

pepino. Cena: judías, arroz o patatas. Alguna vez huevos fritos, y de postre frutas o migas con leche.

A fines del año 1940, se vino a vivir a Posadas. En esta época y durante el año siguiente padeció hambre, comiendo muchas veces hierbas. Raramente algo de carne; nada de huevos, poco pescado y poca leche; la ración de pan. Los años 1942, 1943 y 1944 fué logrando mejorar algo la dieta. En el último de ellos durante ocho o diez días no seguidos, comió algún plato de almortas en el almuerzo.

En el año 1945, comidas parecidas a las de los últimos años, unos 150 ó 200 gramos de pescado en una de las dos comidas; unos 100 gramos de leche en el desayuno. Nada de carnes ni grasas, algunos platos de acelgas y espinacas.

Desde febrero último hasta primeros de mayo ha comido casi todos los días en el almuerzo un plato mediano de gachas de almortas, otras veces cocidas; en la cena a menudo otro plato regular de almortas; algunas verduras; café sólo o con escasa leche, o un trozo de pan con aceite. Casi sin excepción estos alimentos durante los tres meses. En mayo, algunos platos de patatas, restringiendo la ingestión de almortas, hasta que enferma, se recluye en su casa y después se hospitaliza, con lo que cesa el consumo de la semilla. Este tipo de alimentación ha coincidido con sus trabajos en el campo. La esposa, que permanecía en el pueblo, hacia alimentación más variada, comiendo raramente gachas de almortas; no tiene ninguna molestia y se encuentra en perfecta salud.

Es evidente la acción latirógena del consumo al par monótono y masivo de la almorta (JIMÉNEZ DIAZ), dos hechos que se dibujan claramente en la alimentación de M. C. A. durante febrero, mar-

zo y abril de 1945, como condición para contraer la enfermedad, favorecidos por varios años previos de hiponutrición. Uno sólo de tales factores, la masividad, fué en cambio insuficiente durante muchos años para originar el padecimiento, al sobre-pesarlo con mucho la variedad y riqueza nutritiva del resto de la dieta.

Como señalamos al principio, se trata del primer caso de latirismo observado en Córdoba. Tiene de particular el que el enfermo, habitante en la provincia desde hace cinco años, ha importado de su tierra (Cuenca) el consumo alimenticio de las almortas, contrariamente a los otros casos andaluces publicados, que importaron la enfermedad (el de J. Arigo, *Rev. Clín. Esp.*, VIII, 5, 1943, la contrajo en la provincia de Zaragoza; el de C. Morcillo, *Rev. Clín. Esp.*, XII, 6, 1944, durante su estancia en la sierra de Santa Elena, Jaén, lindante con la provincia de Ciudad Real; y los dos de P. Camy, *Med. Clín.*, III, 4, 3, enfermaron en la provincia de Ciudad Real). Con esta nota, por último, creemos cumplir un fin profiláctico, pues por las referencias que hemos obtenido, ha existido en Posadas, cierto tráfico de la semilla que de persistir, dadas las deficientes condiciones agrícolas actuales, podría ser el origen de una nueva catástrofe.

## RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

### EL EMPLEO DE LA PENICILINA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

R. KUTZ ECHAVE

San Sebastián

En el libro del Profesor WAKSMAN<sup>1</sup> se demuestra que la acción de la penicilina es sólo un ejemplo de un estado corriente de cosas. Los cultivos puros del laboratorio son completamente artificiales. En la naturaleza se hallan entremezclados los hongos, bacterias y protozoos, y cada uno de ellos activa o inhibe el crecimiento de determinados microorganismos que viven con ellos. Estas acciones inhibitorias se realizan por medio de sustancias que llamamos antibióticos.

Según FLOREY<sup>2</sup> el nombre de antibiótico fué empleado por vez primera por VUILLEMIN (1889) para designar a organismos que no son parásitos y son antagonistas para la vida de otros organismos "del mismo modo que un león es antibiótico para su presa". Este término ha vuelto a ser empleado por WAKSMAN en el año 1941. Últimamente se

usa esta palabra en un sentido restringido y podemos considerar con KOLMER<sup>3</sup> que antibióticos son los agentes antimicrobianos producidos por bacterias, hongos y otros microorganismos vegetales.

PASTEUR y JOUBERT fueron los primeros en el año 1877 en describir este fenómeno de la antibiosis. Demostraron que el crecimiento del *bacillus antracis* podía ser inhibido rápidamente por determinadas bacterias aerobias. Añadiendo estas bacterias a una suspensión del *bacillus antracis* los hacían inofensivos, y podían inyectar los bacilos a animales de experimentación sin producirles daño alguno. PASTEUR y JOUBERT escribieron entonces que estos hechos justificaban las más altas esperanzas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

En 1885, BABES estudió el antagonismo de diferentes bacterias; opinó que este antagonismo era debido a inhibidores químicos determinados y expuso la sugerencia de que estos inhibidores podrían ser usados para combatir enfermedades producidas por otras bacterias.

CANTANI, en el mismo año, basado en el hecho

de que existen bacterias, no nocivas para el hombre, que son letales para otras, insuflaba suspensiones de cultivos de *Bacillus Termo* a enfermos con tuberculosis.

En 1887 el suizo GARRÉ demostró que el antagonismo existente entre el *Pseudomonas fluorescens* y el estafilococo áureo no era debido a que uno de ellos tuviera un crecimiento más rápido que el otro, sino a substancias que elaboraban los microorganismos y que eran letales para la otra especie.

En 1899, EMMERICH y LÖW introdujeron por vez primera en medicina un extracto antibacteriano. Se trataba de un extracto del bacilo piocianíco llamado piocianasa. Parece ser que se empleó en varias enfermedades sin gran resultado y hasta llegó a ser inyectado por vía intrarráquídea.

Por esa época VAUDREMER experimentó con extractos de *Aspergillus* sobre el bacilo tuberculoso.

LODE, en 1903, observó la contaminación de un cultivo de *M. Tetrágénus* por un coco Gram positivo que inhibía el crecimiento del *Tetrágénus*. Inhibía igualmente al estafilococo áureo *in vitro*. Sin embargo, esta acción no fué muy manifiesta en el animal vivo.

En 1913, los norteamericanos ALSBERG y BLACK describieron una substancia, ácido penicílico, producida por el *Penicillium puberulum*. Este cuerpo era activo contra gérmenes Gram positivos y negativos, y ha vuelto a ser estudiado en 1942<sup>4</sup>.

En 1922, FLEMING descubrió una substancia llamada lisozima en el moco nasal de un enfermo de coriza aguda. Era activa *in vitro* contra varios gérmenes, pero no resultó de utilidad en la práctica.

GRATIA y DATH describieron la actinomicetina en el año 1924. Hacia esos años ya era conocido el antagonismo entre bacterias y hongos, pero no se le había dado importancia.

En 1925, ZUCKERMANN y MINKEWITSCH vieron que un bacilo que había contaminado un cultivo de bacilos diftéricos tenía acción inhibidora sobre éstos. El bacilo era el *B. mesentéricus*, y su acción se limitaba solamente al diftérico. Los resultados *in vivo* fueron dudosos.

En septiembre de 1928, FLEMING hizo su descubrimiento fundamental de la lisis de cultivos de estafilocos por un hongo del género *Penicillium* que había contaminado aquellos cultivos. Y FLEMING llamó penicilina a la substancia química producida por el hongo. En los años siguientes FLEMING demostró que esta substancia era más activa sobre los gérmenes Gram positivos que sobre los Gram negativos, y la utilizó para hacer cultivos diferenciales de ambas clases de bacterias. Inoculando la penicilina en animales demostró que no era tóxica para éstos.

