión de Bloomfield, Rautz y Kirby en el sentido de establecer en los hospitales un equipo especializado para el tratamiento con penicilina formado por médicos y bacteriólogos, el que tendría a su cargo el examen clínico y bacteriológico de los pacientes tratados; "la determinación de las dosis y vías a emplearse al mismo tiempo que los tratamientos auxiliares con cirujanos ortopédicos y otros especialistas, preparación de la dosis total de cada paciente; instalar y supervigilar los tratamientos continuos; seguir el curso clínico y bacteriológico de los pacientes y planear los tratamientos diarios; realizar las determinaciones del nivel de penicilina sanguíneo y de las excreciones urinarias, llevar y compilar las observaciones clínicas de los pacientes tratados".

González⁴, relata la experiencia recogida en 12 casos tratados en la Sección Medicina a cargo del Prof. Scroggie, del Hospital Roberto del Río, a la que agrega 4 casos de clientela particular.

En resumen, dice que observó lo siguiente:

1º Curación espectacular de 2 lactantes con una distrofia avanzada, que presentaban abscesos cutáneos de varios meses de duración. Junto a ello considerable mejoría del estado general e inician la reparación del trastorno nutritivo.

2º Curación de una sepsis grave en un lactante de 2 meses, cuyo agente era el neumococo.

3º Curación de dos bronconeumonías, una en un lactante que tenía coqueluche y que estaba gravísimo y otra en un niño de 7 años que era sulforresistente.

4º Tres empiemas curados, uno a estafilococo amarillo y dos a neumococo.

5º Ocho meningitis, 6 neumocóccicas, una proteus vulgaris y otra meningocóccica que no había mejorado con sulfamidados.

Del total fallecieron 4, las 4 a neumococos. De éstos se descartan dos casos por haber sido tratados en forma incompleta tardíamente y casi exclusivamente por vía subaracnoidea. Un lactante falleció 10 horas después de aplicarle penicilina por vía suboccipital, atribuyendo la causa de la muerte a superconcentración de penicilina (20.000 unidades Oxford a razón de 5.000 unidades por c.c.). Estaba prácticamente curado de su meningitis a las 36 horas de iniciado el tratamiento.

En los otros casos fallecidos se encontró en la necropsia exudado me-

níngeo fibrinopurulento muy adherido, cuyo cultivo fué positivo para el neumococo.

Los niños que curaron eran de 7 años y fueron tratados ambos en combinación con sulfadiazina. En los dos se hizo tratamiento general y local. La dosis total de penicilina fué de 155.000 unidades Oxford.

Como el número de casos es bastante reducido, no ha sido posible aportar conclusiones; sólo se puede extraer algunas consideraciones generales, tales como:

1º El uso de la penicilina debe ser indicado y controlado por el médico tratante, el cual tiene que contar con la ayuda pronta y eficaz del médico laboratorista.

2º Al indicar penicilina a un enfermo, debemos tener la absoluta seguridad que el germen que se pretende atacar sea sensible a este medicamento.

3º En procesos purulentos en cavidad rodeada por serosa, el mejor resultado se obtiene aplicando localmente penicilina en diluciones apropiadas, nosotros no hemos tenido ningún trastorno colocándola en diluciones hasta 2.000 U. O. por c.c. Esto no excluye la aplicación por vía intramuscular o endovenosa, la que creemos debe hacerse siempre para combatir el proceso septicémico agregado.

4º Aun no contamos con un esquema para su dosificación en el lactante; en general las dosis tienen que variar según el germen y según la enfermedad.

5º En las meningitis neumocócicas, la aplicación de penicilina tiene que hacerse lo más precozmente posible, ya que en estos casos el organismo se defiende depositando una gruesa capa de exudado fibrinopurulento, que se adhiere enormemente.

6º La penicilina elaborada en el Instituto Bacteriológico se ha mostrado tan eficaz como las de diferentes casas comerciales extranjeras.

En las discusiones Inostrosa relata el caso de un enfermito con osteomielitis crónica de la mitad inferior del húmero, al que se le hizo tratamiento quirúrgico y después penicilina con un éxito brillante; un niño de 4 años con un empiema recidivante a estafilococo blanco fué tratado con 15.000 unidades de penicilina local y 50.000 por vía general con resultados magníficos. Buenos resultados obtuvieron: Gantes en un lactante de 7 meses con empiema pleural estafilocócico con tratamiento local e intravenoso; Ulloa en un niño de 15 años afecto de osteomielitis crónica, que curó completamente en 20 días y Cardemil en un niño de 10 años con osteomielitis del peroné, sepsis y pnoneumotórax: tratamiento local e intravenoso.

Herrell y Kennedy⁶, tratan 54 niños con estos resultados:

Diagnóstico clínico	Casos	Resultados		
		satisfactorios	dudosos	fracasos
Bacteriemia	9	8		1
Endocarditis bacteriana subaguda	2		2	
Celulitis grave sin bacteriemia ..	9	9		
Osteomielitis				
Aguda	5	5		
Crónica	3		3	
Meningitis	3	2		1
Procesos pulmonares supurados ..	8	8		
Infecciones de piel	3	3		
Otitis media	5	4		1
Actinomicosis	1	1		
Procesos varios	7	5	1	1
Total	55	45	6	4

Cincuenta y cinco diagnósticos debidos a que un paciente tenía bacteriemia y meningitis.

Bacteriemia: De los 9 casos, en 7 se aisló de la sangre estafilococos aureus, en uno *Neisseria intracellularis* (meningococcemia), y en el noveno, *E. coli* y *Aerobacter aerogénes*, este último debido a un trasplante de uréteres en el sigmoideo por extrofia vesical; la edad de los niños varió entre 10 días y 13 años.

Mientras que el uso de sulfamidas ha mejorado el promedio de mortalidad, parece ser que con la penicilina los resultados son superiores. En el caso de septicemia por *E. coli* y *Aerobacter aerogénes* el antibiótico fué poco eficaz y el niño curó después de un tratamiento intensivo con sulfamerazina.

Endocarditis bacteriana subaguda: en los dos casos empleados la infección se agregó a cardiopatías congénitas en niños de 9 y 11 años de edad. En el primero se hicieron 100.000 unidades diarias, gota a gota intravenoso durante 27 días con un total de 3.150.000. Se hicieron cuatro hemocultivos con resultados negativos antes de suspender el tratamiento. Seguidos los pacientes durante dos y seis meses, se encontraron bien aunque no pueden considerarse estos resultados como definitivos, ya que se requiere un mayor tiempo de observación.

Los casos deben ser seleccionados entre los que presentan la afección desde poco tiempo antes; es importante establecer la sensibilidad del germen productor para la penicilina, la que se suministrará en altas dosis durante un período no menor de 20 días.

Celulitis grave sin bacteriemia: se empleó en nueve niños cuya edad oscilaba entre 2 semanas y 15 años. Se aisló el estafilococo aureus en 6 casos, estreptococos pyogenes en 2, en 1 este germen asociado al *spirillum Vincenti* en un enfermito con agranulocitosis; la sulfamida fué ineficaz en algunos de ellos, los que respondieron a la administración de penicilina.

Osteomielitis: En 5 casos agudos los resultados fueron satisfactorios, en 4 se practicó avenamiento quirúrgico y limpieza ósea. El postoperatorio fué corto y se pudo prevenir la bacteriemia y los abscesos metastásicos frecuentes en estos procesos. En tres formas crónicas los resultados fueron dudosos; es conveniente instituir la terapéutica con penicilina local, por lo menos una semana antes de la operación y 10 a 15 días después.

Menigitis: Se trataron 2 casos de meningitis meningocócica, uno con meningococcemia: se hizo penicilina por vía general durante 9 y 10 días y una inyección diaria intratecal de 5.000 unidades los primeros 5 días; ambos curaron. El tercer caso se trataba de una meningitis secundaria a una fractura de cráneo en la que se aisló una cepa de estreptococos anaerobios. El líquido céfalorraquídeo se limpió y los cultivos fueron negativos; pero finalmente el enfermo falleció después de la ruptura de un absceso en el lóbulo frontal del cerebro.

Procesos pulmonares supurados: Se usó en 8 casos: en tres había empiema estafilocócico; dos abscesos pulmonares y en otros tres se empleó la penicilina en el pre y postoperatorio de la lobulectomía y neumectomía, efectuados en procesos supurados. Todos los enfermitos curaron. Se hicieron 30.000 a 40.000 unidades directamente en el espacio pleural. En uno hubo necesidad de practicar avenamiento quirúrgico con resección de una costilla.

Infecciones de piel: Un niño de 4 días de edad con piodermitis generalizada, uno de 13 días con impétigo extendido y un tercero de 14 semanas con forunculosis, curaron en 48 horas.

Otitis media: De los 5 casos tratados curaron cuatro; el tratamiento se instituyó como término medio durante un lapso de 14 días.

Actinomicosis: En un niño de 5 años con actinomicosis maxilofacial se hicieron 5.000 unidades cada 3 horas día y noche durante 10 días; la respuesta puede considerarse como satisfactoria.

En los procesos varios se incluyen 3 artritis de cadera, 2 infecciones oculares, un caso de difteria y uno con probable diagnóstico de sodoku.

En ningún caso se presentaron reacciones tóxicas; en dos hubo irritación venosa y en otros irritación intramuscular, en uno urticaria.

Herrell y Kennedy consideran que la penicilina posee varias ventajas sobre las sulfamidas en el tratamiento de las afecciones del lactante y del niño de segunda infancia, ya que a su mayor poder antibacteriano une su poca toxicidad.

Mediante el suministro de penicilina por vía oral asociada al citrato trisódico en forma de solución o pastillas, György y colaboradores⁵, tratan varios niños de ambos sexos.

En 5 niñas cuya edad variaba entre 3 semanas y 6 años afectas de vulvovaginitis gonocócica en las que habían fracasado las sulfamidas, obtienen curaciones clínicas en 2 casos a las 24 horas, dando 10.000

unidades del antibiótico con 1 g. de citrato trisódico cada 3 ó 4 horas durante tres días. Otras 3 niñas de 2 a 5 años de edad tratadas en igual forma con dosis totales de 200.000 a 300.000 unidades mejoraron, pero volvió a reaparecer la infección, la que no pudo ser dominada con una segunda cura. La misma dosis dada por vía intramuscular a razón de una inyección cada 3 horas curó definitivamente el proceso. Es probable que la dosis dada por boca haya sido insuficiente, o el tratamiento muy corto.

Tres lactantes de 7, 17 y 40 días con conjuntivitis gonocócica curaron rápidamente y después de tres o cuatro tomas los frotis se negativizaron; las dosis totales fueron de 140.000, 180.000 y 200.000 unidades, respectivamente.

Se relatan dos casos tratados con buenos resultados: una niña de 7 años con vaginitis estreptocócica y un niño de 3 años con otitis media a estreptococo hemolítico supurada y perforada en el que había fracasado el sulfatiazol.

Un trabajo reciente sobre penicilina oral en pediatría es el de Ross, Burke y Mc Lendon⁷; previamente hacen ingerir dos tabletas de hidróxido de aluminio con el objeto de neutralizar el ácido clorhídrico y 30 minutos más tarde dan 100.000 unidades de penicilina en una doble cápsula cada 3 horas; en esta forma obtienen concentraciones activas en suero permanentemente y no se presentan fenómenos tóxicos. Con este método se trataron 14 niños.

Gonococcias: Incluyen en su estadística 9 casos de vaginitis y 1 de uretritis en niños de 2 a 9 años de edad; en todos se hizo frotis y cultivos antes de iniciar el tratamiento. Como la curación clínica no coincide con la bacteriológica, se consideran como curados aquellos casos que muestran cuatro frotis y cultivos negativos en un período de tres a cuatro semanas después de terminado el tratamiento.

El índice terapéutico de las infecciones a gono dependen directamente de varios factores, tales como sensibilidad a la penicilina de la cepa de gonococo, duración de los síntomas antes y durante el tratamiento; extensión de la infección, etc. En las uretritis Mahoney y colaboradores dan un 74 % de curaciones con una dosis única de 150.000 unidades por vía intramuscular. Lapenta el 70 % con 100.000 unidades, aunque numerosos autores dan cifras mayores de curación con dosis de 50.000 a 100.000 unidades.

Con el objeto de fijar la dosis óptima, a los dos primeros niños se les dieron dos tomas de 100.000 unidades, una cada tres horas; fracasó la terapéutica y tres días después tres dosis de 100.000 unidades y curaron. A un tercer niño se le dieron 300.000 unidades en tres veces (100.000 cada 3 horas), y aunque curó clínicamente y los frotis y cultivos se negativizaron, la infección reapareció a los 10 días; con cuatro dosis de 100.000

unidades cada 3 horas curó definitivamente. Los ocho casos siguientes se trataron en esta forma, siempre con excelentes resultados.

Por consiguiente, *en los casos de vaginitis y uretritis gonocócica de los niños resulta recomendable dar 100.000 unidades de penicilina por vía oral, cuatro veces cada tres horas.*

Neumonía: Se trataron 2 niños de 7 y 7 años y medio de edad con 800.000 y 1.000.000 de unidades dadas en 24 y 30 horas; se obtuvieron curaciones rápidas.

