

LA PENICILINA VISTA EN PERSPECTIVA (*)

por el

PROF. HOVARD FLOREY

De la Universidad de Oxford

Es evidente que los pueblos primitivos que usaban los hongos para curar las heridas no tenían una visión racional de lo que hacían, pero ha de cuidarse el aceptar los aparentes beneficios si la gente ha creído que el estiércol de vaca o los excrementos del Dalai Lama poseían facultades terapéuticas.

Aunque la acción antagónica de las bacterias entre sí fué ya descrita en 1874 por Roberts, y en el '77 por Pasteur y Joubert, fué Babes (1885) el primero que expuso las ideas de hoy: "Uno de nosotros—decía—ha estudiado experimentalmente el modo por el cual las bacterias producen sustancias químicas que pueden perjudicar a otras especies, de manera que cuando el estudio del antagonismo recíproco esté lo suficientemente avanzado, una enfermedad producida por un tipo de bacterias podrá ser tratada por otro tipo. La acción recíproca de las bacterias es mucho más evidente si una se siembra después de otra. La bacteria que se inocular en primer lugar en la gelatina actúa de dos modos, sobre la que se siembra después: 1) Por su acción química. 2) Por su acción vital."

Piocianasa.—Sin poder determinar exactamente su naturaleza, podemos afirmar que la piocianasa no era la enzima de Emmerich y Löw; sería, probablemente, una mezcla de sustancias antibacterianas que produce el *pseudomonas pyocyanea*, que a comienzos de siglo se empleó experimentalmente en clínica y hasta se llegó a fabricar comercialmente para su aplicación tópica.

(*) El profesor Hovard Florey, que trabajó con Ramón y Cajal en el Instituto Cajal, de Madrid, pronunció esta conferencia en la sesión de la Real Academia de Medicina el 9 de diciembre de 1958, bajo la presidencia del profesor J. A. Palanca.

La acción, pues, de los antibióticos ya fué en 1906 captada por Escherich, en la que su acción bactericida era reconocida como superior a la de los antisépticos, al referirse, claro está, a la piocianasa, cuya toxicidad diferencial, la de los antisépticos, había también comprendido Lister.

Observaciones de Lode.—Lode, en 1903, estudió las investigaciones sobre una contaminación accidental, mientras preparaba una placa de *micrococcus tetragenus*, coco gram positivo, el cual producía una sustancia que inhibía los bacilos del ántrax y el *staphylococcus aureus*, pero no el *bacterium coli*, o el bacilo de Friendländer.

Lode mostró que el líquido era bactericida y que no se trataba de una enzima, aunque era muy termolábil, y que tampoco sus productos metabólicos eran tóxicos para los animales.

Descubrimiento de la penicilina.—La Royal Society, y redactada por Leonard Colbrook, publicó una Memoria biográfica del tema. De ella tomamos muchos datos: Fleming trabajó como bacteriólogo a las órdenes de A. Wright (1915), estudiando el fracaso de los antisépticos en el tratamiento de las heridas de guerra, cuyo poder antibacteriano quedaba reducidísimo al diluirse en combinación con los elementos celulares de los tejidos, o las albúminas de los exudados de linfa, resultando, a veces, perjudiciales, pues destruían también los leucocitos.

Fleming, excelente técnico, preparó su mente al lado de Wright, para llegar en 1922 al descubrimiento de un fermento existente en las secreciones nasales, capaz de disolver los microbios, y que él denominó "lizosima".

En 1928 descubrió otro agente antibacteriano, elaborado por un *penicillium*, al observar unas colonias de estafilococos que crecían en una placa de agar; vió que una de ellas, en la vecindad de un hongo contaminado, se hacía traslúcida, sufría de lisis. Este hecho llamó poderosamente la atención de Fleming, de agudo poder de observación, que lo cultivó en caldo, en donde era excretada la sustancia antibacteriana, a la que llamó "penicilina". Este caldo resultó ser mucho más nocivo para las bacterias que para los leucocitos, lo que le diferenciaba de otros antisépticos; hasta el extremo de poder diluirlo 800 veces y aún interfería el desarrollo de gérmenes sensibles.

Todavía pudo determinar los organismos contra los cuales era activo, generalmente los gram-positivos, e inyectó intravenosamente 20 c. c. en conejos, sin que se apreciaran inconvenientes, utilizándose en el laboratorio como caldo diferencial y como antiséptico local.