FLOREY y colaboradores estaban interesados en estas cuestiones desde el año 1929 cuando empezaron a trabajar con la lisozima. Como esta substancia era inestable, abandonaron los trabajos.

En 1938, FLOREY y CHAIN decidieron examinar detenidamente diferentes productos antibióticos. Entre los primeros que estudiaron están los del *Pseudomonas aeruginosa*, que no dieron buen resultado. Unos meses más tarde se publicaron en

Norteamérica los trabajos de DUBÓS referentes al aislamiento de una substancia antibiótica extraída de los cultivos de un bacilo que se encuentra en la tierra y que llamó gramicidina.

Entonces FLOREY y CHAIN pensaron investigar las propiedades de la penicilina de FLEMING. En agosto de 1940 publicaron los primeros resultados. Estos resultados son el magnífico trabajo de los investigadores de Oxford, con FLOREY y CHAIN a la cabeza.

**ACCIÓN ANTIBACTERIANA DE LA PENICILINA.** — El cuadro siguiente muestra la acción de la penicilina sobre los distintos gérmenes:

#### ACTIVIDAD DE LA PENICILINA

Muy activa sobre:	No activa sobre:
<i>Estafilococos aureus</i>	<i>Bacilos tifico y paratífico.</i>
<i>Estafilococos albus</i> (algunas razas).	<i>Colibacilo.</i>
<i>Estreptococos.</i>	<i>Micrococo melitensis.</i>
<i>Gonococos.</i>	<i>Bacilos disentéricos.</i>
<i>Neumococos.</i>	<i>Bacilo de Pfeiffer.</i>
<i>Meningococos.</i>	<i>Bacilo de Friedländer.</i>
<i>Treponema pallidum.</i>	<i>Bacilo de Koch.</i>
<i>Gérmenes de la gangrena gasosa.</i>	<i>Bacilo piocianíco.</i>
<i>Bacillus antracis.</i>	<i>Estafilococos albus</i> (algunas razas).
<i>Bacilo tetánico.</i>	<i>Estreptococos faecalis.</i>
<i>Bacilo diftérico</i> (experimentalmente).	<i>Vibrión colérico.</i>
<i>Lectospirosis icterohemorrágica.</i>	<i>Tripanosomiasis.</i>
<i>Psitacosis.</i>	<i>Afecciones por virus, a excepción de la Psitacosis.</i>
<i>Espirilos de la fiebre recurrente.</i>	
<i>Actinomicosis.</i>	

**CONOCIMIENTOS QUE HAY QUE TENER EN CUENTA AL EMPLEAR LA TERAPÉUTICA PENICILÍNICA.** — 1) La penicilina es inactiva por vía oral debido a que el HCl la destruye. La penicilina tampoco es activa por vía rectal, ya que es destruida por un fermento (penicilinasa) producido por el colibacilo y gérmenes Gram negativos saprofítos del intestino grueso.

Por lo tanto, la administración de penicilina se hará por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o intrarráquídea) o aplicada localmente.

2) *Concentración de la penicilina en sangre.* — Mediante la inyección intravenosa conseguimos inmediatamente una concentración alta de penicilina en sangre, que luego es seguida de una caída brusca de la misma.

A los 15 minutos la concentración de penicilina se ha reducido en un 50 a 75 por 100 de la concentración inicial, y a los 30 minutos en un 90 por 100; el 10 por 100 restante desaparece en las tres o cuatro horas siguientes.

La mayor parte de la penicilina es excretada por la orina. La cantidad encontrada en ésta representa un 50 a 75 por 100 de la cantidad inyectada. No se sabe todavía cómo se destruye o excreta la cantidad restante de penicilina. Por vía intramuscular la penicilina es absorbida y eliminada más

lentamente. La concentración máxima en sangre se obtiene a la media hora; la concentración alta persiste todavía a los 60 minutos de la inyección, pero cae bruscamente en la segunda hora. El resto se elimina en las tercera y cuarta hora. Todo esto hace ver la necesidad de inyectar la penicilina cada tres o cuatro horas por lo menos.

Por vía subcutánea la penicilina se absorbe en forma parecida a cuando se inyecta intramuscularmente, pero la absorción es más irregular.

3) *Difusión de la penicilina.* — Desde los estudios de RAMMELKAMP y KEEFER se sabe que la penicillina inyectada por vía intravenosa o intramuscular no llega al L. C. R. porque tiene dificultad para atravesar los plexos coroideos. Este hecho es interesante, ya que en casos de meningitis habrá que dar la penicilina introrraquídeamente. ROSENBERG y SYLVESTER dicen que la penicilina tiene más facilidad para atravesar las meninges cuando éstas están inflamadas. Pero, de todas formas, conviene inyectar la penicilina introrraquídeamente en caso de meningitis.

La penicilina llega rápidamente a la cavidad peritoneal después de una inyección intramuscular y alcanza allí concentraciones elevadas. Pero hay que tener en cuenta que en muchas peritonitis hay contaminación por el colibacilo y otros gérmenes Gram negativos que inutilizan la penicilina.

La cantidad de penicilina que llega a la cavidad pleural es pequeña y, por lo tanto, en casos de empiema es necesario inyectarla intrapleuralmente.

La penicilina atraviesa con facilidad la barrera placentaria. La sangre del cordón suele tener una concentración de penicilina igual a la mitad de la concentración de la sangre de la madre. Esto tiene interés para los casos de embarazo complicado por sífilis.

4) *La acción antimicrobiana de la penicilina* no es influenciada por la presencia de sangre, pus o productos de la autolisis de los tejidos. Esto explica la eficacia de la penicilina al ser inyectada en cavidades infectadas (empiema pleural) y la diferencia con el comportamiento de las sulfamidas, que pierden su actividad en presencia de pus o productos de autolisis.

5) *Resistencia a la penicilina.* — Varios investigadores han hecho cultivos de estafilococos a los que se iba añadiendo progresivamente cantidades crecientes de penicilina, empezando por dosis no letales para los gérmenes. Éstos adquirieron poco a poco una resistencia a la acción de la penicilina. Cuando aumenta la resistencia a la penicilina los gérmenes se hacen menos virulentos.

Los gérmenes que adquieren *in vitro* más fácilmente la resistencia a la penicilina son los estafilococos; los estreptococos la adquieren con más dificultad y los neumococos son los que muestran la dificultad mayor. Sin embargo, en los estafilococos la resistencia es un carácter temporal que pierden al ser cultivados en caldo corriente, mientras que los neumococos conservan la cualidad adquirida (TODD y colaboradores<sup>5</sup>).

Es de prever que en la práctica clínica algunos gérmenes puedan adquirir una resistencia a la ac-

ción de la penicilina si se trata a los enfermos con dosis insuficientes<sup>6</sup>.

De todas maneras, la resistencia a la penicilina se consigue mucho más difícil y lentamente que la resistencia a las sulfamidas.

La resistencia a la penicilina no va paralela con la resistencia a las sulfamidas; lo más corriente es que un germen resistente a las sulfamidas sea sensible a la acción de la penicilina, pero también puede ocurrir lo contrario, que un germen con resistencia a la penicilina sea sensible a la acción de las sulfamidas (LÖFFLER<sup>7</sup>).

6) *Estabilidad de la penicilina.* — La penicilina es poco estable. Las soluciones pierden rápidamente su actividad por la acción del calor; según KIRBY, las soluciones conservan su actividad durante unos dos días a la temperatura de la habitación<sup>8</sup>.

7) *Vías de administración.* — Se emplean todas las vías usuales en terapéutica. Las inyecciones intravenosas tienen la ventaja de que consiguen inmediatamente una concentración alta de penicilina en sangre. Pero tienen el inconveniente de que la penicilina es excretada rápidamente.