Celulitis: Se hizo tratamiento en 2 casos: uno de ellos, un niño de 11 años con celulitis del lado izquierdo de la cara y nuca, secundaria a una infección dentaria. En 48 horas la mejoría fué evidente, dando 100.000 unidades cada 3 horas doce veces. El segundo paciente era un niño de 7 años con celulitis periorbitaria asociada a etmoiditis supurada, que mejoró rápidamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Actas de la Soc. Chilena de Ped., sesiones del 31 de agosto y 7 de setiembre de 1944. "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 9, 790.
2. Ariztía, A.—Aplicación clínica de la penicilina en el niño. "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 9, 705.
3. Florey, M. E. and Florey, H. W.—General and local administration of penicillin. "Lancet", 1943; 2, 73.
4. González, M.—Penicilina y su aplicación en la infancia "Rev. Chilena de Ped.", 1944; 9, 719.
5. Gyögy, P., Vandegrift, H. N., Colio B. A., Barry F. M. and Pilcher, J. D.—Administration of penicillin by mouth. "J. A. M. A.", 1945; 127, 639.
6. Herrel, W. E. and Kennedy, R. L. J.—Penicillin: its use in pediatrics. "Jour. of Ped.", 1944; 25, 505.
7. Ross, S., Burke J, and Mc. Lendon, A. A.—Penicillin by mouth. "J. A. M. A.", 1945; 129, 327.

Difteria

Aunque el bacilo de Loeffler es sensible "in vitro" a la penicilina, ésta es incapaz de proteger el cobayo infectado, por lo cual el empleo del antibiótico en los casos de difteria debe ir acompañado imprescindiblemente del suero, el que se inyectará en las dosis habituales.

Peter, Northrup y Herrell¹, han investigado la posibilidad de eliminar el corynebacterium difteriae de los portadores inyectando grandes cantidades de penicilina intramuscular durante una o dos semanas. En algunos casos obtuvieron cultivos negativos durante el tiempo que se administró el antibiótico o poco después, pero hubo recurrencias.

En contraste con estos ensayos, Turner³, obtuvo buenos éxitos con penicilina local. Confirmando estos resultados Magnol, Iglesias, Surraco y Prunell² tratan 7 niños portadores, aplicando la penicilina pulverizada a una concentración de 1.000 unidades por cm.³; debido a la carencia del producto, sólo pudieron hacerse tres pulverizaciones, dos el primer

día y una el segundo, las que se repitieron en un caso en el que fracasó el procedimiento; en las 6 restantes los resultados fueron buenos.

Los autores uruguayos aunque consideran que el problema sanitario de los portadores no está con ello resuelto, creen que se ha dado un gran paso: lo que se confirmará o no con nuevas y más numerosas estadísticas. Suponen también que es útil ensayar la combinación penicilina local-suero antidiftérico, ya que así se esterilizaría el foco toxígeno, se disminuirían las complicaciones y secuelas tan graves y peligrosas y se necesitarían menos cantidades de suero que suele acarrear la enfermedad sérica y sensibiliza al niño.

BIBLIOGRAFIA

1. *Herrell, W. E.*—Penicillin an other antibiotic agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 150.
2. *Magnol, R., Iglesias, M. E., Surraco, L y Prunell, A.*—Penicilina y portadores de bacilos de Loeffler. Nota previa. "Arch. de Ped. del Urug.", 1945; XVI, 606.
3. *Turner, E. K.*—Penicillin in pediatrics: preliminary report of cases of varying diseases treated with penicillin in the Children's Hospital Melbourne M. J. Australia, 1944, 2, 205, citado en Herrel, loc. cit. (1), pág. 150.

Escarlatina

La experiencia que se tiene es escasa y los resultados contradictorios^{1, 2}. El agente productor de la escarlatina es un estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancenfield, sensible a la penicilina, que elabora una exotoxina, la que no es neutralizada por el antibiótico; la escarlatina es por lo tanto una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas se deben a la infección e intoxicación; su tratamiento se hará a base de cuidados dietéticos, sustancias antiinfecciosas (penicilina, sulfamidas), y suero humano de convalescientes de escarlatina cuando ello lo requiera.

Es probable —lo mismo ocurre con las sulfamidas— que el curso de la enfermedad no pueda modificarse, pero puede reducirse el número y gravedad de las complicaciones y disminuir su contagiosidad.

El elevado costo de la penicilina y las dificultades de su aplicación unido a su eficacia relativa, hacen que sólo esté indicada en aquellos casos graves en que es necesario recurrir a todos los medios terapéuticos disponibles.

BIBLIOGRAFIA

1. *Lyons, Ch.*—Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army :a report. "J. A. M. A.", 1943, 123, 1007.
2. *Stainsky, W. J. y colaboradores.*—"Penn. Med. Jour.", 1944; 48, 119, cit. en Kolmer, J. A. Penicillin therapy. Ed. Appleton. Century Company, 1945; pág. 182.

Gonococcias: Vulvovaginitis

En el tratamiento de las vulvovaginitis gonocócicas infantiles se han ensayado con buenos resultados los estrógenos y las sulfamidas; Marcel

en su comunicación al VII Congreso Francés de Ginecología reúne alrededor de 1.000 casos tratados con foliculina con un 75 % de curaciones. Esta medicación encierra algunos inconvenientes y peligros, tales como: congestión de los senos, pigmentación areolar, desarrollo piloso pubiano, metrorragias, hipertrofia vulvar, desequilibrio hormonal, predisposición al cáncer, etc., con sulfanilamida, reposo y régimen dietético obtiene un 80 % de curaciones, resultado semejante al de Cibils Aguirre, Calcarami y Díaz Nielsen. Con la combinación de ambas terapéuticas el número de curas aumentó.

Muchas veces ocurre que las mejorías son transitorias y al cabo de un cierto tiempo reaparece la infección, la que puede hacerse sulfamidoresistente; por otra parte, la prolongación y repetición de las curas pueden ocasionar fenómenos tóxicos a veces graves. Siendo el gonococo muy sensible a la penicilina y con el antecedente de la eficacia maravillosa del antibiótico en los casos de blenorragia, se le ensayó en las vulvovaginitis.

Sandes³ menciona los resultados alentadores obtenidos con la aplicación local de filtrados de penicilina.

Cohn, Studdiford y Grunstein¹, citan el caso de una niña de 5 años de edad con vulvovaginitis gonocócica resistente a las sulfamidas que recibió cuatro dosis de 10.000 unidades de penicilina cada 3 horas; los síntomas desaparecieron y el cultivo se negativizó hasta 25 días después.

El trabajo más completo que hemos hallado en nuestra búsqueda bibliográfica es el de Sako, Tilbury y Colley⁴; diez y seis niñas de un mes a 11 años de edad, la mayoría de las cuales había recibido sulfamidas o estrógenos, o ambos sin resultado, fueron tratados con 100.000 unidades de penicilina disueltas en 20 cm.³ de solución fisiológica por vía intramuscular; en algunos casos se agregó adrenalina para prolongar su efecto.

Todas curaron, excepción de una, la que lo hizo después de recibir ocho dosis de 10.000 unidades cada 3 horas. No se presentaron fenómenos de intolerancia o toxicidad.

Plan de tratamiento: Cada 3 horas, por vía intramuscular se inyectan 10.000 unidades de penicilina cuatro veces. Puede hacerse una inyección única de 100.000 unidades, dándose preferencia a la suspensión oleosa (es suficiente 1 cm.³ de vehículo).

Conjuntivitis

Es una de las afecciones más graves, por la violencia de sus síntomas y signos y la gravedad de sus complicaciones entre las que figura en primer lugar la úlcera de córnea; para dar una idea de su importancia médico-social es suficiente recordar que de los 6.800 ciegos existentes en la República Argentina en 1937, el 33 % lo es por dicha causa.

En la era presulfamídica el tratamiento era largo, costoso y de resultados inciertos; con la aplicación de este agente quimioterápico los resul-

tados mejoraron ostensiblemente y se consideró en su momento, el adelanto más notable igualado sólo por el método de Credé como profiláctico.

La eficacia de la penicilina en las gonococcias y su menor toxicidad hizo que se la ensayara en esta afección; ahora puede afirmarse que es el método de elección.

Los primeros en ensayarla en el recién nacido fueron Florey y Florey²: "El caso de oftalmía neonatorum gonocócica no respondió después de tres semanas y media de sulfapiridina e irrigaciones. La descarga era a menudo profusa al cuarto de hora de la irrigación. Se instiló penicilina (1.200 unidades por cm.³) en ambos ojos, cada hora. A las 12 horas el pus había disminuído mucho y en dos días desapareció; los ojos estaban abiertos y las conjuntivas blancas". No se presentaron recurrencias.

Sorsky⁶ en 36 horas obtiene mejorías definitivas en conjuntivitis del recién nacido; los resultados son superiores a los conseguidos por él mismo en colaboración con Hoffa⁷, con el empleo de sulfamidas, ya que sólo consiguió curas clínicas en el 51,7 % de los casos a los tres días y en el 90 % a los ocho días. Considera que la experiencia que se tiene con penicilina es aún escasa para abrir un juicio definitivo.

Sieves, Knott y Soloway⁵, aunque reconocen el gran valor que tienen las sulfamidas en el tratamiento de la oftalmía neonatorum, el hecho de que algunos niños presenten intolerancia o se hagan resistentes justifican el empleo de penicilina.

Tratan 8 casos con inyecciones intramusculares; en un principio se hizo una dosis de 10.000 unidades cada tres horas con un total de 60.000 unidades, las que a veces resultaron insuficientes y en algunos pacientes hubo necesidad de hacer hasta 330.000. Seis de los ocho recién nacidos (88,1 %), respondieron rápidamente con acentuada mejoría clínica a las 24 horas, y recuperación completa entre tres y seis días. Los gonococos desaparecieron entre 9 y 24 horas después de instituído el tratamiento. En un solo caso que fué tratado con tres curas, aparecieron fenómenos urticarianos.

Plan de tratamiento: 5.000 unidades disueltas en 1 cm.³ de solución fisiológica por vía intramuscular cada 3 horas día y noche (total 40.000), hasta la desaparición de los síntomas y signos y negativización de los frotis y cultivos en dos exámenes.

Como tratamiento local irrigaciones cada hora o cada dos horas con una solución de suero fisiológico que contenga de 250 a 1.000 unidades por cm.³

BIBLIOGRAFIA

1. Cohn A., Studdiford, W. E. and Grunstein, I.—Penicillin treatment of sulfonamide resistant gonococcal infections in female patients: preliminary report. "J. A. M. A.", 1944; 12, 1124.
2. Florey, M. E. and Florey, H. W.—General and local administration of penicillin "Lancet", 1943; 1, 387.
3. Sandes, C. M.—Vulvovaginitis in children. "Brit. Med. Jour.", 1944; 1, 160.

4. Sako, W., Tilbury, R. and Colley, J.—Gonorrhoeal vaginitis. "J. A. M. A.", 1945; 128, 508.
5. Sieves, J. J., Knott, L. W. and Soloway, H. M.—Penicillin in the treatment of ophthalmia neonatorum. "J. A. M. A.", 1944; 125, 690.
6. Sorsky, A.—Ophthalmia neonatorum. "Brit. Med. Jour.", 1943; 2, 723.
7. Sorsky, A. and Hoffa, E. L.—The sulfonamides in ophthalmia neonatorum "Brit. Med. Jour.", 1944; 1, 353.

Meningitis

Para poder encarar con el máximo de eficacia el tratamiento de las meningitis fué necesario despejar varias incógnitas; la primera y más fundamental es la que se refiere a la posibilidad del pasaje de la penicilina dada por vía general a través de los plexos coroides.

Ya nos hemos ocupado de esta cuestión en el capítulo de Absorción, Circulación y Excreción y recordamos que se ha demostrado la falta de pasaje en la experimentación animal y en la clínica, estando normales las meninges aunque Cooke y Goldring encuentran que inyectada por vía intramuscular, la penicilina pasa al líquido céfalorraquídeo en tal forma que hace suponer que se trate de un proceso de secreción y no de simple difusión osmótica; por su parte Rosenberg y Silvester han demostrado que en las meningitis se encuentran concentraciones activas, las que varían para cada paciente.

Un editorial del "J. A. M. A." ¹⁰, dedicado a esta cuestión, da gran importancia a los trabajos de Rosenberg y Silvester y su autor, adhiriendo a la opinión de estos investigadores, admite que dada la penicilina por vía intramuscular o intravenosa en grandes dosis se obtiene en el líquido céfalorraquídeo una concentración adecuada y suficiente para el control de las meningitis a gérmenes susceptibles y por lo tanto no serían necesarias las inyecciones intrarraquídeas.

Consideramos que un tratamiento hecho en esa forma puede resultar peligroso y que puede aceptarse únicamente en aquellos centros en que se dispongan de medios para dosar la penicilina en líquido céfalorraquídeo.

La segunda incógnita es la referente a la posibilidad de inyectar el antibiótico en el canal raquídeo o en las cavidades ventriculares, lo que ha quedado perfectamente aclarado desde el momento que por estas vías se consigue una concentración activa, por lo menos durante 24 horas, sin ningún riesgo para el paciente.

Como la meningitis suele estar precedida de una fase bacteriémica y da a veces lugar a la producción de metástasis en articulaciones, epididimo, etc., lo más conveniente es la asociación de ambas vías (raquídea y general).

Y por último se ha debido demostrar que la combinación con las sulfamidas eleva el por ciento de curaciones.