Sin embargo, el descubrimiento de la penicilina no implicó nuevas ideas científicas. Fleming no concibió la idea de que la penicilina podía ser un agente quimioterápico sistemático que entrara en el torrente circulatorio para pasar a las partes infectadas sin perjudicar al huésped. Debió haber habido un caldo crudo de suficiente concentración para advertir las propiedades terapéuticas en las infecciones estreptocócicas experimentales en el conejo, métodos ya empleados por Morgenroth y Levy (1911), y por Domagk, más tarde (1930).

Fleming, que no era químico, sólo investigó en cultivos bacteriológicos y en células aisladas, pero fué Raistrick (1930), con un equipo de químicos, quienes hicieron los primeros estudios de los productos de hongos, deduciendo que era demasiado lábil para manejarla, abandonando su estudio.

Investigaciones en Oxford.—Bajo la dirección de Chain comenzó el estudio de la "lizosima", la penicilina y otro tercer antibiótico. Advertida que la actividad de la penicilina perduraba algunos meses, Heatley cultivó el *penicillium notatum* en una mezcla salina, a la cual dicho moho segregaba penicilina. Heatley definió "la unidad Oxford", pudiendo así llegar a comparar distintas preparaciones, las cuales, aun en soluciones más potentes, seguían siendo atóxicas. Fleming señaló que las gotitas amarillas que aparecían en la superficie del hongo en los cultivos son más activas que el líquido mismo y tampoco tóxicas, como lo demostró el ratón.

En efecto, el material sin refinar, que en la actualidad sabemos contenía un 1 por 100 de penicilina, poseía una ligerísima toxicidad, y era poderosamente antibacteriano, mucho más potente que la mayoría de los antisépticos.

Se pensó así en la posibilidad de sintetizarla, evitando los cultivos laboriosos. En el departamento de Florey, un equipo de químicos, bajo la dirección de Robinson y la colaboradora Hodgkin, ésta fué la que estableció definitivamente la estruc-

tura de la penicilina con el análisis de los cristales mediante los rayos X. Se determinaron sus propiedades farmacológicas y su toxicidad, se amplió el número de gérmenes contra los cuales la penicilina era activa, y resultó ser activa en presencia de humores orgánicos, incluso el pus, propiedad que lo diferenciaba de las sulfamidas conocidas.

Se trataba, en realidad, como lo demostraron experimentos en animales, de un agente quimioterápico sistemático, que ya había sido probado frente a un estreptococo hemolítico, a un estafilococo y al *clostridium septicum*, interesando éste ante la posibilidad de la gangrena gaseosa en las heridas de guerra.

Se estudió una de las posibilidades de la inestabilidad de la penicilina, es decir, la contaminación con bacterias que producían la enzima penicilinasas.

Estudios en los Estados Unidos.—En primer lugar, se planteó con Coghill y May la posibilidad de la fermentación en cultivo sumergido, obteniéndose cantidades pequeñas, pero concretas, de penicilina gracias a las ventajas tecnológicas.

Se obtuvieron nuevas estirpes de *penicillium* al producir mutaciones artificiales por rayos X, ultravioleta, etc. Los métodos de fermentación fueron asimismo mejorados.

Trabajos ulteriores.—El tratamiento de heridas por aplicación local puso de manifiesto la posibilidad de suturarlas, y en las que se mantenía una bacteriostasis química, con una sutura más rápida y mucho menos tejido cicatricial. El tratamiento general de la sepsis mejoró mucho. Se advirtió también que los espiroquetos eran sensible y que era posible tratar la sífilis con dosis más altas y con soluciones salinas relativamente insolubles, que convirtieron la administración en un hecho más sencillo.

Con el tratamiento de millares de casos apareció el grave inconveniente de la sensibilización, aunque hemos de reconocer que es raro.

La penicilina y la ciencia médica. — El descubrimiento de Fleming, si bien no añadió ideas científicas nuevas a la ciencia médica—hecho después de 1939 sobre la base de los trabajos de Domagk—, constituyó un gran estímulo en el campo de la

investigación. Pero no hay que olvidar la maravillosa suerte que acompañó al descubrimiento de la penicilina; como pueden recordar, Dubos (1939) había estudiado la tirotricina antes de que se comenzara el trabajo sobre la penicilina, pero tuvo la mala suerte de trabajar con un compuesto tóxico, algo muy semejante a lo que había pasado a Emmerich y Löw con la pio-cianasa.