*Gota a gota intravenoso:* Desde un punto de vista teórico es el método mejor, ya que proporciona un nivel constante de penicilina en sangre. La cantidad total de líquido inyectado será de 1.600 a 2.000 c. c. en 24 horas. Se infundirá a una velocidad de 30 a 40 gotas por minuto. Se puede usar alternativamente suero salino y suero glucosado. El sitio de la inyección se cambiará cada veinticuatro horas.

El punto de elección para puncionar la vena será en el tercio anterior del antebrazo. De esta forma el codo no queda fijo y esto permite una mayor libertad de movimientos al paciente. La aguja se sujetará con esparadrapo.

*Inyección en la medula ósea esternal:* Parece ser que la absorción es tan rápida como con la inyección intravenosa. Un adulto puede soportar la inyección diaria de 300 c. c. de solución salina (conteniendo 100.000 u.) por gota a gota intraesternal a una velocidad de 0,5 c. c. por minuto. Hay que extremar los cuidados de asepsia para evitar ósteomielitis.

*Vía intramuscular:* Es la más empleada. La penicilina se elimina algo más lentamente que después de una inyección intravenosa. Cada 2-3 horas se inyectarán unos 2 c. c. de solución salina fisiológica que contengan 10.000 a 20.000 u.

Dada la rápida excreción de penicilina se consiguen los mismos resultados dando dosis pequeñas repartidas en intervalos cortos que dando dosis mayores repartidas en períodos más largos. Así, por ejemplo, 10.000 u. cada 2 horas (120.000 en veinticuatro horas) son tan eficaces como 100.000 unidades cada 4 horas equivalentes a 600.000 u. al día (KÖLMER).

Poniendo una bolsa de hielo sobre el sitio de la inyección se retrasa la absorción de penicilina, con lo que a veces se puede reducir el número de inyecciones a unas 3 al día.

La inyección intramuscular de penicilina en

aceite será detallada al hablar de blenorragia. Las inyecciones intrapleurales e intrarráquídeas serán detalladas al hablar de pulmonía y de meningitis.

Localmente se usa la penicilina en forma de soluciones, pomadas y en forma polverulenta, para el tratamiento de heridas, quemaduras, etc.

Las soluciones suelen contener 250 a 2.500 u. por c. c. Se dejan algún tiempo sobre la herida y no deben emplearse simplemente como soluciones limpiadoras, pues la penicilina necesita horas para desarrollar su acción.

Las pomadas contienen 250 a 1.000 u. por gramo. El excipiente es variable. El polvo de penicilina puro es irritante y causa daño al ser aplicado sobre una herida. Se puede emplear mezclándolo con polvo de sulfamida en proporción de 500 a 5.000 u. por gramo de sulfamida.

Se han empleado pastillas de penicilina con un excipiente de gelatina que contienen 25 a 250 u. por pastilla. Las pastillas se dejan disolver en la boca en casos de anginas, fracturas de mandíbulas, después de tonsilectomías, etc.

8) *Dosificación.* — No se puede determinar de antemano la dosis necesaria en cada enfermedad. Depende del tipo y gravedad de la infección. Algunos curan de infecciones graves con 40-50.000 u. al día, mientras que otros pueden necesitar 100.000-200.000 u. en el mismo período de tiempo. No se pueden dar reglas rígidas en cuanto a la dosificación. La mejoría del estado general, análisis, etc., nos guiarán en cada caso.

Las dosis de comienzo no deben ser pequeñas para evitar el acostumbramiento del germe a la acción de la penicilina.

Las cantidades empleadas por los diferentes autores varían bastante. HERRELL considera que 100.000 u. al día por gota a gota intravenoso es la cantidad máxima de penicilina necesaria para el tratamiento de las infecciones más frecuentes en la práctica.

Cuando se emplean las inyecciones intravenosas discontinuas o las inyecciones intramusculares esas cantidades se duplicarán. Se considera que 100.000 unidades por gota a gota intravenoso hacen el mismo efecto que 200.000 u. puestas discontinuamente por vía intravenosa o intramuscular.

9) *Manifestaciones tóxicas producidas por la penicilina.* — Son escasas y no suelen ser peligrosas para el enfermo. Algunas de esas manifestaciones pueden ser debidas a impurezas del producto empleado. No hay ningún otro agente quimioterápico que presente un margen tan amplio entre la acción terapéutica y la acción tóxica (HERRELL).

Las manifestaciones tóxicas las podemos dividir en locales y generales. Entre las locales tenemos las tromboflebitis cuando se emplea el gota a gota intravenoso. Ocurren en un 5 por 100 de los casos, pero no adquieren mucha intensidad; para evitarlas conviene cambiar el sitio de inyección cada veinticuatro horas y mezclar heparina a la solución de penicilina. Las inyecciones intramusculares pueden causar dolor en el sitio de la inyección. Entre las manifestaciones generales tenemos escalofríos y fiebre que pueden ser debidos a substancias que im-

purifiquen la penicilina. En 1 por 100 de los casos hay urticaria y erupciones cutáneas.

Pueden presentarse cefaleas, dolores musculares y a veces dolores abdominales de tipo cólico.

En algunos casos hay eosinofilia que puede ir unida o no a las manifestaciones urticariales. Puede presentarse un aumento ligero de la urea sanguínea, sin que parezca que esto tenga importancia.

La penicilina es completamente atóxica para las células de la sangre y puede ser administrada con toda seguridad en casos de leucopenia marcada o de agranulocitosis intensa (HERRELL).

#### PLANES DE TRATAMIENTO

*Septicemias.* — En estos casos el mejor método de administración es el gota a gota intravenoso. Muchos casos responden fácilmente a la administración de 50.000 u. disueltas en un litro de suero fisiológico, dosis que se mantendrá los 3 ó 5 días primeros. En casos graves se podrá aumentar el número de unidades a 100.000 ó 200.000.

Si la inyección intravenosa está contraindicada o es impracticable se empleará la vía intramuscular. Cada tres horas se inyectarán 15.000 a 20.000 u. disueltas en 3-4 c. c. de suero fisiológico.

La dosis total varía según la gravedad de infección y la respuesta del enfermo. Oscila entre 500.000 a 2.000.000 ó más de unidades.

No hay que omitir otras medidas terapéuticas. El drenaje quirúrgico debe realizarse, y el tratamiento puede combinarse con la administración de sulfamidas. Éstas se darán por vía oral o se emplearán en solución mezclándolas con la penicilina para ser introducidas gota a gota.

*Endocarditis lenta.* — Los primeros trabajos en estos enfermos permitieron ver que administrando penicilina la sangre se hacía estéril y desaparecía la fiebre, pero una vez que se abandonaba la administración de la misma reaparecían los síntomas.

LOEWE y colaboradores<sup>9</sup> consiguieron mejores resultados combinando la penicilina con la heparina. La penicilina se inyectó en gota a gota intravenoso. La heparina se dió subcutáneamente o mezclada con la penicilina. Las dosis diarias variaron entre 40.000 a 200.000 u., y las dosis totales entre 900.000 a 8.000.000 de u. De 7 casos tratados se consiguió dominar la infección en todos ellos.

DAWSON y HUNTER trataron de forma parecida 15 enfermos, de los que curaron 11. Las dosis totales variaron entre 830.000 a 36.000.000 de unidades inyectadas en períodos de tiempo de 10 a 103 días.

*Pauta de tratamiento:* Es la enfermedad en que se emplean dosis más altas. Se darán en gota a gota intravenoso 200.000 a 400.000 al día durante tres semanas.