Las experiencias de Ungar ²³ "in vitro" muestran que el poder inhibitorio del antibiótico aumenta notablemente cuando se agrega sulfa-

piridina a los medios sintéticos sembrados con estafilococos y estreptococos; en ratones infectados con estos gérmenes el efecto protector de la terapéutica combinada fué mayor que el de cada uno de los antiinfecciosos empleados aisladamente. Nuevas experiencias de Bigger³, confirman que la presencia de sulfatiazol en caldo, aumenta grandemente la acción inhibitoria de la penicilina sobre el estafilococo, por lo cual se sugiere que esto debe ser aprovechado para el tratamiento de las infecciones piógenas del hombre.

Las estadísticas de los casos de meningitis tratadas con la combinación penicilina (intrarraquídea y general) con sulfamidas son elocuentes en el sentido de demostrar su gran eficacia.

MENINGITIS MENINGOCOCCICA

Hasta el advenimiento del suero antimeningocócico las estadísticas registraban un 70 % de defunciones, las que se redujeron al 20 ó 30 %; con la introducción de las sulfamidas y en especial de la sulfadiazina y sulfamerazina descendieron notablemente, señalándose cifras de 1,4 a 10,4 % que no han podido ser mejoradas con la penicilina, la que sin embargo, tiene la ventaja de su baja toxicidad.

Para Kolmer¹⁶, si después de dos o tres días de tratamiento sulfamidado no hay mejoría, se debe administrar la penicilina; en los casos de meningitis sobreaguda y especialmente si los hemocultivos son positivos, debe hacerse la terapéutica combinada desde el primer momento tratando de aprovechar los efectos sinérgicos. El suero se agregará cuando se intente un tratamiento en los enfermos gravísimos, ya que la introducción de anticuerpos específicos puede ayudar en la recuperación del proceso infeccioso.

Entre los trabajos clínicos sobre meningitis meningocócica, está el de Keefer y colaboradores¹⁵, quienes tratan 5 pacientes: a 3 se les hizo penicilina por vía general e intrarraquídea y curaron; el cuarto curó sin inyección intrarraquídea. Uno que falleció, había recibido el antibiótico sólo por vía general.

Dawson y Hobby⁹, tratan dos enfermos, uno de ellos, un niño a quien no se le hicieron inyecciones intrarraquídeas, falleció.

El estudio más completo es el de Rosenberg y Arling²¹, que presentan una estadística de 65 casos (entre 17 y 65 años), de los que curan 64, dando penicilina por vía intramuscular intravenosa e intrarraquídea. En los casos de mediana gravedad fué suficiente una inyección intraespinal diaria de 10.000 unidades; como medida de mayor precaución es conveniente hacer dos, una cada 12 horas; en los casos graves se puede llegar hasta hacer 5, con una dosis total diaria de 50.000 unidades durante 5 ó 6 días. Por vía intramuscular e intravenosa serían suficientes entre 40.000 y 250.000 unidades dadas en 48 horas; en las meningitis secundarias a otitis media hay que continuar hasta controlar el foco infec-

cioso. No pudo evitarse la aparición de complicaciones tales como artritis, epididimitis, orquitis, pericarditis, etc. No se presentaron fenómenos de intolerancia o toxicidad.

MENINGITIS NEUMOCOCCICA

Es una de las enfermedades más graves de la infancia y antes del empleo de las sulfamidas la mortalidad era del 99 a 100 %. Las cosas cambiaron a partir de 1936, ya que con la sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina y sulfamerazina el índice de mortalidad bajó considerablemente hasta alcanzar un promedio de 48 %; con la penicilina asociada a las sulfamidas se superan ligeramente estos resultados (mortalidad 44 %). Son varios los factores que impiden que los resultados obtenidos pueden ser conceptuados como brillantes, tales como la edad del niño, ya que por debajo de 2 años las posibilidades de curación son menores; la presencia de uno o varios focos que escapan al contralor terapéutico; la sensibilidad de las cepas de neumococo a la penicilina que es muy variable; la naturaleza de los exudados meníngeos que forman adherencias e impiden la penetración del antibiótico, etc.

Warring y Smith²⁴, relatan los resultados obtenidos en 12 casos, 8 de ellos menores de 2 años. Un lactante de 2 meses falleció a las 24 horas de iniciado el tratamiento; de los 11 que curaron, 8 lo hicieron sin secuelas; uno quedó con parálisis espástica de brazo derecho, uno con parálisis facial y sordera y un tercero, ciego.

El tratamiento se hizo así: una dosis inicial intravenosa de la sal sódica de sulfadiazina o sulfamerazina en solución al 5 % en agua destilada a razón de 0,05 gr. por kg. de peso. Al mismo tiempo los pacientes recibieron 0,20 gr. de sulfamida por kg. de peso por boca o por "gavage" cada 24 horas repartidos en 6 tomas.

La penicilina se inyectó por vía intramuscular e intrarraquídea: por esta última los dos primeros días 5.000 a 10.000 unidades en dos inyecciones (2.000 a 5.000 por vez); en los días siguientes se les hizo una sola inyección en las 24 horas. Los lactantes y los niños pequeños recibieron 1.500 a 2.000 unidades intramusculares cada tres horas. En los mayorcitos las dosis fueron algo mayores.

En cuatro casos se inyectó suero de conejo antineumocócico específico; se intervino quirúrgicamente en algunos de ellos y se tomaron las medidas accesorias propias de estos procesos. La duración del tratamiento fué de 12 a 18 días y se presentaron pocos inconvenientes. En el trabajo de Sweet y colaboradores²², entre un total de 26 pacientes se incluyen 3 niños de 2 meses, un año y medio y 13 años de edad. A los tres se los trató con penicilina intramuscular e intrarraquídea, en los dos primeros combinada con sulfadiazina y suero antineumocócico específico y al tercero con sulfamerazina. Los tres curaron, pero los dos más pequeños

quedaron con trastornos neurológicos. Estos resultados son superiores a los que se obtienen con el tratamiento sulfamidado exclusivo.

Aconsejan el uso combinado de penicilina con sulfadiazina o sulfamerazina: el antibiótico por vía intrarraquídea y general.

Appelbaum y Nelson², publican una de las estadísticas más numerosas basada en observaciones sobre 67 casos de los que 11 son lactantes y 6 niños de 2 a 12 años de edad: curaron 4 lactantes (36 %) y 5 niños (84,5 %), con un promedio de 45 % mejor que el de los adultos de la misma estadística, que dieron el 39 % de curaciones. A tres enfermos se les trató con penicilina y sulfadiazina combinada; curaron 5 (39 %).

Consideran que si bien la penicilina fué eficaz en un corto número de casos, se mostró poco activa en un por ciento muy alto; ello se debería a que el foco primario de infección frecuentemente permanece inaccesible, a la existencia de bacteriemia ya la aparición de formas fulminantes que hacen muy difícil el tratamiento.

Una de las últimas referencias es la de Hartman y colaboradores¹², que encaran la terapéutica así: tan pronto como se diagnostica la meningitis inyectan 20.000 unidades de penicilina por vía espinal en una cantidad de disolvente ligeramente inferior al líquido céfalorraquídeo extraído y simultáneamente hacen otra inyección intramuscular o subcutánea de 20.000 unidades cada 2 horas.

Lo que nos sorprende —de acuerdo a nuestros conocimientos y experiencia adquirida en el Instituto de Pediatría y Puericultura que dirige el Prof. Garrahan— son las dosis y vías de suministro de las sulfamidas; *ya que aconsejan la sal sódica de sulfadiazina o sulfamerazina por vía subcutánea; una dosis inicial de 0,50 gr. por kg. de peso, con lo que se obtiene una concentración de 30, 40 y más miligramos por 100 cm.³ de suero que serían bien toleradas por los niños si se le suministra la cantidad de líquido suficiente para el buen funcionamiento renal y alcalinos (lactato de sodio por boca y parenteral), para evitar la precipitación de la droga.*

A las 8 ó 12 horas se hace una nueva inyección de 0,10 gr. de sulfadiazina por kg. de peso. El resultado del tratamiento se controla mediante una nueva punción lumbar a las 12 horas; si hay mejoría, el líquido céfalorraquídeo muestra disminución de microorganismos y aumento de células; si esto ocurre, puede hacerse suero específico intravenoso e intrarraquídeo. En los casos favorables la terapéutica dura 10 a 15 días, aunque a veces es necesario prolongarla.

Han relatado casos curados entre otros, Litvac y colaboradores¹⁷, un lactante de seis meses e Icasuriaga¹⁴, un niño de 7 años y medio.

MENINGITIS POR "HAEMOPHILUS INFLUENZAE"

En la terapéutica de este tipo de meningitis se han empleado con relativo éxito las sulfamidas dadas a grandes dosis: el suero específico del conejo con el que se han obtenido hasta el 90 % de curaciones¹⁸ y

el mixto, a base de sulfamida (de preferencia sulfadiazina sódica intravenosa) y suero.

Bonaba y colaboradores^{4, 5, 6}, en sucesivas publicaciones aportan la experiencia adquirida con respecto a la eficacia de la penicilina combinada con la sulfamida; habiendo obtenido 6 curaciones en niños de 13 meses a 4 años. Alepo¹, asimismo consiguió resultados halagadores en otros tres niños de 2, 15 y 24 meses de edad.

En casi todos los casos el antibiótico se inyectó por vía intramuscular e intrarraquídea.

MENINGITIS ESTAFILOCOCCICAS

Es una afección poco frecuente y muy grave; se presenta: a) en las septicemias estafilocóccicas; b) como consecuencia de la propagación de un foco vecino, tal como mastoiditis, infección de senos paranasales, etc.; c) a causa de traumatismos; las primeras son generalmente fatales⁸. Para dar una idea de la gravedad de este proceso baste decir que en la primera infancia se han relatado solamente 4 casos de curación, 3 de ellos con sulfamida.

En la meningitis estafilocóccica experimental del perro¹⁰, el antibiótico solamente es eficaz si se da por vía raquídea, pero hay varios casos de pacientes curados con inyecciones intramusculares e intravenosas¹³.

De acuerdo a los datos recogidos de la literatura médica con respecto a este proceso, el tratamiento se hará con penicilina intrarraquídea y general asociada a las sulfamidas y al bacteriofago específico. Si hay foco infeccioso conviene practicar su avenamiento quirúrgico y hacer irrigaciones con solución de penicilina.

MENINGITIS ESTREPTOCOCCICA

Según Rantz²⁰, el 17 % de todas las meningitis son provocadas por estreptococos, la gran mayoría (80 de cada 100), por estreptococos hemolíticos. Con el empleo de sulfamidas la mortalidad, que era de 95 %, se redujo a 20 %.

Como dato histórico, cabe consignar que fué en un caso de meningitis estreptocóccica en que se aplicó por primera vez la penicilina intrarraquídea: habían fracasado el sulfatiazol y la sulfapiridina¹¹.

Brockway y colaboradores⁷, publican un caso asociado al neumococo en un niño de 9 años que curó con sulfadiazina y penicilina intramuscular e intrarraquídea.

Plan de tratamiento: Se extraen 5 a 10 cm.³ de líquido céfalorraquídeo y se inyecta una cantidad ligeramente inferior de una solución fisiológica que contiene 1.000 a 2.000 unidades de penicilina por cm.³, una o dos veces en las 24 horas. Simultáneamente se inyecta por vía

intramuscular o intravenosa de 3.000 a 5.000 unidades por kg. de peso en las 24 horas (una inyección cada tres horas de la solución que contiene 5.000 unidades por cm.³). Puede hacerse la mioclisis y venoclisis de acuerdo a la técnica detallada en el capítulo de posología.

Las sulfamidas, sulfatiazol, sulfadiazina y sulfamerazina de preferencia, se darán por boca si el paciente lo admite a razón de 0,20 a 0,30 gr. por kg. de peso y por día (cada 4 a 6 horas). Para los casos muy graves se aconseja inyectar sulfadiazina o sulfamerazina en agua destilada o solución fisiológica en concentración al 5 %, por vía intravenosa a razón de 0,05 gr. por kg. de peso cada 8 ó 12 horas.

Duración: Orientarán al médico las modificaciones del líquido céfalorraquídeo y el estado general del paciente; el tratamiento no se suspenderá hasta que dos frotis o cultivos sucesivos del líquido céfalorraquídeo sean negativos.

