

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

RECIENTES AVANCES EN PENICILINTERAPIA

L. PARÍS RUIZ.

Clinica Médica Universitaria. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El descubrimiento de la penicilina por FLEMING³² en 1929, y posteriormente su amplio uso a partir de CHAIN y cols. en 1940, pone en manos del médico una de las más eficaces armas de la terapéutica; su innocuidad, así como su constancia y rapidez de acción, y la amplitud de sus indicaciones en el extenso campo de las enfermedades infecciosas, hace muy pronto general su empleo; a ello contribuye, en no pequeño grado, el progresivo abaratamiento del producto. Y así, dado su amplio uso, no es de extrañar que, pasados los primeros momentos de euforia ante la nueva droga, empiecen a encontrarse inconvenientes, siempre insignificantes en relación con su incalculable utilidad, pero que, en contadísimos casos particulares, pueden tener especial relieve.

Tal sucede con el uso obligado de la vía parenteral, lo cual, en largos tratamientos, puede llegar a ser extraordinariamente molesto; y de molesto pasa a prácticamente irrealizable si se pretende, por ejemplo, una profilaxis de las recidivas de la fiebre reumática, en niños en la gran mayoría de los casos, y que, cuando menos, se ha de prolongar durante dos o más años, a razón, con la penicilina común, de una o más inyecciones diarias.

Este inconveniente se intenta superar por dos caminos: primero, el uso oral de la droga y, después, por la preparación de nuevas sales y de ésteres, cuyo depósito permita distanciar entre sí las inyecciones.

Es notoria la poca toxicidad de la penicilina; sin embargo, no han faltado accidentes con su uso, siendo los más frecuentes los derivados de la hipersensibilidad del enfermo al fármaco, que se manifiesta la mayoría de las veces en forma de erupciones cutáneas o con un cuadro parecido al de la enfermedad del suero, lo que puede incluso obligarnos a suspender la medicación en evitación de mayores perjuicios. Estos accidentes no suelen ser graves y, por otra parte, la sensibilidad del enfermo casi siempre es temporal. Por ello, el empleo de otra sal de penicilina durante unos días nos permitirá proseguir ininterrumpidamente el tratamiento.

Otro inconveniente no superado aún totalmente, pero sobre el que se trabaja en la actualidad, es la poca difusibilidad que la penicilina tiene hacia las diversas vísceras y que, por tanto, siendo útiles sus niveles en sangre, son insuficientes en pulmones, líquido cefalorraquídeo, etc., lo cual es, naturalmente, de interés en infecciones localizadas en estos órganos, ya que la acción de la penicilina resultará de la concentración a que se halle en el foco infeccioso. Como recurso, y a falta de otro mejor, se han ido forzando cada vez más las dosis del fármaco inyectadas, con objeto de que al subir desmedidamente

la penicilinemia, se llegue a niveles útiles en las vísceras, cosa que no siempre se consigue. Ya veremos cómo los estudios iniciados por JENSEN y cols.³⁰ sobre un nuevo éster de la penicilina, el dietilaminoetílico, parecen ponernos en el camino, sólo por ahora en el camino, de superar este inconveniente.

Así, pues, los problemas que se nos han planteado —y sin pretender ni mucho menos que éstos sean todos—son los siguientes:

- 1) Penicilina por vía oral.
- 2) Penicilina de depósito.
- 3) Preparados que nos permitan seguir el tratamiento en individuos sensibles a la penicilina G.
- 4) Esteres de penicilina que se acumulan en vísceras...

1) PENICILINA POR VÍA ORAL.

No es nuevo, ni mucho menos, el intento de suministrar la penicilina oralmente, pues ya en 1941 ABRAHAM y cols.³ estudian esta vía de administración; pero dado el precio que entonces tenía la droga y las dosis elevadas que ya este autor observó que se requerían, estos primeros ensayos no pasaron a la práctica. Este problema económico está en gran parte resuelto en la actualidad, ya que, aun dando las altas dosis requeridas, aún sale la penicilina oral más barata que los nuevos antibióticos.

Ya vemos, pues, que desde los primeros ensayos se observa que los niveles obtenidos por vía oral son, a igualdad de dosis, muy inferiores a los que con la parenteral se consiguen; todos los intentos de explicar este fenómeno se han movido en torno a los siguientes puntos:

- 1) Destrucción por la acidez del jugo gástrico.
- 2) Destrucción por la penicilinasa.
- 3) Rápida excreción renal.
- 4) Absorción defectuosa.

1) Se ha intentado neutralizar con antiácidos (citratos, fosfatos, carbonatos, hidróxidos de aluminio y magnesio, etc.) el jugo gástrico, considerando que la penicilina es en gran parte destruida por la acidez de éste. Y, en efecto, algunos autores³⁶ y³⁷ dicen encontrar con su uso más altos niveles en sangre. Pero, posteriormente, la mayoría no confirman esto³²,⁷¹ y¹⁵. McDermot y cols.⁷² y⁷³ observan que, contra lo que de esta teoría se pudiera esperar, la absorción no es mayor en pacientes con aclorhidria. A este respecto son también aleccionadores los trabajos de STEWART y MAY³⁸, que demuestran que el pH del jugo gástrico ha de ser menos de 3 para producir una destrucción apreciable de penicilina en cuarenta minutos. De todo esto puede deducirse que la administración de alcalinos como norma general en la penicilinterapia oral no está justificada.