Es tema discutido el empleo de la heparina. Se usará si el enfermo no mejora con el tratamiento único de penicilina. Es importante la determinación del germe que produzca la endocarditis lenta, ya que entre los estreptococos hay algunos, los estreptococos hemolíticos de tipo alfa, entre los

que se encuentra el *faecalis*, que son resistentes a la acción de la penicilina.

BRISKIER<sup>10</sup> prefiere la inyección intramuscular. Emplea al día dosis de 50.000 a 125.000 u. que se repiten cada 3 horas. Esto supone una cantidad diaria de penicilina de 400.000 a 1.000.000 de unidades.

Estas dosis se continuarán durante un período de 3 a 6 semanas. La cantidad total es variable; en unos casos pueden bastar 5 a 15 millones de unidades; en otros hacen falta dosis más elevadas, de 50.000.000 ó más.

Al menor signo de recaída en la enfermedad ( fiebre, escalofríos, embolias) hay que comenzar de nuevo el tratamiento.

Aun es un poco prematuro poder enjuiciar el efecto de la penicilina en esta enfermedad. Las dosis masivas empezaron a emplearse sólo hace dos años. Y para poder hablar de curación en esta enfermedad es necesario observar al enfermo durante cinco años y que los hemocultivos obtenidos en ese período de tiempo sean constantemente negativos.

Hay que tener en cuenta que estos enfermos no quedan libres de las secuelas de su enfermedad. Una de ellas es la reaparición de los síntomas agudos con motivo de una pequeña operación quirúrgica (extracción de un diente), y otra es que el enfermo queda con una lesión valvular, con las complicaciones correspondientes.

De todas maneras, antes la endocarditis lenta tenía un porcentaje de curación de un 1 por 100, y actualmente se puede considerar que el 75 por 100 de los enfermos tratados con estas dosis de penicilina viven y se encuentran bien.

*Meningitis meningocócica.* — Uno de los trabajos más completos sobre esta cuestión es el de ROSENBERG y ARLING<sup>11</sup>. De 71 enfermos tratados, curaron 70. En este trabajo los autores exponen su criterio de que para obtener buenos resultados hay que inyectar la penicilina por vía intrarráquídea además de las vías intravenosa o intramuscular.

RAMMELKAMP y KEEFER<sup>12</sup> demostraron que las cantidades de penicilina que atraviesan la barrera hematoencefálica después de su administración por vía intravenosa o intramuscular son pequeñas y no son suficientes para ejercer acción terapéutica. PILCHER<sup>13</sup> ha demostrado en perros que la penicilina dada intravenosamente es ineficaz para combatir la meningitis experimental, mientras que su actividad es grande cuando se administra por vía intrarráquídea. Todo esto indica la necesidad de la administración intrarráquídea de la penicilina en casos de meningitis.

Otros investigadores<sup>14 y 15</sup> opinan que cantidades variables de penicilina podrían atravesar los plecos coroideos en casos de meninges inflamadas, y que, por lo tanto, en algunos casos de meningitis bastaría la administración intramuscular de penicillina, sin necesidad de ponerla intrarráquídea. De todas maneras, en el momento actual no hay razones suficientes para que se omita el uso intrarráquídeo de la penicilina en esta enfermedad.

*Pauta de tratamiento:* Se inyectará intrarráquídeamente 10.000 u. de penicilina disueltas en

10 c. c. cada 24 horas, lo que se continuará en un período de 2 ó 6 días. ROSENBERG dice que dosis parciales mayores, de 15.000 u. en 15 c. c. de suero, pueden ser irritantes.

Además se inyectarán por vía intravenosa o intramuscular unas 100.000 u. al día.

El tratamiento debe continuarse hasta que los cultivos del L. C. R. sean negativos y hasta que los síntomas clínicos hayan regresado completamente. No hay contraindicaciones para el tratamiento combinado con sulfonamidas o con suero antimeningocócico.

Caso de que haya adherencias que bloqueen los diferentes segmentos de los espacios subaracnoides, se inyectará la penicilina intracisternalmente o aun directamente en los mismos ventrículos cerebrales<sup>17</sup>. WORTH ha inyectado intracisternalmente dosis de 30.000 u. disueltas en 3 c. c. y no ha observado manifestaciones irritativas de importancia.

*Heridas cerebrales.* — Se siguen las directrices expuestas por CAIRNS. Depende de que la herida sea reciente o no. En el primer caso se aplica a la herida una mezcla pulverulenta que contenga 5.000 u. por 1 gramo de una sulfamida. De 129 casos en que se siguió este tratamiento solamente murieron 2.

Si las heridas son de más de 72 horas de duración ha de hacerse una limpieza de los tejidos esfácelados y suturar flojamente, dejando pequeños tubos de drenaje. Por esos tubos se inyecta tres veces al día una solución de penicilina que contenga de 250 a 1.000 u. por c. c. CAIRNS recomienda que se inyecten por vía intraespinal unas 8.000 u., y, además, por vía parenteral se darán 100.000 u. más. En 23 casos de heridas de este tipo solamente tres desarrollaron complicaciones graves.

*Abscesos cerebrales.* — Si es posible, el absceso debe ser drenado y la penicilina debe ser aplicada localmente, como se ha dicho anteriormente. Por lo demás, se dará por vía parenteral y raquídea.

HAMILTON<sup>18</sup> describe el tratamiento de 6 casos de absceso cerebral. Dos de ellos eran consecutivos a sinusitis, otros dos eran metástasis de abscesos pulmonares, y los dos restantes, uno era complicación de una operación quirúrgica en cerebro y otro era traumático. Solamente murió uno de los consecutivos abscesos pulmonares.

Cuando la pared del absceso se ha organizado, la penicilina no es eficaz por las vías intravenosa o intramuscular. Hay que recurrir, si es posible, a la aplicación local, inyectando de 50.000 a 75.000 unidades al día hasta que el contenido se haga aséptico.

El primer caso de HAMILTON recibió al día 240.000 u. Localmente, de 50.000 a 75.000 u. La cantidad total fué de 15.000.000 de u. El caso número 5 había sido operado por un meningioma y desarrolló un absceso cerebral. Se le inyectaron diariamente 240.000 u. por vía intramuscular, hasta llegar a 3.200.000, y 107.000 u. por vía raquídea cisternal e intraventricular.

*Pulmonía.* — TILLETT, CAMBIER y McCORMACK<sup>19</sup> dan los resultados conseguidos con la penicilina en 46 enfermos de neumonía neumocócica.

ca; de ellos 3 murieron, lo que da una mortalidad de 6.5 por 100.

La penicilina es, por lo menos, tan eficaz como la sulfadiazina en el tratamiento de la pulmonía. Además, tiene ventajas sobre ella porque no da reacciones tóxicas y es activa sobre algunas clases de neumococos que son resistentes a las sulfonamidas. En caso de septicemia neumocócica la penicilina esteriliza la sangre más rápidamente que la sulfadiazina.

DAWSON y HOBBY obtienen igualmente buenos resultados con la penicilina. Trataron a 10 enfermos y de ellos sólo murió uno; se trataba de un caso de septicemia por neumococos<sup>20</sup>.

La duración del tratamiento será de unos 4 días. Parece ser que cuando se deja transcurrir entre cada tratamiento diario un intervalo de 12 a 16 horas sin administrar penicilina, los resultados son los mismos que cuando se inyecta la misma cada tres horas sin dejar intervalo de descanso. Esto tiene importancia, pues así no hay necesidad de pinchar al paciente durante la noche.

TILLETT da las siguientes normas: 1) Casos de pulmonía de intensidad moderada: Se darán cuatro inyecciones intramusculares al día de 10.000 u., durante 4 días. 2) Casos de pulmonía grave: El primer día se darán 4 inyecciones separadas por intervalos de 3 horas. Las dos primeras serán intravenosas y tendrán 25.000 u. Las dos siguientes se pondrán intramusculares y tendrán 10.000 u. Los 3 días restantes, 4 inyecciones intramusculares de 10.000 u. con intervalo de 3 horas.