BIBLIOGRAFIA

1. *Aleppo, P. L.*—Nuevos casos de meningitis por bacilos de Pfeiffer tratados por la asociación sulfonamida-penicilina. "Arch. de Ped. del Urug.", 1945; XVI, 506.
2. *Appelbaum, E. and Nelson J.*—Penicillin for pneumococic meningitis. "J. A. M. A.", 1945; 128, 778.
3. *Bigger, J. W.*—Acción sinérgica de la penicilina y de las sulfonamidas. "El Día Méd.", 1945; 52, 1538.
4. *Bonaba, J., Surraco, N. J., Portillo, J. y Scolpini V.*—Meningitis a bacilos Pfeiffer tratada con penicilina, 1944; XV, 653.
5. *Bonaba, J., Surraco, N. L., Caritat, J., Solovey, G. y Fonseca D.*—Tres nuevos casos de curación de meningitis por bacilos de Pfeiffer en lactantes tratados con la asociación medicamentosa sulfonamida-penicilina. "Arch. de Ped. del Urug.", 1945; XVI, 137.
6. *Bonaba G., Giampietro, J. y Vidal, K.*—Un caso de meningitis por "Haemophilus influenzae" curado por la asociación medicamentosa sulfadiazina-penicilina. "Arch. de Ped. del Urug.", 1945; XVI, 506.
7. *Brockway, G. and Jacobs, M.*—Streptococcal meningitis folowed by neumococcal meningitis in the same patient with recovery. "Jour. of Ped.", 1945; 27, 273.
8. *Clemens, H. H.*—Staphilococcus albus hemolyticus meningitis in an infant. Jour. of Ped.", 1945; 27, 267.
9. *Dawson, M. H. and Hobby, C. L.*—The clinical use of penicillin; observations in one hundred cases. "J. A. M. A.", 1944; 124, 611.
10. Editorial.—Simplified therapy of meningitis. "J. A. M. A.", 1944; 126, 370.
11. *Fleming, A.*—Streptococcal meningitis treated with penicillin measurement of bacteriostatic power of blood and cerebrospinal fluid. "Lancet", 1943, 2, 434.
12. *Hartman, H. F., Love, F. M., Wolf, D. and Kendall, B.*—Diagnosis and management of severe infections in infants and children a review of experiences since introductions of sulfonamide therapy. IV Pneumococcus meningitis. "Jour. of Ped.", 1945; 27, 114.
13. *Herrel, W. E.*—Penicillin and other antibiotic agents. Edit. Saunders, 1945, pág. 136.
14. *Icasuriaga, M.*—Meningitis a neumococo en un niño, curada por penicilina. "Arch. de Ped. del Urug.", 1945; XVI, 103.
15. *Keefer, C. S., Blacke, F. C., Marshall, E. K. Jr., Lokwood, J. S. and Wood, W. B. Jr.*—Penicillin in the treatment of infections: a report of 500 cases. "J. A. M. A.", 1943; 122, 1217.
16. *Kolmer, J. A.*—Penicillin therapy. Edit. Appleton-Century Company, 1945, pág. 202.
17. *Litvac, A. M., Appelbaum, E. and Greene, M.*—Pneumococic meningitis: complete recovery of a six month old infant treated with penicillin. "Am. Jour. of Dis. of Child.", 1944; 67, 485.

18. *Mc. Lemoire, B., Waddell, W. W. Jr. and Whitehead, B. W.*—Influenzal meningitis. "Am. Jour. of Dis. of Child.", 1944; 67, 194.
19. *Pilcher, C.*—"Ann. Surg.", 1944, 119, 509, cit. en Clemens, loc cit. (7), pág. 271.
20. *Rantz, L. A.*—"Ann. Int. Med.", 1942; 16, 176, cit. en Brockway and Jacobs, loc. cit. (7), pág. 273.
21. *Rosenberg, D. H. and Arline, P. A.*—Penicillin in the treatment of meningitis. "J. A. M. A.", 1944; 125, 1011.
22. *Sweet, L. K., Dumoff-Stanley, E., Dowling, A. F. and Lepper M. H.*—The treatment of pneumococcic meningitis with penicillin. "J. A. M. A.", 1945; 127, 263.
23. *Ungar, J.*—Sinergistic effect of para-aminobenzoic acid and sulfapyridine on penicillin. "Nature", 1943; 152, 245.
24. *Waring, A. J. and Smith, M. H. D.*—Combined penicillin and sulfonamide therapy in the treatment of pneumococcic meningitis. "J. A. M. A.", 1944; 126, 418.

Reumatismo de Bouillaud

Aunque no está debidamente aclarada la etiología del reumatismo de Bouillaud, todo parece indicar que los ataques están casi siempre precedidos por infecciones producidas por el estreptococo beta hemolítico grupo A (piógeno), de la clasificación de Lancefield; los que al actuar solos o asociados con un virus sobre un organismo en un estado inmunobiológico especial (hiperérgico), desencadenan el proceso. Se acepta que en su evolución se suceden tres etapas: I de infección estreptocócica, II latente y III reumática.

En muchos sujetos que han padecido reumatismo se ha podido evitar la aparición de nuevos ataques, dando sulfamidas que actúan en la fase I, la que es ineficaz cuando han aparecido los síntomas y signos del mismo.

Los estudios bacteriológicos han demostrado que el estreptococo piógeno es muy sensible a la penicilina, por lo que se justificaría el uso del antibiótico en el tratamiento de esta afección.

Los estudios se han hecho en individuos adultos.

Watson, Rothbard y Swift³, tratan 6 jóvenes de 18 a 31 años de edad; en todos los casos se llevó un contralor riguroso de la evolución de los síntomas y signos, se hizo recuento leucocitario, eritrosedimentación, cultivos de exudado de nariz y garganta, electrocardiograma y telerradiografías de tórax a intervalos frecuentes.

La penicilina fué suministrada por diferentes métodos; dos pacientes recibieron inyecciones intramusculares cada tres horas en el día y cada cuatro en la noche durante 15 días; cuatro fueron tratadas en la misma forma en la primer semana continuándose por vía intravenosa, y a los otros dos se les hizo gota a gota intravenosa. Las dosis fueron de 1.975.000 a 3.470.000.

Todos los pacientes tenían hipertermia y poliartritis, dos pericarditis y en uno apareció edema pulmonar al día siguiente de su ingreso.

Los cultivos nasofaríngeos de 6 pacientes que fueron positivos se negativizaron rápidamente, pero no se observó ninguna mejoría en el cuadro clínico.

La penicilina, por lo tanto, no ejerció ningún beneficio en estos casos.

Un segundo estudio más amplio es el de Foster y colaboradores¹, quienes trataron 38 pacientes con 25.000 unidades de penicilina intramuscular cada 3 horas, continuándose la medicación 5 días hasta un total de 1.000.000 de unidades.

El estudio bacteriológico de garganta de 21 pacientes mostró en 19 casos la presencia de estreptococo piógeno: los cultivos se negativizaron en el curso del tratamiento.

No se observó ninguna mejoría y en algún caso pareció que la afección se agravaba.

El último trabajo que hemos consultado es el de Rantz y colaboradores², en el que se detalla la experiencia obtenida en 6 enfermos de 22 a 41 años. El resumen dice: 1º la administración de penicilina no surtió efectos favorables en el curso de la fiebre reumática de 6 individuos; 2º los estreptococos hemolíticos del grupo A fueron eliminados de la nasofaringe en todos los casos.

Sintetizando, puede decirse: que la penicilina es inefectiva en el reumatismo de Bouillaud, aunque puede, eliminando el estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancefield, tener un cierto valor profiláctico.

BIBLIOGRAFIA

1. Foster, E. P., Mc. Eachern, G. C., Miller, J. H., Ball, F. H., Higley, Ch. S. and Warren, H. A.—The treatment of acute rheumatic fever with penicillin. "J. A. M. A.", 1944; 126, 281.
2. Rantz, L. A., Spink, W. W., Boissert, P. and Coggeshall, H.—The treatment of rheumatic fever with penicillin. "Jour. of Ped.", 1945; 26, 576.
3. Watson, R. F., Rothbard, S. and Swift, H. F.—The use of penicillin in rheumatic fever. "J. A. M. A.", 1944; 126, 274.

Sífilis congénita

Aun cuando es discutible la acción de la penicilina sobre las espiroquetas "in vitro", el hecho de que sea eficaz en la orquitis sífilítica del conejo y la posibilidad de obtener mejorías clínicas, desaparición de las espiroquetas y la negativización de las reacciones en plazos relativamente cortos en la sífilis del adulto, hizo que se ensayara esta nueva terapéutica en la sífilis congénita del niño.

De las drogas empleadas en esta afección, con los arsenicales y el bismuto, se han obtenido resultados que pueden considerarse como satisfactorios³, pero las precauciones que hay que adoptar para iniciar el tratamiento, la larga duración del mismo, el número de pacientes en que no se consigue alcanzar una mejoría definitiva, unidos a la toxicidad de esas sustancias, fueron motivos suficientes que hizo se recibiera con cierto entusiasmo el advenimiento de la penicilina.

Las primeras referencias corresponden a Moore y colaboradores²,

quienes trataron 20 lactantes con dosis de penicilina de 20.000 unidades por kg. de peso, las que corresponden a una dosis total de 1.200.000 unidades para el adulto; no se relata la técnica de suministro, evolución clínica ni las modificaciones de las reacciones serológicas, las que son comparables a las de la sífilis adquirida primaria del adulto en los que se observó: a) desaparición de las espiroquetas de las lesiones abiertas; b) curación de las lesiones; c) una tendencia a la negativización de las reacciones.

Lentz, Ingrahan, Beerman y Stokes¹, tratan 9 niños: tres casos fueron seguidos durante lapsos relativamente prolongados (99, 97 y 79 días); todos ellos estaban clínicamente sanos; la serología cuantitativa que mostraba títulos inicialmente elevados se hizo negativa en uno de los casos y en otros dos descendió a cifras muy bajas durante el período de observación. En dos niños la radiología mostraba lesiones de osteocondropatía y periostitis, las que desaparecieron; uno presentó disnea y cianosis imputable al shock terapéutico (reacción de Herxheimer); dos fallecieron, aunque es poco probable que ello se deba al tratamiento, ya que uno tenía una probable cardiopatía congénita y el otro presentó diarrea con deshidratación que no pudo ser dominada. En ambos casos se trataba de lactantes de pocos meses de edad, lo que crea un inconveniente serio como se ha comprobado repetidas veces con el tratamiento arsenical; ello se debería a la generalización de la infección, estado nutricional, etc. Es conveniente en estos casos extremar la vigilancia comenzando con dosis inferiores a las aconsejadas.

Dosis: En 6 de los enfermitos se inyectó la penicilina sódica cada 4 horas durante 8 días en cantidades entre 16.000 y 19.000 unidades por kg. de peso; en los tres restantes las dosis fueron inferiores.

Platou y colaboradores⁴, presentan una breve comunicación acerca del tratamiento de 69 lactantes con signos manifiestos de sífilis congénita; se hicieron sesenta inyecciones de penicilina sódica por vía intramuscular, una cada 3 horas durante un período de 7 días y medio; las dosis variaron entre 16.000 y 32.000 unidades por kg. de peso.

En 39 casos aparecieron reacciones durante el tratamiento casi todas ellas leves, consistentes en hipertermia ligera al primero o segundo día que no persistió más de 72 horas. Uno a las 48 horas tuvo un colapso grave; tres fallecieron (al segundo, séptimo y décimo día), todos ellos menores de dos meses con lesiones sifilíticas activas y deficiente estado general; dos murieron a las cinco y catorce semanas, aunque no es posible establecer la parte que corresponde a la penicilina en estas muertes.

La respuesta a la terapéutica en general fué la siguiente: las lesiones cutáneas y mucosas desaparecieron durante el tratamiento o inmediatamente después, la rinitis fué más persistente curando entre dos semanas y dos meses. La ultramicroscopia fué negativa a las 24 horas y las lesiones radiológicas de osteítis se borraron entre dos y seis meses. La hepato-

esplenomegalia disminuyó a los 90 días y en los casos en que el líquido céfalorraquídeo presentaba alteraciones se normalizó entre ocho y seis meses.

Se siguió la evolución de 39 casos entre 4 y 12 meses; 5 estaban clínicamente sanos; en 21 las reacciones eran negativas y 4 dudosas. En 9 el título de anticuerpos se mantuvo estacionado, aumentó o disminuyó ligeramente, pero los niños se encontraban bien. En 5 reaparecieron las reacciones serológicas y en 2 de éstos las manifestaciones clínicas.

Los resultados obtenidos indican que las dosis dadas no son las más adecuadas; las mismas deben ser aumentadas a 40.000 unidades por kg. de peso y serán dadas en sesenta inyecciones, una cada tres horas durante siete y medio días.

Si reaparecen las reacciones serológicas y las manifestaciones clínicas al reiniciarse el tratamiento, se hará con el doble de estas dosis.

Los pediatras chilenos Meneghello, Rosselot y Undurraga³, presentan tres casos de sífilis congénita grave; dos eran lactantes con menos de dos meses de edad.

Transcribimos las observaciones y conclusiones:

“Las 3 observaciones de lúes congénita sometidas a penicilino-terapia, corresponden a lactantes menores de 2 meses de edad que presentaron lesiones clínicorradiográficas típicas de la afección.

La serología fué positiva en dos de los casos relatados y si bien en el tercero el Kahn fué negativo, la serología materna reveló positividad.

“El déficit del terreno y la intercurrentia de compromiso renal, este último evidente en dos de los casos, nos movió a indicar penicilina en su carácter de droga atóxica, con la que cabía prescribir terapia intensiva. La naturaleza del daño renal revistió características peculiares, que permitían afirmar el diagnóstico de glomérulonefritis. El anasarca, el síndrome urinario y la hipertensión en uno de los casos, eran categóricos al respecto.

“No nos pronunciaremos en esta oportunidad acerca del inquietante dilema que siempre crea la aparición de una nefritis en un luético, ¿es ella engendrada por la lúes misma o revela sólo la facilidad con que en un terreno luético una simple infección origina compromiso renal?