La penicilina, junto a los otros antibióticos, a las sulfamidas, que ya en 1940 habían influido notablemente en la práctica médica, ejercieron un papel preponderante en relación con ciertas enfermedades infecciosas. Actualmente, todo el que quiera practicar la Medicina o la Cirugía necesita un profundo conocimiento de la Bacteriología.

Uno de los éxitos más significativos de los nuevos antibióticos ha sido el descubrimiento de la estreptomycinina por Waks-mann, ya que inhibe el crecimiento del bacilo tuberculoso.

En el departamento de Florey, en Oxford, se han estudiado más de cuarenta nuevos antibióticos; uno de ellos ya descubierto por otros investigadores, y estudiado con el nombre de "bacitracina", demasiado tóxico (Florey, 1958) para su empleo parenteral, aunque tópicamente ha alcanzado una difusión extraordinaria.

La acción de un preparado con vitamina B12 sobre el apetito y el desarrollo de 157 niños, a los que se le administraron cinco gammas tres veces al día durante tres días, y luego cinco gammas dos veces al día, es conocida.

Pudo observarse mayor apetito y aumento de peso, aproximadamente, en tres cuartas partes de los niños, con una respuesta mucho más clara en el grupo de niños mayores que en los menores de seis años.

La aplicación tópica de antibióticos tiene eficacia en la prevención del olor axilar, que es consecuencia de la acción bacteriana sobre el sudor apocrino. Shelley y Cahn han observado que la aplicación repetida de neomicina en crema o en loción fué capaz de suprimir totalmente el hedor axila en veinte sujetos en que el procedimiento fué empleado.

GRAVE REACCION A LA LIDOCAINA

Par e l

Dr. Frederick T. Wigand

A un joven de diecinueve años le fué administrada como medicación preanestésica 0,1 gramos de pentobabital sódico. Media hora después se le puso como anestesia local en la mandíbula 12 c. c. al 2 por 100 de lidocaína con epinefrina al 1:50.000. Se le extrajeron 26 dientes y se le hizo alveoplastia sin contratiempo. La medicación postoperatoria fué 300.000 u. de procaína penicilina con 0,3 gramos de sulfato de cobre. A la mañana siguiente el paciente se encontraba sin fiebre y no descomfortablemente, de manera que se consideró alta para las medicaciones de curso normal.

Tres horas y media después de volverse a su domicilio se sintió mal, quedando inconsciente y cianótico. Hospitalizado inmediatamente, se agravó, con profunda cianosis. Su cuerpo quedó frío y relajado; su temperatura de 38,58° C., un pulso de 110 y tensión elevada. El laboratorio reveló una fórmula sanguínea normal y lo mismo la orina. El contenido de oxígeno en sangre fué de 8 volúmenes por 100. Le fué administrado oxígeno, recuperando su lucidez, pero permaneciendo cianótico. Se hizo un diagnóstico de «metemoglobinemia». Se le inyectaron 70 miligramos de azul de metileno intravenosamente. Noventa minutos más tarde el paciente aparecía normal, sin que volviera a torcerse el curso postoperatorio del paciente. (Per «J. Oral Surg.», 7, 1958.)

LA PRACTICA PRIVADA EN HUNGRIA

t De acuerdo con una reciente disposición del Ministerio de Salud Pública, después del 1 de agosto de 1958 ha sido prohibida la práctica privada de la Medicina y de la Odontología en Hungría. Los profesionales de todas las especialidades médicas han sido advertidos de que no deberán percibir remuneración alguna de sus pacientes por servicios prestados, pues ello está en contradicción con la «ética profesional socialista». Cualquier violación será castigada con severas multas y con prisión en caso de reincidencia.

Pero también había sido prohibida anteriormente la práctica profesional de abogados y notarios.

Todos los profesionales quedan así obligados a prestar servicios al Gobierno. La escasez de profesionales en Hungría es notoria desde 1956; han sido más de 500 odontólogos y mil médicos los que han huído del país después de la rebelión anticomunista dominada por el actual régimen.