HERRELL sigue el tratamiento siguiente: Cada tres horas se inyectarán de 10.000 a 15.000 u. disueltas en 2-3 c. c. de suero fisiológico. Esto supone una cantidad diaria de 80.000 a 120.000 u., que se continúa durante 4 días por lo menos. KOLMER emplea una pauta parecida.

Como se ve, TILLETT emplea cantidades de penicilina menores que las preconizadas por HERRELL y KOLMER. En realidad el aumentar la cantidad de penicilina depende de la respuesta del enfermo al tratamiento. Pero por lo menos hay que dar las dosis recomendadas por TILLETT.

*Empieza de neumococos.* — Desde los trabajos de KEEFER se vió que no se podía esterilizar el contenido pleural solamente con un tratamiento intravenoso o intramuscular. Hace falta introducir la penicilina directamente en la cavidad pleural.

TILLETT y colaboradores han tratados 8 casos de pleuresía purulenta con inyecciones intrapleurales de penicilina. Seis de ellos curaron sin necesidad de recurrir al drenaje quirúrgico. Dejaron como secuela un ligero engrosamiento pleural. Uno de los casos que no curó se trataba de un pionemotórax con fistula bronquial; el contenido pleural quedó estéril, pero la fistula persistió. Al otro enfermo hubo que practicarle una resección costal.

La penicilina inyectada en la pleura conserva su actividad por lo menos por 48 horas. Por lo tanto, basta con inyectarla en días alternos.

El plan de tratamiento consiste en inyectar en la cavidad pleural 40.000 a 50.000 u. disueltas en 50 c. c. de suero fisiológico. La inyección se repe-

tirá cada 48 horas, tres veces por lo menos. Se puede aspirar el pus a medida que se vaya fluidificando.

Conviene hacer, además, un tratamiento general como el indicado en la pulmonía.

Si el empieza está operado se inyectarán 40.000 unidades por el tubo de drenaje y se pinzará el tubo durante 4-6 horas para que la penicilina pueda ejercer su acción.

A pesar de este tratamiento a veces habrá que recurrir a la resección costal para permitir la salida de masas grandes de fibrina o para evacuar colecciones de pus encapsuladas.

El líquido pleural, aunque estéril, tarda en reabsorberse. Se puede intentar acelerar la reabsorción irrigando la pleura con suero fisiológico.

*Absceso pulmonar.* — La penicilina mejora extraordinariamente a estos enfermos, que pueden llegar a curar sin recurrir a la intervención quirúrgica. El paciente recibirá diariamente 100.000 a 120.000 u. por vía intravenosa o intramuscular. La duración del tratamiento depende de la respuesta del enfermo. Dentro de lo posible se harán radioscopias o radiografías frecuentes para ver el estado del pulmón.

Si el absceso es operado, se inyectarán por el tubo de drenaje, tres veces al día, una solución de penicilina que contenga unas 1.000 u. por c. c.

*Bronquiectasias.* — La penicilina se puede emplear en nebulizaciones, haciendo inhalar al enfermo mediante un pulverizador 1 c. c. de solución de penicilina que contenga de 2.500 a 5.000 u. Repitiendo las inhalaciones varias veces al día el enfermo puede aspirar diariamente unas 80.000 u.

*Tratamiento preoperatorio de enfermos pulmonares.* — En enfermos que deben ser intervenidos por tumores, bronquiectasias, etc., la penicilina resulta de utilidad para prevenir infecciones de la pleura o del mediastino.

El tratamiento comenzará unos 5 días antes de la intervención. Se darán 80.000 a 120.000 u. al día. Después de la operación se continúa con la misma dosis diaria durante una o dos semanas.

Cuando se dejan tubos de drenaje se instilará por ellos unas 40 a 50.000 u. al día.

*Osteomielitis agudas*<sup>21-22-23</sup>. — ALTEMEIER<sup>24</sup> trató con penicilina seis casos de osteomielitis aguda. En cuatro de ellos no fué necesaria la intervención quirúrgica. Según este investigador, si la penicilina se administra precozmente, antes de que los vasos nutricios estén trombosados, la enfermedad puede curar sin necesidad de recurrir al drenaje quirúrgico.

Los mejores resultados se obtienen en los casos que no presentan secuestros; en caso de que existan lo mejor es combinar el tratamiento quirúrgico con la administración de penicilina (KIRBY<sup>25</sup>).

*Pauta de tratamiento:* Se darán 80.000 a 160.000 unidades al día intramuscularmente. Si se ha efectuado la intervención quirúrgica se instilará localmente 3-4 veces al día una solución de penicilina que contenga 500 a 1.000 u. por c. c.

*Osteomielitis crónica.* — La presencia de secuestros y de focos encapsulados impide que la penici-

lina pueda actuar con toda intensidad. HERRELL<sup>26</sup> opina que la mayor utilidad de la penicilina está en evitar la osteomielitis crónica. Si se da precozmente la penicilina se puede curar sin más una osteomielitis aguda; una vez que se han formado focos de pus encapsulados hay que combinar la penicilina con el drenaje quirúrgico.

Plan de tratamiento: Es análogo al de la osteomielitis aguda. Si se ha intervenido no hay que omitir el instilar localmente una solución de penicilina que tenga 1.000 u. por c. c.

*Mastoiditis y petrositis.* — Es un caso más de osteomielitis. FLOREY y FLOREY trataron con penicilina 22 casos de mastoiditis. En 16 enfermos la enfermedad tenía una duración que oscilaba entre días y cuatro semanas. Los seis enfermos restantes tenían una mastoiditis crónica con exacerbaciones agudas. Se les practicó la mastoidectomía a todos ellos, y en la herida operatoria se insertó un tubo delgado de goma por donde se instalaba cada seis horas una solución de penicilina. La herida cicatrizó de primera intención en 14 de los casos de mastoiditis aguda y en cinco de los casos crónicos. El oído se encontró seco al hacer la primera cura (a los cinco días de la operación) o dentro de los diez días de la operación en la mayoría de los casos.

Pauta de tratamiento: si la enfermedad es diagnosticada precozmente se intentará dominarla solamente con penicilina. A los niños darán 40.000 unidades al día. A los adultos 100.000 u.

Si se ha realizado la operación se instilarán 3-4 veces al día unos cuantos centímetros cúbicos de una solución de penicilina que tenga la concentración antes citada.

*Artritis supurada aguda.* — DAWSON y HOBBY, KEEFER, HERRELL y colaboradores, han publicado casos curados con penicilina. Sin embargo, BODENHAM<sup>27</sup> no obtuvo grandes resultados en dos casos de artritis supurada de la rodilla producidas por estafilococo y estreptococo hemolítico respectivamente. Naturalmente las lesiones destructivas hechas en el cartílago no son influidas por la penicilina.

Plan de tratamiento: 80.000 a 100.000 u. al día por vía intramuscular o intravenosa. Cada 48 horas se aspirará pus de la cavidad articular y se inyectarán en ella 10.000 u. disueltas en 5-10 c. c. de suero fisiológico. Si se considera necesario se practicará un drenaje quirúrgico.

*Antrax y forúnculos.* — La penicilina es muy eficaz en estas infecciones. El tratamiento consiste en inyectar por vía intravenosa o intramuscular 60.000 a 80.000 u. Localmente se puede aplicar una pomada de lanolina que contenga unas 500 u. por gramo de pomada.

*Erisipela, flemones difusos, angina de Ludwig, trombosis del seno cavernoso.* — Todas estas enfermedades son susceptibles con éxito de la terapéutica por la penicilina.