“El tratamiento fué formulado de acuerdo con la experiencia extranjera: se administró la dosis global de droga en un lapso más o menos de 7 días, siendo la dosis total igual a 30, 40 y 50.000 unidades por kilo de peso. Sólo en una oportunidad se requirió una segunda cura penicilínica, ella correspondió al menor dosaje inicial (30.000) y fué determinada por la rebeldía del cuadro renal que no regresó después de la primera penicilino-terapia. El fraccionamiento se estableció en el primero de los casos tratados cada 4 horas, en los siguientes, las inyecciones fueron colocadas cada 2 y 3 horas, de acuerdo con la experiencia última acerca de los niveles terapéuticos encontrados más allá de las dos y media horas.

Pese a las dosis relativamente altas que se prescribieron, no hubo que lamentar accidentes.

“Los resultados obtenidos los hemos estimado como satisfactorios en los tres casos. El blanqueo y la reparación clínicorradiográfica han sido evidentes y precoces. Han desaparecido en el curso de la penicilino-terapia las manifestaciones de compromiso renal, que 2 de nuestros casos presentaron; al ocurrir simultáneamente con la reparación completa de lesiones específicas creemos que ello en cierto modo podría constituir un argumento más en favor de la etiología luética de dichos procesos. El título de reagentes se redujo en plazos variables entre 30 y 60 días.

Los casos presentados tienen un período de observación no menos de 70 días, en el lapso no se observaron recaídas.

“En suma, nuestra breve experiencia nos señala que en el campo de la lúes congénita la penicilina se constituye en terapia adecuada para los casos en que como los nuestros, otro tratamiento intensivo sería peligroso. Sin embargo, estimamos que en general, deberá seguirse tratamiento arsenical, mientras no se logre reunir un número suficiente de casos que hayan llegado al éxito, usando penicilina. Insinuamos por lo tanto:

“1º Es indispensable seguir ensayando la peniciliterapia en las lúes congénitas.

“2º Esta experiencia deberá ser llevada a cabo en centros controlados y en especial bajo la observación de un sifilólogo”.

Plan de tratamiento: Se calcula la dosis total a razón de 40.000 unidades por kg. de peso, las que se suministran en 7 días y medio (60 inyecciones), dando una inyección cada 3 horas, día y noche.

Para un niño que pese 12 kilos se dan 480.000 unidades, a razón de 8.000 unidades por inyección, las que están contenidas en 1,6 cm.³ de la solución que contiene 5.000 unidades por cm.³. El primer día puede hacerse dosis menores para evitar el shock terapéutico. Si reaparecen las manifestaciones clínicas y las reacciones serológicas, el segundo tratamiento se hará con doble de esta dosis.

BIBLIOGRAFIA

1. *Lentz, J. W., Ingraham, N. R. Jr., Berman, H. and Stokes, J. H.*—Penicillin in the prevention and treatment of congenital syphilis. “J. A. M. A.”, 1944; 126, 408.
2. *Moore, J. E., Mahoney, J. F., Schwartz, W. H., Sternberg, Th. H. and Wood, W. B.*—The treatment of early syphilis with penicillin. “J. A. M. A.”, 1944, 126, 67.
3. *Meneghello, J., Rosselot, J. y Undurraga, O.*—Penicilina y lúes congénita. “Rev. Chilena de Ped.”, 1945; VIII, 784.
4. *Platou, R. V., Hill, A. J., Ingraham, N. R., Goodwin, M. S., Wilkinson, E. E., and Hansen, A. E.*—Penicillin in treatment of infantile congenital syphilis. “J. A. M. A.”, 1945; 127, 582.
5. *Sojo, E. T.*—Sífilis congénita. “Arch. Arg. de Ped.”, 1944; XXII, Nº VI, 520.

Crónica

Jornadas Pediátricas de Guatemala.—En la última semana de mayo de 1946 se realizarán en Guatemala las Primeras Jornadas de Pediatría de dicho país. Con tal motivo se ha invitado especialmente a las organizaciones pediátricas del continente para concurrir a las mismas.

Con esa misión hemos recibido la visita de los Dres. R. Pacheco Luna y Eduardo Cáceres. El Dr. R. Pacheco Luna, delegado de la prestigiosa y antigua Universidad de San Carlos de Guatemala, viene cumpliendo una simpática tarea de acercamiento entre las universidades sudamericanas.

“Archivos Argentinos de Pediatría” se complace en expresar su deseo del mayor éxito de las Jornadas del país amigo.

Sociedad Argentina de Pediatría

Actual Comisión Directiva

<i>Presidentes honorarios</i>	{ Dr. GREGORIO ARÁOZ ALFARO Dr. MAMERTO ACUÑA
Presidente	Dr. José María Macera
Vicepresidente	Dr. Pascual Cervini
Secretario general	Dr. S. González Aguirre.
Secretario de actas	Dr. Alfonso Bonduel
Tesorero	Dr. Alfredo Segers
Vocales	Dr. Fernando Schweizer Dr. Alfredo Casaubon Dr. Raúl Cibils Aguirre
Director de publicaciones	Dr. Juan P. Garrahan
Bibliotecario	Dr. Carlos Ruiz

Actual Comisión Directiva (Filial Córdoba)

Presidente	Dr. José M. Valdés
Vicepresidente	Dr. Luis Lezama
Secretario general	Dr. Pedro L. Luque
Secretario de actas	Dr. E. Oliva Funes
Tesorero	Dr. Juan M. Peralta
Vocales	Dr. F. González Alvarez Dr. Alberto L. Pardini

Actual Comisión Directiva (Filial Mendoza)

Presidente	Dr. Humberto J. Notti
Vicepresidente	Dr. Pedro Rez Massud
Secretario	Dr. Renato Marra
Tesorero	Dr. Roberto Rosso
Vocales	Dr. Romeo de la Vega Ocampo Dr. Luis Recabarren

Sociedad Argentina de Pediatría

SOCIOS HONORARIOS

- Uruguay.*—Dres. Julio N. Bauzá, Víctor Escardó y Anaya, Salvador Burghi, Conrado Pelfort, Antonio Carrau, José A. Bonaba, Roberto Berro.
- Chile.*—Dres. Arturo Scroggie, Eugenio Cienfuegos.
- Brasil.*—Dres. Olinto de Oliveira, Martagao Gesteira, Luis Barbosa y José Martinho da Rocha.
- Francia.*—Dres. Jules Comby, Georges Mouriquand, René Cruchet.
- Alemania.*—Dres. M. Von Pfaundler, Eckstein, A. Czerny, F. Hamburger.
- Italia.*—Dres. F. Valagussa, L. M. Spolverini, C. Comba.

SOCIOS TITULARES

- Abdala José R.—Córdoba 785.
 Accinelli Agustín N.—Piedras 172.
 Acuña Mamerto.—Sevilla 2964.
 Adalid Enrique.—Rodríguez Peña 1435.
 Aguirre Ricardo S.—Salas 860.
 Aguilar Giraldes Delio.—Bmé. Mitre 2020.
 Aja Antonio F.—Sarmiento 2364.
 Alonso Aurelia.—Lafuente 325.
 Alvarez Gregorio.—Belgrano 1625.
 Araújo Alvaro Gregorio.—Larrea 1124.
 Bazán Florencio.—Charcas 2371.
 Beranger Raúl P.—Arenales 865.
 Beretervide Enrique A.—Córdoba 1335. P. 2º
 Bettinotti Saúl I.—Callao 1223.
 Bogani Guillermo.—Caseros 691.
 Bonduel A.—Cnel. Díaz 1773.
 Bordot Enrique.—Córdoba 939.
 Bortagaray Mario H.—Callao 868.
 Brown David R.—Rivadavia 5550.
 Burgos Horacio I.—Puan 136.
 Butti Ismael V.—Sarmiento 2404. P. 2º Dp. A.
 Calcarami Julio R.—Juncal 1399.
 Carreño Carlos.—Salta 286.
 Casaubon Alfredo.—Junín 1435.
 Caselli Eduardo G.—Calle 57 N° 708, La Plata.
 Castilla Caupolicán.—Coronel Díaz 1971.
 Cervini Pascual R.—Planes 1115.
 Ceroni Raúl.—Junín 1394.
 Cibils Aguirre Raúl.—Viamonte 740.
 Correas Carlos A.—Paraná 673.
 Cucullu Luis María.—Bulnes 2091.
 Damianovich Jaime.—Paraguay 1132. P. 2º
 Detchessarry Ricardo.—Guido 1725.
 Del Carril Mario J.—Av. Alvear 1565.
 Díaz Bobillo Ignacio.—Thames 2128.
 Di Bartolo Antonio.—C. Pellegrini 208. Quilmes. F. C. S.
 Diehl Darío.—Arenales 1360.
 Dietsch Jorge R.—Sanatorio Marítimo, Mar del Plata.
 Daneri Eduardo P.—Calle 4 N° 997, La Plata.
 Elizalde Pedro de.—Vte. López 1878.
 Elizalde Felipe de.—L. N. Alem 2146.
 Escalada Guillermo T. de.—S. Peña 231, San Isidro, F.C.C.A.
 Escardó Florencio.—Paso 195.
 Finochietto Enrique.—Paraguay 987.
 Filippi Felipe de.—Cnel. Díaz 1886.
 Fiorda Heriberto T.—Coronel Pizarro 1528. Tigre F.C.C.A.
 Folco Emilio.—Rivadavia 7440.
 Foley Guillermo.—Anchorena 1484.
 Fuks David.—Cangallo 1821.
 Fumasoli Rogelio C.—Bdo. de Irigoyen 593.
 Gaing Ernesto.—Santa Fe 1854.
 Gambirassi Alberto.—Ramón Falcón 2536.
 Gamboa Marcelo.—Libertad 1213.
 García Lucio A.—Paraguay 1099.
 Garrahan Juan P.—Suipacha 1366.
 Gareiso Aquiles.—Paraguay 1583.
 González Aguirre Samuel.—Monroe 4596.
 Guerrero Mariano A.—Av. Alvear 1595.
 Greco Angel.—Ayacucho 1314.
 Huergo Carlos A.—Esmeralda 860.
 Halac Elías S.—Colón 456, Córdoba.
 Jorge José M.—Fco. de Vittoria 2385.
 Kreutzer Rodolfo.—Callao 626.
 Largaúa Alfredo.—Cerrito 1179
 Lagos García Alberto.—Juncal 1303.
 La Rocca José.—Carlos Calvo 1250.
 Llambias Alfredo.—Juramento 1430.
 Macera José M.—Teodoro García 2442.
 Maggi Raúl.—Esmeralda 819.
 Marque Alberto M.—Paraguay 1462.
 Maróttoli Oscar M.—Paraguay 40. Rosario
 Martínez Benjamín D. (h.).—Larrea 226.
 Martínez Juan C.—Calle 55 N° 680, La Plata.
 Mendilaharsu Javier.—Granaderos 38.
 Menchaca Francisco J.—25 de Mayo 2811. Sta. Fe, F.C.C.A.
 Millan Justo M.—Belgrano 190. San Isidro.
 Montagna Carlos P.—Bebedero 5599.
 Morchio Juan.—Pueyrredón 1579. Banfield. F. C. S.
 Morano Brandi José F.—Calle 4 N° 992, La Plata.
 Mosquera José E.—San José 377.
 Munín José L.—Montes de Oca 790.
 Murtagh Juan J.—Galileo 2459.
 Obarrio Juan M.—Las Heras 2131.
 Olivieri Enrique M.—L. N. Alem 2292.
 Olarán Chans Aníbal.—Juncal 1920, piso 1º
 Ortiz Angel F. (hijo).—Ayacucho 1507.
 Oyuela Alejandro M.—Calle 51 N° 417. La Plata.
 Paperini Humberto.—Saavedra 439.
 Pereyra Kafer José.—Guido 1842.
 Paz Benjamín.—Paraguay 1396.
 Pasos Luis M.—Corrientes 1719, 4º piso.
 Pérez Calvo Ricardo.—Arenales 1592.
 Pelufo Alemán Mario.—Posadas 1031.
 Pellerano Juan C.—S. M. del Carril 3830.
 Pelliza José M.—Araoz 2267.
 Pflaum Adolfo M.—Santa Fe 926.
 Pozzo Fernando.—Alsina 279. Quilmes F. C. S.
 Puglisi Alfio.—Independencia 2389.
 Pueyrredón Enrique M.—Agüero 2372.
 Rascowsky Arnaldo.—Santa Fe 2982.
 Reboiras José J.—Rivadavia 7306.
 Rimoldi Artemio.—Olazábal 4519.
 Rivarola José E.—Ugarteche 2879.
 Rossi Ricardo A.—Belgrano 62. Ramos Mejía.

Rodríguez Gaete Leonardo.—Juncal 2222.
Ruiz Moreno Manuel.—Córdoba 2011.
Ruiz Carlos.—Arenales 2047.

Salojman Sergio B.—Sarandí 686.
Saccone Agustín N.—San Juan 2380.
Segers Alfredo.—Córdoba 1352, 5º piso.
Senet Ovidio H.—Estados Unidos 4263.
Serfaty Moisés.—Ayacucho 471.
Sujoy Enrique.—Pueyrredón 1635. P. 10º
Schweizer Fernando.—Larrea 1324.
Schiafone Generoso.—Billinghurst 1639.
Schere Samuel.—Corrientes 2014.
Schteingart Elías.—Arenales 2241.

Tahier Julio.—Pueyrredón 1737.
Thomas Gualterio F.—Córdoba 785.

Ugarte Fernando.—Rivadavia 6889.

Urribarri Alberto.—Bacacay 2511.
Urquijo Carlos A.—Arenales 1161.

Vallino María Teresa.—Pueyrredón 1061.
Vázquez Héctor José.—Gral. Hornos 86.
Velasco Blanco León.—Rodríguez Peña 546.
Vergnolle Mauricio J.—Juez Tedin 2935.
Vidal Freyre Alfredo.—Pueyrredón 2339.
Vidal José.—Pinzón 563.
Virasoro José E.—R. Peña 1462.
Vogther de Peña Lía E.—Echeverría 2336.

Waissmann Mario.—Güemes 1170. Vicente López, F.C.C.A.

White Francisco.—Paraguay 1213.
Winocur Perlina.—J. E. Uriburu 158.

Zucal Eugenio.—Federico Lacroze 2120.

SOCIOS ADHERENTES

Albores José M.—Pavón 2209.

Bagnati Pedro R.—Angel Gallardo 1017.
Blanco Villalba Juan Carlos.—Paraguay 3982.
Brewer Edgard C. B.—Larrea 1133.
Buzzo Rubén R.—French 410 (Banfield).

Caamaño Alejandro.—Carhué 129.
Casabal Eduardo.—Ayacucho 1204.
Chattás Alberto.—Calle 27 de Abril 288, Córdoba.
Citón Federico.—Av. Tte. Gral Uriburu 95.
Lanús, F. C. S.

Díaz María Esther.—Chile 1507.
Díaz Nielsen Juan R.—Nazca 2400.

Estol Baleztena M. Martín.—Gaspar Campos 437.

Fattorini Raúl C.—Sitio de Montevideo 241.
Lanús, F. C. S.

Fumasoli Carlos A.—Callao 1287.

Galli Miguel José.—Caseros 3379.
García Díaz Carlos J.—Alvarez 1930.
García Oliver G.—Juncal 2029.
Gori Marcelo.—Billinghurst 1611. P. 2º, Dp. A.
Guissani Augusto Alberto.—Callao 1720, III, A.
Guridi Clodomiro.—Rivadavia 2358.

Herrán Joaquín.—Soler 3549.

Magalhaes Américo A.—Callao 531.
Mezei Marta Bekei de.—Larrea 735.

Mosquera Oscar A.—Larrazábal 991.
Muzzio Esteban.—Güemes 3930.

Padin Antonio.—Quito 4318.
Pintos Carlos M.—Larrea 1142. P. 2º

Ramos Mejía Matías.—Callao 1660, p. baja.
Rosemberg Eugenia.—Santamarina 376, Ciudadela F. C. O.
Russo Antonio.—Córdoba 3015.

Saguier Julio César.—Mansilla 2668.
Sampayo Rafael.—Piedras 83.
San Martín Arturo M. de.—Seguro 625.
San Martín Horacio A. M.—Salguero 1965, 1º, B.
Seoane Martín.—Núñez 2751.
Sojo Ernesto T.—Charcas 612.
Sundlad Ricardo R.—Juan Francisco Seguí 3963.

Tamborini Adelina E.—Olleros 3742.
Tellmann Enrique M.—Uriburu 27. (Tres Arroyos).
Tiscornia Julio V.—Salguero 321.
Turró Oscar R.—Caseros 1541.

Ucha Juan Manuel.—Díaz Vélez 4470.

Vaccaro Francisco J.—Av. San Martín 496.
(Bernal, F. C. S.).
Vázquez José Raúl.—J. B. Alberdi 1215.
Visillac Valentín O.—Sarmiento 2135.

NOTA.—La lista precedente ha sido confeccionada de acuerdo con datos suministrados por Secretaría de la Sociedad Argentina de Pediatría. La dirección de los "Archivos", ruega a los Señores Consocios, que en caso de omisiones, errores, etc., en la misma, hagan llegar las correspondientes reclamaciones a la mencionada Secretaría.

Esta Revista fué impresa
en los Talleres Gráficos
_____ de

ALFREDO FRASCOLI

Belgrano 2563

U. T. 47-2700

INDICE GENERAL DEL SEGUNDO SEMESTRE DEL AÑO 1945

Artículos originales

A

Albores J. M.—La penicilina y su aplicación en Pediatría 435

B

Bettinotti S. I.—Mezclador higiénico para leche materna 316

Burgos H. I.—Diabetes, gestación y recién nacido 289 y 379

C

Carol Lugones C., Julia C. A. y Perina Cáceres H.—Diabetes insípida. Relato de dos casos en niños de 9 y 2 años, respectivamente 267

Casaubon A., Cucullu L. M. y Mosquera J. E.—Aplasia del pulmón izquierdo y malformación cardíaca .. 3

Casaubon A., Letamendi A., Díaz I. C. C. y Mosquera J. E.—Esplenomegalia primitiva congénita de Ferrata 355

Caselli E. G.—Enfermedad de Milroy. (Con dos observaciones personales) .. 106

Caselli E. G. y Sribman I.—Anemia eritroblástica de Cooley. (Con presentación de un caso). Reseña histórica y literatura pediátrica argentina 187

Caselli E. G.—Cistinuria en la infancia. Metabolismo intermedio de los aminoácidos azufrados 366

D

Damianovich J. y Ravizzoli R. A.—Acción de la vitamina C —ácido ascórbico—en la hiperhidrosis infantil ... 221

Detchessary R.—Una técnica para labio leporino. Resultados 197

E

Elkeles G.—Consideraciones acerca de la reacción de la fijación del comple-

mento en el diagnóstico de las enfermedades a virus 97

G

González Aguirre S. y Vera O.—Sobre un caso de tumor benigno de mediastino 372

M

Manes J. F. y Silvetti L. M.—Neumopatías diftéricas agudas primitivas en la primera infancia 38

N

Nágera J. M.—Kinesiterapia y pediatría 310

P

Páez de la Torre J. M.—El ácido ascórbico en el sarampión 225

R

Rivarola J. E.—Desprendimientos epifisiarios obstétricos 28

Rivarola J. E.—Hipertrofia del píloro 117

S

Segers A., Ginastera M. F. y Toce A.—Ascaridiosis múltiple 279

Segura A. S., Lavisse J. y Stiefel O. M.—Angiocardiografía en el niño 183

Sujoy E.—Parotiditis tífica. Su gravedad. Consideraciones sobre dos casos 125

Sujoy E.—El factor psíquico en el desencadenamiento del ataque de vómitos con acetonemia 282

U

Ugarte F.—La inapetencia en el niño de primera infancia 132 y 205

V

Vázquez H. J.—Encefalitis postvacunal 13

Psicología y Psiquiatría del Niño

Johnson M. I. y Tavella N. M.—Impercepción auditiva congénita (sordera verbal congénita). (Conclusión) 55

Reca T. y Tavella N. M.—Utilización del dibujo en la Clínica Psicológica-Psiquiatría Infantil 404

Actualidades

Thomas G. F.—Factor Rh. Eritroblastosis fetal 64
Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Agentes terapéuticos y biológicos

para combatirlos. Informe del comité de la "American Academy of Pediatrics" 228 y 317

Sociedad Uruguaya de Pediatría

Sesión del 25 de setiembre de 1944 .. 150
Sesión del 30 de octubre de 1944 ... 250

Sesión del 13 de noviembre de 1944 .. 341
Sesión del 11 de diciembre de 1944 .. 420

Sociedad Uruguaya de Pediatría y Sociedad Uruguaya de Nipiología

Sesión conjunta: 16 de octubre de 1944 249

Sociedad Argentina de Pediatría

Segunda sesión científica ordinaria: 12 de junio de 1945 77
Tercera sesión científica ordinaria: 17 de julio de 1945 155
Cuarta sesión científica: 14 de agosto

de 1945 252
Quinta sesión científica: 28 de agosto de 1945 342
Sexta sesión científica: 11 de setiembre de 1945 423

Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Córdoba)

Primera reunión científica del año 1945 158
Segunda reunión científica: 8 de mayo de 1945 159

Tercera reunión científica: 22 de mayo de 1945 256

Sociedad de Puericultura de Buenos Aires

Séptima sesión científica: 26 de octubre de 1944 79

Libros y Tesis

Atlas of the blood in children.—Blackfan K. D. y Diamond L. K.	345	Higiene y alimentación del niño.—Olarrán Chans A.	259
Bronconeumonías en la infancia.—Sujoy E.	84	Las vitaminas en la alimentación del lactante.—Jaso E.	162
Concepto y clínica de los procesos epituberculosos infantiles y su relación con las infiltraciones y la atelectasia.—Tapia M. (Editor)	82	Reseña histórica de la cátedra de Pediatría de Buenos Aires.—Garrahan J. P.	258
Deshidratación en Pediatría. (2ª Edic.)—Del Carril M. J. y Larguía A. ...	83	Significado, uso y valor de los tests.—Veronelli C. A.	425

Análisis de Revistas

Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos	347	Enfermedades del metabolismo	260
Enfermedades del aparato respiratorio ..	166	Terapéutica	85
Enfermedades del aparato gastrointestinal	426	Tuberculosis	175

Necrología

Fallecimiento del Dr. Juan Carlos Bertrand	182
--	-----

Crónica

Alegato en defensa de la Pediatría ...	266	la Facultad de Medicina de La Paz (Bolivia), Prof. Sotelo L. V.	181
Distinción al Prof. M. Acuña	180	Nuevos profesores agregados de Pediatría en el Uruguay	96
Distinción a pediatras argentinos	96	Nuevos profesores de Pediatría en Estados Unidos	96
En memoria del Prof. Centeno	181	Revista Española de Pediatría	181
Homenaje al Prof. Cienfuegos	180	Sociedad Boliviana de Pediatría	96
Jornadas Pediátricas de Guatemala ...	537	Sociedad de Pediatría de El Salvador ..	96
La Universidad Argentina y el momento actual	265	Sociedad de Pediatría de Valparaíso (Chile)	96
Nuevo académico titular: Prof. M. Del Carril	180	Suspensión de actividades de la Sociedad Argentina de Pediatría	353
Nuevo profesor adjunto de Clínica Pediátrica: Dr. Maggi R.	266		
Nuevo profesor de Clínica Pediátrica en			

INDICE DE MATERIAS

A

- Abscesos de pulmón en un prematuro.—Leach W. y Holland M. 169.
- Accidentes. La transfusión en el lactante. Técnica.—Amoroso H. y Oliva G. 420.
- Acción alérgica hidática pulmonar.—Jáuregui M. A., Soto J. A. y Barberousse C. M. 251.
- Acido ascórbico en el sarampión. El—Páez de la Torre J. M. * 225.
- Acné. 229.
- Actividad sin restricción en el pronóstico de la primoinfección tuberculosa. Efectos de la—Levine M. I. 177.
- Afecciones alérgicas. Los antihistamínicos sintéticos y su significación en el tratamiento de las—Bickel G. 85.
- Alcalosis congénita con diarrea.—Darrow D. C. 427.
- congénita con diarrea.—Gamble J. L., Fahey, K. R., Appleton J. y Mac Lean E. 426.
- Alimentación individual de lactantes, prematuros y a término. Bases metabólicas para la—Gordon H. H. y Levine S. Z. 260.
- Aminoácidos. Administración parenteral de—Hartmann A. F. 87.
- Anemia eritroblástica de Cooley, con presentación de un caso. Breve reseña histórica y bibliográfica.—Caselli E. y Sribman I. 78 y * 187.
- hemolítica en la infancia.—David J. K. y Minot A. S. 347.
- Angina de Vincent. 337.
- Angiocardiografía en el niño.—Segura A. S., Lavisse J. y Stiefel O. M. 158 y * 183.
- Anticoqueluchosa. Vacunación preventiva—Magliano H., Slech T. y Calandria F. H. 80.
- Antihistamínicos sintéticos y su significación en el tratamiento de las afecciones alérgicas. Los—Bickel G. 85.
- Aplicación del pulmón izquierdo y malformación cardíaca.—Casaubon A., Cucullu L. M. y Mosquera J. E. * 3.
- Ascariidiosis múltiple.—Segers A., Ginastera M. F. y Toce A. 155 y * 279.
- Asfixia del recién nacido.—Litchfield H. R. 173.
- neonatorum. Aspectos pediátricos de la—Biggs A. D. 173.

- Asistencia del niño pequeño en verano. Su importancia y su relación con la mortalidad infantil. La—Gianelli C. 249.
- Aspectos pediátricos de la asfixia neonatorum.—Biggs A. D. 173.
- Atelectasia en la epituberculosis infantil. Comprobación anatómopatológica de la—Llodrá G. y Guzmán A. 176.

B

- Bacilo de Loeffler. Estudio bacteriológico de las anginas en la infancia, con especial investigación del.—Sujoy E. y Clurfan N. 344.
- Bases metabólicas para la alimentación individual de lactantes prematuros y a término.—Gordon H. H. y Levine S. Z. 260.
- Blenorrea con cuerpos de inclusión. 229.
- Botulismo. 229.
- Brucelosis. 230.