En la angina de Ludwig la administración de penicilina puede curar al enfermo sin que se efectúe un drenaje quirúrgico. Sin embargo, si se forma una colección grande de pus habrá que evacuarla.

Respecto de la trombosis del seno cavernoso,

KEEFER relata dos casos tratados con penicilina; uno de ellos curó. GOODHILL<sup>28</sup> ha publicado el caso de un niño de cinco años que tenía una trombosis del seno cavernoso. Durante una semana se le administró sin resultado sulfatiazol y heparina. A las doce horas de inyectarle penicilina por vía intravenosa gota a gota la temperatura empezó a descender. El enfermo curó, quedándose como secuela una oftalmoplejía y neuritis del óptico.

En caso de angina de Ludwig o de trombosis del seno la mejor vía de administración es la intravenosa gota a gota. Se inyectarán 100.000 u. diarias. Si se emplea la vía intramuscular se darán 120.000 a 160.000 unidades.

*Quemaduras e injertos cutáneos.* — CLARK<sup>29</sup> trató estos casos con una pomada que contenía 120 unidades por gramo. La pomada se aplicó sobre las quemaduras dos veces al día y luego se puso gasa encima. En 76 por 100 de los casos para el quinto día desaparecieron de la superficie quemada, los gérmenes infectantes. La penicilina es muy activa para eliminar de las lesiones al estafilococo áureo y al estreptococo piógeno. Esto tiene importancia para preparar la superficie quemada para el injerto cutáneo subsiguiente. La penicilina no es activa sobre el Proteus y sobre el piociánico, pero no parece que estos gérmenes impidan que prenda los injertos cutáneos.

HIRSHFELD<sup>30</sup> ha empleado la penicilina por vía intramuscular para que la superficie quemada que ha de recibir el injerto esté aseptica. Trató a 17 pacientes con unas 120.000 u. al día. Excepto en un caso, en todos los demás el 90 por 100 de la piel injertada prendió.

Si no se emplea la penicilina en un tercio de los enfermos se pierde un 25 por 100 de la piel injertada.

*Pielonefritis.* — HERRELL y colaboradores han tratado con éxito, infecciones cóccicas del tracto urinario. A no ser que el riñón esté muy lesionado la penicilina alcanza concentraciones altas y activas en orina.

En infecciones mixtas causadas por cocos Gram positivos y gérmenes Gram negativos será conveniente combinar la penicilina con la administración de sulfamidas. Las sulfamidas actuarán sobre los gérmenes Gram negativos y la penicilina sobre los Gram positivos.

No habrá que omitir el tratamiento de los factores mecánicos asociados como son los cálculos de la pelvis renal, uréter o vejiga.

*Gangrena gaseosa.* — PATTERSON y colaboradores<sup>31</sup> relatan los resultados obtenidos en 16 casos de gangrena gaseosa. Concluye diciendo que la base del tratamiento de la gangrena gaseosa es la intervención quirúrgica y que las mejores medidas coadyuvantes son la administración de suero antigangrenoso, de sulfatiazol por vía oral y de sulfatiazol y proflavina localmente. La acción de la penicilina sobre esta enfermedad es dudosa. Tal vez sea debido a que no puede penetrar en el interior de los tejidos esfacelados por estar interrumpidas las comunicaciones vasculares.

KEPL y colaboradores<sup>32</sup> describen dos casos de

gangrena gaseosa en los que emplearon la penicilina. Terminan diciendo que la penicilina obra más activamente si se la combina con el tratamiento quirúrgico.

KERRELL<sup>33</sup> es partidario del empleo de la peni-

el tratamiento. Los frotis se hacen negativos en un término medio de cuatro horas.<sup>37</sup>

Pauta de tratamiento: Existen diferentes planes de tratamiento. La cantidad total oscila entre 100.000 y 150.000 u. puestas intramuscularmente.

AUTOR	Dosis parcial	Dosis total	Intervalo entre inyecciones	Número de inyecciones	Duración del tratamiento
HERRELL <sup>38</sup>	10-15.000	100-150.000	3 horas	8-10	24-36 horas
HARRISON <sup>38</sup>	30.000	150.000	2 »	5	10 »
KOLMER <sup>39</sup>	20.000	120-160.000	3 »	6-8	15-24 »
MARSHALL <sup>39</sup>	20.000	100-200.000	3 »	5-10	15 »
LEO DUB <sup>40</sup>	20.000	100.000	2 »	5	10 »

cilina en esta enfermedad. Se debe emplear también el suero antigangrenoso, pues la penicilina no puede neutralizar las toxinas que han sido producidas con anterioridad por los *clostridium*. HERRELL trató seis casos con penicilina y antitoxina, curaron cuatro.

En todos estos artículos es un poco difícil valorar el efecto de la penicilina, pues en la mayoría de los casos se emplearon otras medidas terapéuticas aparte de la penicilina.

Plan de tratamiento: parenteralmente 100.000 unidades al día. Localmente irrigar con una solución de penicilina en la forma repetida antes de ahora. No debe descuidarse el tratamiento quirúrgico ni la antitoxina gangrenosa.

*Actinomicosis*. — El problema de la actinomícosis es similar al de la osteomielitis crónica. Aunque los actinomices son sensibles a la acción de la penicilina, ésta no podrá actuar si los actinomices han formado abscesos encapsulados.

Los casos que mejor responden son los de la actinomícosis maxilofacial. Las actinomícosis abdominal o pulmonar responden más difícilmente.

Plan de tratamiento: parenteralmente 100.000 a 200.000 unidades diarias durante un período de 14 días. Posteriormente se harán otros dos tratamientos de dos semanas de duración cada uno.

*Carbunco*. — MURPHY, LA BOSETTA y LOCKWOOD<sup>34</sup> han descrito tres casos de carbuncos cutáneos. La acción de la penicilina fué rápida y eficaz. Las dosis empleadas fueron de 100.000 u. al día durante cuatro días por lo menos.

*Tétanos*. — La penicilina es activa contra el bacilo, pero no contra las toxinas previamente formadas. Por eso hay que combinar la penicilina con la antitoxina tetánica.

BUXTON y KURMAN<sup>35</sup> trataron con éxito dos casos de tétanos. Uno de ellos, un adulto, recibió en 20 días 1.140.000 u. y 280.000 u. de antitoxina. El otro, un niño de nueve años, recibió en cinco días 360.000 u. de penicilina y 120.000 de antitoxina.

*Blenorragia*<sup>36</sup>. — La penicilina tiene un valor extraordinario en el tratamiento de la blenorragia. Con pocas excepciones los enfermos curan en 24 ó 48 horas. La disuria y el flujo purulento empiezan a desaparecer a las 5-6 horas de iniciado

ALFRED COHN dice que la dosis total de 100.000 unidades es a la vez necesaria y suficiente. Propone las dos pautas siguientes: Una de ellas consiste en dar una inyección intramuscular de 50.000 unidades seguida de otras dos de 25.000 u. puestas con intervalos de tres horas. La duración de este tratamiento es de seis horas. La otra pauta es la siguiente: inyección intramuscular de 40.000 u. seguida por otras dos de 30.000 puestas con un intervalo de dos horas. La duración de este tratamiento es de cuatro horas.

Los casos resistentes a las sulfamidas reaccionan a la penicilina del mismo modo que los casos no tratados previamente con la misma. La duración de la enfermedad no influye en la acción de la penicilina.

Los casos que no curan con una primera serie, deben recibir una segunda y aun una tercera serie de inyecciones.

Aproximadamente en un 20 por 100 de los casos persiste un flujo mucoso durante una a tres semanas, que desaparece espontáneamente. No se encuentran gonococos en esta secreción.