C

- Calidad de la leche que consume Montevideo. Algunas consideraciones sobre la—Murguía L. J. 151.
- Cancroide. 230.
- Carbunco. 229.
- Cistinuria en la infancia. Metabolismo intermedio de los aminoácidos azufrados.—Caselli E. G. 253 y * 366.
- Coagulación de la sangre en las trombopenias esenciales. Notas sobre la—Feissley R. 348.
- Cólera 244
- Colorado Tick Fever ("Tick Toxemia", Fiebre montañosa, Fiebre montañosa americana), Fiebre tiroidea de Sao Paulo, Fiebre Boutonneuse. 326.
- Coqueluche (Tos convulsiva). 321.
- Corea. 244.
- Cráneoctabes precoz. Evolución ulterior de lactantes con (Concurrentes a un dispensario).—Cucullu L. M. y López Helio R. 80.

D

- Declaración votada por la Sociedad Uruguaya de Pediatría. 155.

- Deformaciones torácicas como secuela de pleuresia purulenta tratada con penicilina.—Piantoni C., Torres F. y Di Majo S. 160.
- Dermatosis parasitaria del cuero cabelludo: Tiña microscópica.—Oliva Funes E. 160.
- Desprendimientos epifisarios obstétricos.—Rivarola J. E. * 28.
- Diabetes, gestación y recién nacido. Antecedente analítico y características del recién nacido. (Trabajo de incorporación a la sociedad).—Burgos H. I. 157.
- gestación y recién nacido.—Burgos H. I. * 289 y * 379.
- gestación y recién nacido. (Aspecto y conducta médico social).—Burgos H. I. 342.
- insípida. Relato de 2 casos de 9 y 2 años respectivamente.—Carol Lugones, Julia C. A. y Perina Cáceres H. * 267.
- Diagnóstico y tratamiento de infecciones graves en primera y segunda infancia. Puesta al día de la experiencia hecha desde que se usa la terapéutica sulfamidada. III Infecciones meningocócicas.—Goldring D., Maxwell R. y Hartmann A. F. 93.
- Diaminofenil-5'-tiazulfona (Promizole). Efectos sobre la tuberculosis experimental del 4,2'—Feldman W. C., Hinshaw H. C. y Mann F. C. 178.
- Dibujo en la Clínica Psicológica-Psiquiátrica Infantil. Utilización del—Reca T. y Tavella N. M. * 404.
- Difteria. 245.
- Difterias agudas primitivas en la primera infancia. Neumopatías—Manes J. F. y Silveti L. M. * 38.
- Disentería bacilar. 247.
- E
- Encefalitis (Epidémica). 247.
- postvacunal.—Vázquez H. J. * 13.
- Encefalomielititis. (Equina, tipos este y oeste). 248.
- Enfermedades a virus. Consideraciones acerca de la reacción de la fijación del complemento en el diagnóstico de las—Elkeles G. * 97.
- causadas por Rickettsias. 325.
- Enfermedad celíaca, teoría de la acalasia.—Caselli E. G., Delle Donne R. y Etchavarría, V. 423.
- de Milroy, con dos observaciones personales.—Caselli E. 78 y * 106.
- hemolítica del feto y del recién nacido.—Wiener A. S., Wexler I. B. y Gamrin E. 347.
- Enfisema mediastínico y subcutáneo en el curso de una crisis asmática.—Larguía A. y Sojo E. T. 344.
- obstructivo generalizado en primera infancia.—Nelson W. E. y Smith L. W. 169.
- Epituberculosis infantil. Comprobación anatómopatológica de la ateletasia en la—Llodrá G. y Guzmán A. 176.
- Erisipela. 248.
- Eritroblastosis fetal en madres con sangre Rh positiva.—Polayes S. H. 351.
- fetal. Factor Rh.—Thomas G. F. 64.
- Escarlatina. 327.
- Esplenectomía. Ictericia hemolítica congénita.—Cucullu L. M., Rivarola J. E. y Cossoy S. 423.
- Esplenomegalia congestiva de Ferrata. Esplenectomía. Curación.—Casaubon A., Letamendi A., Díaz I. G. C. y Mosquera J. E. 342 y * 355.
- Estudio demográfico de la mortalidad por prematuridad y debilidad congénita en el período natal en la Ciudad de Buenos Aires. Quinquenio 1937-1941.—Aguilar Giraldes D. 424.
- demográfico de la mortalidad y natalidad en la capital. Quinquenio 1937-1941.—Aguilar Giraldes D. 252.
- F
- Factor psíquico en el desencadenamiento del ataque de vómitos con acetonemia. El—Sujoy E. 156 y * 282.
- Rh. Eritroblastosis fetal.—Thomas G. F. 64.
- Faringitis y amigdalitis exudativas endémicas. Comisión de enfermedades respiratorias agudas. 170.
- Ferrata. Esplenomegalia primitiva congénita de—Casaubon A., Letamendi A., Díaz I. G. C. y Mosquera J. E. * 355.
- Fiebre amarilla. 337.
- macular de las montañas rocallosas. 326.
- paratifoidea. 320.
- tifoidea. 334.
- tifoidea endémica. 326.
- tifoidea epidémica, 325.
- Fijación del complemento en el diagnóstico de las enfermedades a virus. Consideraciones acerca del valor de la reacción.—Elkeles G. 159.
- G
- Gangrena aséptica del miembro inferior producida "in útero".—Claritat J., Solovey G. y Bonaba J. M. 422.
- gaseosa. 317.
- Gastroenteritis aguda en niños: Revisión de 411 casos (1936-1943) y una plan de investigación y tratamiento.—Gunn W. 429.
- Gestación y recién nacido. Antecedente analítico y característica del recién nacido. Diabetes.—Burgos H. I. 157.
- y recién nacido. Diabetes.—Burgos H. I. * 289 y * 379.
- Giercke V. enfermedad de—Suárez Perdiguero M. 262.
- Gonorrea (Oftalmía, uretritis, vaginitis). 317.
- Gramicidina, etc., en las enfermedades infectocontagiosas agudas. Quimioterapia, penicilina.—230.
- Gripe. 318.

- Gripe a virus A en lactantes y niños. Una epidemia de.—Adams J. M., Thigpen M. P. y Rickard D. E. 167.
- Guardia y policlínicas infantiles de emergencia, del Hospital "Pereira - Rossell".—Iglesias M. E., Norbias A., Rodríguez Abadie B., Uteda M. E. y Larrosa A. 341.

H

- Hemangiomas laríngeos del lactante. Roentgenoterapia de los.—Kasabach H. H. y Donlan C. P. 175.
- Hemoglobina en 2.205 niños de escuelas rurales de Florida. Valores de la—Abbot O. D., Towsend R. O. y Ahmann C. F. 353.
- Hiedra ponzoñosa o roble ponzoñoso. 323.
- Higienización de la leche. Conclusiones sobre. El problema de la—Schiaffino R. 153.
—de la leche de vaca. El problema de la—Luchesi P. P. 150.
- Hipertrofia del píloro.—Rivarola J. E. * 117.

I

- Ictericia hemolítica constitucional. Patogénesis de la—Willeneger H. 351.
—hemolítica congénita, esplenectomía.—Cucullu, L. M., Rivarola J. E. y Cossoy S. 423.
- Impercepción auditiva congénita. (Sordera verbal congénita), con ilustración de un caso complicado con sordera parcial. (Conclusión).—Johnson M. I. y Tavella N. M. * 55.
- Impétigo. 318.
—Sobre el tratamiento del—Virasoro J. E., Pellerano J. C. y Savón Salaverry J. 79.
- Inapetencia del niño de la primera infancia. Ugarte F. 77, * 132 y * 205.
- Infecciones causadas por hongos (tiña, pie de atleta). 248.
—estafilocócicas. 331.
—meningocócicas. Diagnóstico y tratamiento de infecciones graves en primera y segunda infancia. Puesta al día de la experiencia hecha desde que se usa la terapéutica sulfamida.—Goldring D., Maxwell R. y Hartmann A. F. 93.
—nasofaríngeas. (Aparte de la escarlatina y la difteria). 329.
- Inflamaciones pulmonares abacterianas.—Carvallo R., Alix J. 166.
- Ingestión de kerosene complicada con neumonía, neumotórax, neumopericardio y enfisema subcutáneo.—Lavenstein A. 173.
- Intoxicación alimenticia del lactante. Contribución a la clínica, patogenia y terapéutica de la llamada—Nissler K. 427.

K

- Kinesiterapia y pediatría.—Nágera J. M. * 310.

L

- Labio leporino. Resultados. Una técnica para—Detchessarry R. * 197.
- Laríngeos del lactante. Roentgenoterapia de los hemangiomas—Kasabach H. H. y Donlan C. P. 175.
- Leche. Fundamentos de la pasteurización de la—Ledesma C. H. 154.
—de consumo. Condiciones higiénicas de la—Pastorino A. E. 154.
- Leucemia mielógena crónica en la infancia.—Keith H. M. 352.
- Leucemias. Sobre la biología de las—Rohr C. 347.
- Linfogranuloma venéreo (Linfogranuloma inguinal), etc. 319.
- Lipidemia. Estudios sobre la—Jiménez Díaz C. y Castro Mendoza H. 260.
- Lobulectomía por bronquiectasia. Presentación de dos casos de—Goycochea O. L. de y Begue E. 256.

M

- Malformación cardíaca. Aplasia del pulmón izquierdo y—Casaubon A., Cucullu L. M. y Mosquera J. E. * 3.
—pulmonar quística congénita.—Salgado Riera M. 168.
- Medicamentos nasales vasoconstrictores. Uso y abuso de los—Kully B. M. 171.
- Meningitis meningocócica (epidémica). 320.
—neumocócica. 320.
—neumocócica. Terapéutica combinada de penicilina y sulfamida en el tratamiento de—Warin A. J. y Smith M. H. D. 94.
—Bacilo hemophilus influenzae. 319.
—por bacilos de Pfeiffer en lactantes, tratados con la asociación medicamentosa sulfonamida-penicilina. Tres casos de curación de—Bonaba, J., Surraco N. L., Caritat J., Solovey, G. y Fonseca D. 251.
—por hemophilus influenzae tipo B. Tratamiento de la—Alexander H. E. 92.
—tuberculosa. Empleo de quimioterapia en un caso de—Keith H. M. 177.
- Metabolismo intermedio de los aminoácidos azufrados. Cistinurias en la infancia.—Caselli E. 253 y * 366.
- Mezclador higiénico para leche materna.—Bettinotti S. I. 256 y * 316.
- Milroy enfermedad de. (Con dos observaciones personales)—Caselli E. G. * 106.
- Mixedema congénito.—Saldún de Rodríguez M. L. y Solovey G. 422.
- Mononucleosis infecciosa.—Contratto A. W. 350.
- Mortalidad y natalidad en la capital. Quinquenio 1937-1941. Estudio demográfico de la.—Aguilar Giraldes D. 252.
—por prematuridad y debilidad congénita en el período natal en la ciudad de Buenos Aires. Quinquenio 1937-1941.—Aguilar Giraldes D. 424.

N

- Natalidad en la capital. Quinquenio 1937-1941. Estudio demográfico de la mortalidad y—Aguilar Giraldes D. 252.
- Neoprontosil. 240.
- Neumonía. 323.
- Neuropatías diftéricas agudas primitivas en la primera infancia.—Manes J. F. y Silveti L. M. 38.
- por hidrocarburos.—Meneghello J., Guasch J. y Eberhard R. 168.

P

- Parotiditis epidémica (paperas). 321.
- tífica. (Su gravedad. Consideraciones sobre dos casos).—Sujoy E. 77 y * 125.
- Pasteurización de la leche. Fundamentos de la—Ledesma C. H. 154.
- Pediatría y kinesiaterapia.—Nágera J. M. * 310.
- Penicilina. 235.
- en el tratamiento de la meningitis.—Rosenberg D. H. y Arling P. A. 91.
- en neumonías sulfamidorrresistentes con referencias especiales a la infección estafilocócica y al empiema. La—Bennet T. I. y Parkes T. 90.
- en el tratamiento de la oftalmía neonatorum.—Sievers J. J., Knott L. W. y Soloway H. M. 92.
- Gramicidina, etc., en las enfermedades infectocontagiosas agudas. Quimioterapia—230.
- Pericarditis purulenta en un lactante de dos meses, tratada con—Garrahan J. P., Thomas G. A. y Caprile A. 254.
- Su uso en Pediatría.—Herrell W. E. y Kennedy R. L. J. 91.
- Sus usos, limitaciones, difusión y determinación, con análisis de 150 casos en los que fué empleada.—Herrel W. E., Nichols D. R. y Heilman D. H. 89.
- y su aplicación en Pediatría. La—Albores J. M. * 435.
- y sulfamida en el tratamiento de meningitis neumocócica. Terapéutica combinada. de—Waring A. J. y Smith M. H. D. 94.
- Pericarditis purulenta en un lactante de dos meses, tratada con penicilina.—Garrahan J. P., Thomas G. A. y Caprile A. 254.
- Peste 322.
- Pfeiffer en lactantes, tratados con la asociación medicamentosa de sulfamida-penicilina. Tres casos de curación de meningitis por bacilos de—Bonaba J., Surraco N. L., Caritat J., Solovey G. y Fonseca D. 251.
- Pielitis. 324.
- Plasmocitosis difusa en el pulmón de prematuros y débiles congénitos.—Feyter F. 170.
- Pleurésia tuberculosa con derrame en la primera infancia.—Hardy J. B. y Kendig E. L. 177.

- Pneumotórax espontáneo en el recién nacido.—Arriagada P. y Aguayo R. 169.
- Poliomielitis. (Parálisis infantil). 324.
- Prematuro. Abscesos de pulmón en un—Leach W. y Holland M. 169.
- Prematuros y débiles congénitos. Plasmocitosis difusa en el pulmón de—Feyter F. 170.
- Presentación de dos casos de lóbulectomía por bronquiectasia.—Goycochea O. L. de y Begue E. 256.
- Primoinfección tuberculosa. Efectos de la actividad sin restricción en el pronóstico de la—Levine M. I. 177.
- Promizole. Efectos sobre la tuberculosis experimental del 4,2'-Diaminofenil-5'-tiazulfona.—Feldman W. C., Hinshaw H. C. y Mann F. C. 178.
- Psicológica-Psiquiátrica infantil. Utilización del dibujo en la clínica.—Reca T. y Tavella N. M. 404.

Q

- “Q. Fever”. 326.
- Queratoconjuntivitis epidémica. (Conjuntivitis a virus, queratitis maculosa, conjuntivitis de Shipyard). 319.
- Quimioterapia en un caso de meningitis tuberculosa. Empleo de la—Keith H. M. 177.

R

- Rabia. 325.
- paralítica.—Valdés J. M., Meyer B. y Elkeles G. 256.
- Reacción de la fijación del complemento en el diagnóstico de las enfermedades a virus. Consideraciones acerca de la—Elkeles G. * 97.
- Reacciones séricas. 328.
- Recién nacido. Antecedente analítico y características del recién nacido. Diabetes. Gestación y—Burgos H. I. 157.
- nacido. Diabetes, gestación y—Burgos H. I. * 289 y * 379.
- Resfrío común. 244.
- Roentgenterapia de los hemangiomas laríngeos del lactante.—Kasabach H. H. Donlan C. P. 175.
- Rubeola. 326.
- Ruptura traumática del bazo.—Mazel M. S. 353.

S

- Sarampión. 327.
- El ácido ascórbico en el—Páez de la Torre J. M. 225.
- “Scrub Typhus”. 326.
- Servicio médico de urgencia para lactantes. Nuestra actuación en el—Apprato J., Scolpini V., García Ramos R. y Magnol R. 341.
- Síndrome celiaco. I: Determinación de las grasas en las materias fecales; condición de seguridad de dos métodos químicos y del cálculo microscópico; eliminación de

- materias fecales y de grasas fecales en los niños normales.—Andersen D. H. 431.
- Síndrome celíaco. II. Excreción fecal en la deficiencia pancreática congénita, en distintas edades y con varias dietas, con discusión de la dieta óptima.—Andersen D. H. 432.
- celíaco. III: Terapéutica dietética para la deficiencia pancreática congénita.—Andersen D. H. 433.
- de Foerster.—Saldún de Rodríguez M. L., Solovey G. y Bonaba J. M. 421.
- neuroedematoso.—Valdés J. M., Segura A. y Perina Cáceres H. 257.
- Sulfabnamida-succinilsulfatiazol-sulfasuxidina-sulfamerazina-gramicidina. 241.
- Sulfacetimida. 240.
- Sulfadiazina. 233 y 241.
- sódica. 234.
- Sulfaguanidina. 234 y 241.
- Sulfamerazina. 235.
- Sulfametazina. Absorción, excreción y distribución de la—Volini I. F., Ewbring C. M. y Schorsch H. A. 95.
- Sulfamida en el tratamiento de meningitis neumocócica. Terapéutica combinada de penicilina y—Waring A. J. y Smith M. H. D. 94
- Sulfanilamida. 231 y 240.
- Sulfapiridina. 240.
- sódica monohidratada. 240.
- Sulfasuxidina. 235.
- Sulfatiazol. 233 y 240.
- Sulfanamida-penicilina. Tres casos de curación de meningitis por bacilos de Pfeiffer en lactantes, tratados con la asociación medicamentosa.—Bonaba J., Surraco N. L., Caritat J., Solovey G. y Fonseca D. 251.

T

- Técnica y accidentes. La transfusión en el lactante.—Amoroso H. y Oliva G. 420.
- Terapéutica combinada de penicilina y sulfamida en el tratamiento de meningitis neumocócica.—Waring A. J. y Smith M. H. D. 94.
- sulfamidada. III. Infecciones meningocócicas. Diagnóstico y tratamiento de infecciones graves en primera y segunda infancia. Puesta al día de la experiencia hecha desde que se usa. La—Goldring D., Maxwell R. y Hartmann A. F. 93.
- Tétanos. 331.
- Tiña microscópica. Dermatitis parasitaria del cuero cabelludo.—Oliva Funes E. 160.

- Transfusión en el lactante. Técnica y accidentes. La—Amoroso H. y Oliva G. 420.
- Tratamiento de forunculosis múltiple con penicilina.—Coleman R. y Sako W. 95.
- de la meningitis por hemophilus influenzae tipo B.—Alexander H. E. 92.
- Triquinosis. 332.
- Tuberculosis. 333.
- Tuberculosis asintomática cicatrizada.—Kassowitz K. E. 175.
- experimental del cobayo. Efectos de la estreptomycin sobre la—Feldman W. H. y Hinshaw H. C. 179.
- experimental del 4,2'-Diaminofenil-5'-tiazosulfona (Prominole), efectos sobre la—Feldman W. C., Hinshaw H. C. y Mann F. C. 178.
- Tularemia. 333.
- Tumor benigno de mediastino posterior. Su extirpación. Sobre un caso de—González Aguirre S. y Vera O. 254 y * 372.

U

- Uréter doble unilateral.—Jáuregui M. A. y Soto J. A. 250.
- Uso y abuso de los medicamentos nasales vasoconstrictores.—Kully B. M. 171.
- de sulfanilamida. Como consecuencia del—241.

V

- Vacunas múltiples. 334.
- Vacunación preventiva antioqueluchosa.—Magliano H., Slech T. y Calandria F. H. 80.
- Varicela. 336.
- Viruela. 336.
- Virus. Consideraciones acerca del valor de la reacción de fijación del complemento en el diagnóstico de las enfermedades a—Elkeles G. 159.
- A, en lactantes y niños. Una epidemia de gripe a—Adams J. M., Thigpen M. P. y Rickard D. E. 167.
- Vitamina C.—ácido ascórbico— en la hiperhidrosis infantil. Acción de la—Damianovich J. y Ravizzoli R. A. *221.
- Volumen sanguíneo en los niños normales.—Valdés J. M., Piantoni C., Sosa Gallardo J. B. y Caputto R. 158.
- Vómitos con acetonemia. El factor psíquico en el desencadenamiento del ataque de—Sujoy E. 156 y * 282.
- Vulvovaginitis a gonococo.—Oliva Funes E. 160.

INDICE DE AUTORES

A

Abbot O. D.—353.
 Adams J. M.—166.
 Aguayo R.—169.
 Aguilar Giraldes D.—77, 252 y 424.
 Ahmann C. F.—353.
 Albores J. M.—95, 157 y 435.
 Alexander H. E. 92.
 Alix J.—166.
 Amoroso H.—420.
 Andersen D. H.—431, 432 y 433.
 Appleton J.—426.
 Appratto J.—341.
 Arling, P. A.—91.
 Arriagada P.—169.

B

Barberousse C. M.—251.
 Begue E.—256.
 Bennet T. I.—90.
 Bettinotti S. I.—255, 256 y 316.
 Bickel G.—85.
 Biggs A. D.—173.
 Blackfan K. D.—345.
 Bonaba J. M.—251, 421 y 422.
 Bonduel A.—156.
 Bortagaray M. H.—79, 80 y 81.
 Burgos H. I.—157, 289, 342 y 379.

C

Calandria F. H.—80.
 Caprile A.—254.
 Caputto R.—158.
 Caritat J.—251 y 422.
 Carol Lugones C.—267.
 Carvalho J. R.—166.
 Casaubon A.—3, 342 y 355.
 Caselli E. G.—78, 106, 187 253, 254, 366 y 423.
 Castro Mendoza H.—260.
 Claveaux E. M.—151.
 Clurfan N.—344.
 Coleman R.—95.
 Contratto A. W.—350.
 Cossoy S.—423.
 Cucullu L. M.—3, 80, 81 y 423.

D

Damianovich J.—221.
 Darrow D. C.—427.
 David J. K.—347.
 Del Carril M.—83.
 Delle Donne R.—423.
 Detchessarry R.—197.
 Diamond K. L.—345.
 Díaz I. G. C.—342 y 355.
 Di Majo S.—160.
 Donlan C. P.—175.

E

Ederhard R.—168.
 Elizalde F. de.—77 y 251.
 Elkeles G.—97, 159 y 256.
 Etchavarria V.—423.
 Ewbring C. M.—95.

F

Fahey K. R.—426.
 Feissley R.—348.
 Feldman W. C.—178 y 179.
 Feyter F.—170.
 Filippi de, F.—258.
 Fonseca D.—251.

G

Gamble J. L.—426.
 Gamrin E.—347.
 García Ramos R.—341.
 Garrahan J. P.—254 y 258.
 Gianelli C.—249.
 Ginastera M. E.—155 y 279.
 Goldring D.—93.
 González Aguirre S.—83, 254 y 372.
 Gordon H. H.—260.
 Goycochea O. L. de 256.
 Guasch J.—158.
 Gunn W.—429.
 Guzmán A.—176.

H

Hardy J. B.—177.
 Hartmann A. F.—87 y 93.
 Heilman D. H. 89.
 Herrell W. E.—89 y 91.
 Hinshaw H. C.—178 y 179.
 Holland M.—169.

I

Ibáñez G.—172.
 Iglesias M. E.—341.

J

Jaso E.—162.
 Jáuregui M. A.—250 y 251.
 Jiménez Díaz C.—260.
 Johnson M. E.—55.
 Julia C. A.—267.

K

Kasabach H. H.—175.
 Kassowitz K. E.—175.
 Keith H. M.—177 y 352.
 Kending E. L.—177.
 Kennedy R. L. J.—91.
 Knott L. W.—92.
 Kully B. M.—171.

L

Larguía A.—83 y 344.
 Larrosa A.—341.
 Lavenstein A.—173.
 Lavise J.—158 y 183.
 Leach W.—169.
 Ledesma C. H.—154.
 Letamendi A.—342 y 355.
 Levine M. I.—177.
 Levine S. Z.—260.
 Litchfield H. R.—173.
 López H. R.—80.
 Luchesi L. L.—150.
 Llodrá G.—176.

M

Macera J. M.—156 y 344.
 MacLean E.—426.
 Magliano H.—79 y 80.
 Magnol R.—341.
 Manes J. F.—38.
 Mann F. C.—178.
 Maxwell R.—93.
 Mazel M. S.—353.
 Méndez.—344.
 Meneghello J.—168.
 Meyer Burn.—256.

- Millán Vera.—168.
 Minot A. S.—347.
 Mosquera J. E.—3, 342 y 355.
 Murguía L. J.—151.
 Murtagh J. J.—81.
- N
- Nágera J. M.—310.
 Nelson W. E.—169.
 Nichols D. R.—89.
 Nissler K.—427.
 Norbias B.—341.
- O
- Olarán Chans A.—259.
 Oliva G.—420.
 Oliva Funes E.—160.
- P
- Páez de la Torre J. M.—225.
 Parkes T.—90.
 Pastorino A. E.—154.
 Pellerano J. C.—79.
 Pierina Cáceres H.—257 y 267.
 Piantoni C.—158 y 160.
 Polayes S. H.—351.
- R
- Ravizzoli R. A.—221.
- Reca T.—404 y 425.
 Rickard D. E.—167.
 Rivarola J. E.—28, 117 y 423.
 Rodríguez Abadie B.—341.
 Rohr C.—347.
 Rosenberg D. H.—91.
- S
- Sako W.—95.
 Saldún de Rodríguez M. L.—
 421 y 422.
 Salgado Riera M.—168.
 Sampayo R.—175, 176 y 346.
 Savón Salaberry J.—79.
 Scolpini V.—341.
 Schiaffino R.—153.
 Schorsch H. A.—95.
 Schweizer F.—255.
 Segers A.—155, 156 y 279.
 Segura A. S.—158, 183 y 257.
 Sievers J. J.—92.
 Silvetti L. M.—38.
 Slech T.—80.
 Smith L. W.—169.
 Smith M. H. D.—94.
 Sojo E. T.—344.
 Solovey G.—251, 421 y 422.
 Soloway H. M.—92.
 Sosa Gallardo J. B.—158.
 Soto J. A.—250 y 251.
 Sribman I.—78 y 187.
 Stiefel O. M.—158 y 183.
 Suárez Perdiguero M.—262.
- Sujoy E.—77, 84, 125, 156,
 157, 282 y 344.
 Surraco N. L.—251.
- T
- Tapia M.—82.
 Tavella N. M.—55 y 404.
 Thigpen M. P.—167.
 Thomas G. F.—64 y 254.
 Toce A.—279.
 Torres F.—160.
 Townsend R. O.—353.
- U
- Ugarte F.—77, 132 y 205.
 Uteda M. E.—341.
- V
- Valdés J. M.—158, 256 y 257.
 Vera O.—254 y 372.
 Veronelli C. A.—424.
 Virasoro J. E.—79.
 Volini I. F.—95.
 Vázquez H. J.—13.
- W
- Waissmann M.—165.
 Waring A. J.—94.
 Wexler I. B.—347.
 Wiener A. S.—347.
 Willenegger H.—351.