La penicilina y las sulfamidas tienen una acción sinérgica contra los gonococos<sup>41</sup>. Dando solamente 50.000 u. hay un porcentaje de recaídas de 10 a 20 por 100. Dando 50.000 u. más sulfatiazol, este porcentaje se reduce a un 4 por 100.

ROMANSKY y RITTMAN<sup>42</sup> han ideado una penicilina retardada mezclándola con cera de abejas y aceite de cacahuet. Refieren buenos resultados conseguidos con una sola inyección.

WELCH y PUTNAM<sup>43</sup> emplean la llamada penicilina X, que es más activa contra el gonococo que la penicilina comercial.

Como la penicilina es activa contra el espiroqueta de la sífilis, un peligro del tratamiento de la blenorragia con la misma sería el de que la penicilina impidiera la aparición del chancre y ocultara de este modo una infección sifilitica concomitante. MARSHALL dice que el peligro es más aparente que real. El chancre en estos casos aparece un poco más tarde, pero es de caracteres típicos. De todas formas conviene hacer las reacciones de diagnóstico de la sífilis a los tres y a los seis meses de haber recibido las inyecciones de penicilina.

En cuanto a la blenorragia femenina<sup>44-45</sup> los re-

sultados son tan brillantes como los conseguidos en la blenorragia del hombre. Las dosis y pautas son análogas. GREENBLATT y ANITA STREET dan como pauta general la dosis de 150.000 u. La penicilina es poco activa localmente por vía uretral.

*Oftalmia gonocócica del niño*<sup>46</sup>: se darán 40.000 unidades al día intramuscularmente. Cada tres horas se pondrán 5.000 u. Localmente cada dos horas se instilará en el ojo una solución de penicilina que contenga de 250 a 1.000 u. por c.c. Puede combinarse el tratamiento con sulfadiazina.

*Sífilis. Primaria y secundaria*. — Nadie hubiera podido imaginar que se llegaría a encontrar un medicamento que fuera eficaz tanto para la blenorragia como para la sífilis (LEO DUB). El que la penicilina fuera activa *in vitro* sobre el estafilococo permitía suponer que tendría la misma acción sobre gérmenes análogos: estreptococo, neumococo..., pero se hubiera considerado como improbable que tuviera efecto sobre un microorganismo tan dispar como el treponema de Schaudinn. Y, sin embargo, la penicilina tiene una acción cierta y muy eficaz sobre el mismo (LEVADITI).

MAHONEY, ARNOLD y HARRIS<sup>47</sup> fueron los descubridores de la acción de la penicilina sobre el treponema *Pallidum*. Posteriormente han aparecido varios capítulos sobre esta cuestión<sup>48-50</sup>.

En septiembre de 1944 apareció el informe del Comité norteamericano de Enfermedades venéreas, presidido por MOORE y MAHONEY<sup>51</sup>; dieron los resultados obtenidos en 556 enfermos de sífilis primaria y en 862 de sífilis secundaria. De este informe se deduce<sup>52</sup>: 1, los espiroquetas desaparecen de las lesiones en un tiempo de 6 a 60 horas; 2, con una dosis total de 300.000 u. las lesiones cicatrizan tan rápidamente como con la medicación arsenobismútica; 3, las serorreacciones se van negativizando poco a poco a partir de la semana de tratamiento. El resultado de las serorreacciones depende de la dosis empleada. Cuanto más grandes sean las mismas, mejores son los resultados obtenidos. Así con 60.000 u. de dosis total, 57 por 100 se vuelven seronegativos. Con 1.200.000 u. se negativizan el 90 por 100. Las reacciones empiezan a mostrar tendencia a negativizarse el 20.<sup>o</sup> día del tratamiento. Los mejores resultados se obtienen combinando la penicilina con una inyección diaria de Mapharsen durante ocho días; 4, las recaídas clínicas varían con la dosis suministrada. Con 70.000 unidades hay 30 por 100 de recaídas, con 1.200.000 u. sólo un 2 por 100; 5, 59 por 100 de los enfermos presentaron reacciones de HERXHEIMER. Estas reacciones nunca fueron alarmantes ni impidieron la continuación del tratamiento.

En el momento actual no es posible fijar con exactitud las cantidades de penicilina necesarias en el tratamiento de la sífilis. La cicatrización de las lesiones cutáneo mucosas no constituyen una base adecuada para determinar las dosis totales de penicilina (KOLMER). Hay que tener en cuenta que la sífilis es una enfermedad crónica con períodos de latencia largos (MAHONEY). El trabajo que se presenta al clínico para llegar a resultados concretos en esta cuestión es enorme. Primeramente hay que

determinar la eficacia de la penicilina en las diferentes fases de la enfermedad. Habrá que fijar la cuantía de las dosis y el intervalo más conveniente entre las mismas. Finalmente habrá que estudiar el efecto combinado de la penicilina con los diferentes antilúeticos conocidos (Ar, Bi, etc.). Todo esto supone un trabajo de diez años por lo menos. Y tal vez tendrán que pasar 20 años antes de que tengamos una idea completa sobre las dosis necesarias para evitar las enfermedades sifilíticas del S. N. C. (LEO DUB).

Plan de tratamiento para la sífilis primaria y secundaria: a) penicilina sola; la dosis total alcanza a 1.200.000 u. El tratamiento dura siete días y medio. Durante este período se inyectarán intramuscularmente cada tres horas (día y noche) 20.000 u. de penicillina, o sea una cantidad diaria de 160.000 u. El número de inyecciones necesarias para poner esa cantidad de penicilina es de 60 en los siete días. Puede utilizarse el gota a gota intravenoso; en este caso se pondrán 100-150.000 u. al día, en los enfermos con síntomas clínicos muy marcados o que padecen sífilis secundaria se pondrá una cantidad doble, de 2.400.000 u. En este caso cada tres horas se inyectarán 40.000 unidades.

b) Tratamiento combinado con arsenicales: El tratamiento dura ocho días. Todos los días y cada tres horas se pondrán intramuscularmente 5.000 u. hasta llegar a la dosis total de 300.000 u. Además diariamente se inyectará intravenosamente una ampolla de 40 miligramos de Mapharsen. El número de inyecciones de penicilina es de 50.

*Sífilis tardía*. — El trabajo más completo sobre esta cuestión es el de STOKES, STERNBERG, SCHWARTZ, MAHONEY, MOORE y WOOD<sup>53</sup>. Entre los enfermos estudiados había 21 casos de gomas óseas o cutáneas. Los gomas curan en un período de tiempo variable entre 12 días y 46 días. El tratamiento es análogo al empleado en la sífilis primaria.

*Neurosífilis*: Los resultados obtenidos por el tratamiento penicilínico en este estadio de la enfermedad son más difíciles de valorar. Ya se dijo que la penicilina pasa con dificultad la barrera hematoencefálica cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular. Por eso se pensó que en estos casos habría que inyectar la penicilina intrarráquídeamente. Pero aun haciendo eso, la sífilis nerviosa presenta un problema terapéutico diferente que el de la sífilis primaria (HERRELL). En la neurosífilis el tejido nervioso ha sido ya destruido y el daño causado es irreparable. Un medicamento antibacteriano como la penicilina no tendrá muchas probabilidades de remediar el daño anatómico causado con anterioridad. Los resultados obtenidos no son muy brillantes. STOKES y colaboradores estudiaron 122 casos de neurosífilis, con los resultados siguientes: De 46 casos de P. G. y taboparesis, diez enfermos mejoraron un 75 por 100 en sus síntomas, 6 un 50 por 100 y uno curó completamente. De 14 enfermos tabéticos, tres mejoraron un 50 por 100. De siete enfermos con dolores lancinantes, dos curaron completamente de los mismos.

De 42 enfermos de P. G. y taboparesis en los

que se estudió sistemáticamente el L. C. R., ocho mostraron un cambio francamente favorable, expresado en la disminución del número de células y del contenido en proteínas, en el debilitamiento de las reacciones del oro coloidal y Wassermann.

Dos casos de neuritis del óptico mejoraron mucho con la penicilina. Se presentaron un 24 por ciento de reacciones de Herxheimer en los dos primeros días.

Conocemos sólo por referencia el artículo de GOLDMANN (1945)<sup>54</sup> sobre el empleo de la penicilina en inyecciones intrarraquídeas en casos de tabes y de P. G. La dosificación fué de 10.000 u. en dos días sucesivos y de 20.000 en cuatro días más. Parece que la penicilina ha sido eficaz para curar los dolores lancinantes de los tabéticos.

Puede pensarse en la posibilidad<sup>55</sup> de que con el tratamiento de la sífilis primaria por la penicilina aumenten los casos de sífilis nerviosa. La penicilina, por su dificultad para atravesar los plexos coroideos, no destruiría los espiroquetas que llegan al S. N. C. en el primer período de la enfermedad. Estos espiroquetas quedarían allí acantonados y con el tiempo darían lugar a las diferentes manifestaciones de la sífilis nerviosa.

**Plan de tratamiento:** Las dosis parciales intramusculares serán de 20 a 25.000 u., las cuales se pondrán cada tres horas hasta que se alcance la dosis total de 2.000.000 a 4.000.000 u. Si se emplea el gota a gota intravenoso la dosis diaria será de 100.000 u. Las dosis del primer día serán un poco más bajas para evitar reacciones de Herxheimer. Stokes al final de su trabajo expresa su creencia de que los mismos resultados se podrían conseguir con dosis más pequeñas.

Por vía intrarraquídea se pondrán 20.000 u. disueltas en 10 c. c. de solución fisiológica diariamente o cada dos días. No hay un criterio definido sobre la cantidad total. No hay contraindicaciones para combinar el empleo de la penicilina con cualquiera de los demás medicamentos empleados en la sífilis nerviosa incluida la paludización.

**Embarazo complicado con sífilis.** — LENTZ<sup>55</sup> y colaboradores trataron 14 mujeres embarazadas sífilíticas. En el momento de escribir el artículo, siete mujeres habían dado a luz. Los hijos eran normales y daban reacciones serológicas negativas. LENTZ consiguió igualmente buenos resultados en nueve niños afectos de sífilis congénita.

**Pauta de tratamiento:** La dosis total será de 1.200.000 u. a 2.400.000 u. la penicilina se administrará intravenosa o intramuscularmente. Si se emplea el gota a gota intravenoso se pondrán 100.000 al día. Si se usa la vía intramuscular se

pondrá cada tres horas 15.000 u. hasta llegar hasta las dosis totales dichas. Para evitar reacciones perjudiciales conviene rebajar la dosis diaria durante los dos primeros días. No sabemos todavía con certeza si esas dosis curan completamente a la madre, pero por lo menos son suficientes para que los niños nazcan sin síntomas de enfermedad y con serología negativa.

**Sífilis congénita:** Cada tres horas, día y noche el niño recibe 5.000 u. disueltas en un c. c. de suero fisiológico, así se sigue durante 10 días.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1 SELMAN A. WAKSMAN. — Lancet, 433, 6 oct. 1945.
- 2 SIR HOWARD FLOREY. — British M. J., 685, 10 nov. 1945.
- 3 JOHN A. KOLMER. — Penicillin Therapy. Appleton, Londres, 1945.
- 4 WALLACE E. HERRELL. — Penicillin and other Antibiotic Agents. Saunders, Londres, 1945.
- 5 TODD, TURNER y DREW. — British. M. J., 603, 3 nov. 1945.
- 6 LYONS. — Journ. Am. Med. Ass., 123, 1.007, 1943.
- 7 LÖFFLER y HEGGLIN. — Schweiz. Med. Wschr., 425, 19 mayo 1945.
- 8 W. M. M. KIRBY. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 628, 1944.
- 9 LOEWE y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 124, 144, 1944.
- 10 BRISKIER, A. — Presse Méd., 560, 20 oct. 1945.
- 11 ROSENBERG y ARLING. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 1.011, 1944.
- 12 RAMMELKAMP y KEELER. — Am. J. Med. Sci., marzo 1943, cit. HAMILTON (18).
- 13 PILCHER y MEACHAM. — Journ. Am. Med. Ass., 123, 330, 1943.
- 14 DAWSON y HOBBY. — Journ. Am. Med. Ass., 124, 611, 1944.
- 15 CAIRNS y COLS. — Lancet, 655, 20 mayo 1944.
- 16 WORTH. — Lancet, 634, 17 nov. 1945.
- 17 McCUNE y EVANS. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 705, 1944.
- 18 HAMILTON y WHITCOMB. — Surgical Clinics North Am., 1.389, diciembre 1944.
- 19 TILLETT y COLS. — Bulletin of the N. Y. Academy of Med., 142, marzo 1944.
- 20 DAWSON y HOBBY. — Loc. cit.
- 21 FLOREY y FLOREY. — Cit. HERRELL (4), pág. 163.
- 22 KEEFER y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 122, 1.217, 1943.
- 23 DAWSON y HOBBY. — Cit. 14.
- 24 ALTEMEIER. — South M. J., sept. 1944, cit. HERRELL (4).
- 25 KIRBY y HEPP. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 1.019, 1944.
- 26 HERRELL y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 1.003, 1944.
- 27 BODENHAM. — Cit. HERRELL (4).
- 28 GOODHILL. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 28, 1944.
- 29 CLARK y COLS. — Lancet, 605, 15 mayo 1943.
- 30 HIRSCHFIELD y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 1.017, 1944.
- 31 PATTERSON y COLS. — British J. Surg., 74, julio 1945.
- 32 KEPL y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 96, 1944.
- 33 HERRELL y COLS. — Cit. 26.
- 34 MURPHY y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 948, 1944.
- 35 BUXTON y KURMAN. — Journ. Am. Med. Ass., 127, 26, 1945.
- 36 STERNBERG y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 157, 1944.
- 37 MILLER y MOELLER. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 607, 1944.
- 38 HARRISON, L. W. — Practitioner, 155, 223, 1945.
- 39 JAMES MARSHALL. — Presse Méd., 534, 6 oct. 1945.
- 40 LEO DUB. — Schweiz. Med. Wschr., 788, 8 sept. 1945.
- 41 OARD y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 323, 1944.
- 42 ROMANSKY y RITTMANN. — Bulletin of the U. S. Army M. D., octubre 1944.
- 43 COHN y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 124, 1.124, 1944.
- 44 GREENBLATT y ANITA STREET. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 161, 1944.
- 45 STRAUSS. — Am. J. Obst. and Gynec., 47, 2, 1944.
- 46 SIEVERS y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 125, 690, 1944.
- 47 MAHONEY y COLS. — Ven. Dis. Inform., dic. 1943, cit. (48).
- 48 BLOOMFIELD y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 124, 627, 1944.
- 49 WISE y PILLSBURY. — Cit. LEVADITI: La Penicilline, pág. 133. Masson, Paris, 1945.
- 50 MAHONEY y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 63, 1944.
- 51 MOORE y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 67, 1944.
- 52 LÖFFLER y HEGGLIN. — Cit. (7).
- 53 STOKES y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 73, 1944.
- 54 GOLDMANN. — Cit. HARRISON (38).
- 55 WETSTEIN y ADAMS. — Schweiz. Med. Wschr., 28, 613, 1945.
- 56 LENTZ y COLS. — Journ. Am. Med. Ass., 126, 408, 1944.