2) Desde el descubrimiento por McDermot⁷³ de la inhibición de la penicilina por parte de la penicilinasa en el intestino, se intentan diversos procedimientos para contrarrestar la acción de ésta y, con tal fin, se usa el benzoato sódico³⁵ y³⁶; sin embargo,

go, en la actualidad se piensa que este factor apenas tiene importancia, por lo que ya no se cuenta con él en la penicilinterapia oral.

3) Otro factor, éste más importante que los anteriores, que contribuye a la baja de la penicilinemia —tanto con su administración oral como parenteral—es la rápida eliminación que sufre la droga, y que en un 80 por 100 se realiza a través de los túbulos renales.

Varios fármacos se han manejado como bloqueadores de la excreción renal; así, el diodrast, el ácido benzoico, ácido aminohipúrico, caronamida y benemid. De ellos, solamente la caronamida y el benemid tienen algún uso en la actualidad.

La caronamida, ó 4'-carboxifenilmetanosulfonanilida, es activa por vía oral, suministrándose 2 gramos cada cuatro horas como dosis media^{61 b}. Con ella, BEYER^{a b} afirma haber obtenido buenos resultados.

Actualmente se considera más eficaz el benemid (p-(di-n-propilsulfanil) ácido benzoico), que tiene la ventaja de poderse emplear a dosis menos tóxicas que la caronamida. WALKER y HUNTER¹⁰⁸ encuentran que, con su uso, la penicilinemia tras administración oral es hasta cuatro veces mayor que sin él y más duradera, aunque encuentran grandes variaciones de unos a otros individuos. Estos autores dan de 0,5 a 1 gr. de benemid cada seis horas desde las veinticuatro precedentes a la toma de penicilina (ellos utilizan penicilina-procaína); siguiendo durante cuarenta y dos días con este tratamiento, no observaron síntomas de toxicidad. Sin embargo, en opinión de BINNS^c el empleo de esta droga no está exento de peligros, a lo cual atribuye este autor el hecho de que su uso no se haya generalizado.

4) Actualmente puede afirmarse que es la mala absorción digestiva de la penicilina la principal causa de la baja penicilinemia existente tras su administración oral. Así, McDERMOTT⁷² considera que se absorbe generalmente de un 10 a 20 por 100 y hasta un 33 por 100 en el mejor de los casos. Y más desorientadora que la escasa absorción es la variabilidad que ésta tiene de unos a otros sujetos y, aun en el mismo individuo, de unos momentos a otros⁶⁸.

Así, pues, según varía el criterio sobre la proporción absorbida, varía la dosis recomendada, desde el doble⁶⁰ hasta diez veces la dosis intramuscular⁶⁹, considerando la mayoría de los autores que la óptima es unas cinco veces la parenteral^{19, 73, 32, 41} y⁸⁸.

Parece ser que la absorción se realiza mejor estando el estómago vacío^{61, 72} y³²; en opinión de BOGER y cols., esto se debe simplemente a que el alimento actúa retardando la evacuación del contenido gástrico, con lo cual se retrasa mecánicamente la llegada de la penicilina al duodeno e intestino proximal.

Con objeto de mejorar esta pobre absorción se han recomendado varias sales como las de sodio, potasio, aluminio, procaína, etc., habiendo sido también probados diversos vehículos y modos de administración. En general, la opinión es que ninguno de estos procedimientos tiene grandes ventajas; de todos ellos, únicamente la sal de aluminio consiguió ser ampliamente empleada^{35, 10} y²¹; pero, posteriormente, no se han confirmado estas primeras impresiones, y así, el mismo BOGER, que había abogado por su empleo¹⁰, declara después no haberla encontrado útil¹². Recientemente se han probado algunos ésteres, como el bencetacil (N-N' dibencileti-

lendiamina dipenicilina G)²⁹, de cuya utilidad, tanto oral como parenteral, trataremos posteriormente.

Otros métodos intentados para mejorar la eficacia de la vía oral, como el llamado "Tween 80" (SCHWARTZ y BOGER⁹⁹), han demostrado ser inútiles.

Dosificación.—Varios autores^{41, 20} y³³ encuentran niveles útiles durante más de cuatro horas con unas 300.000 unidades; pero BINNS^c, considerando las variaciones individuales en la absorción, recomienda que se den 400.000 unidades también cada cuatro horas, preferiblemente quince minutos o más antes de las comidas, pudiéndose prescindir de una dosis por la noche.

Ya con el empleo de la vía parenteral se pensó que la administración a más largos intervalos de la penicilina habría de ser útil, pues dada su acción bacterioestática, la nueva dosis llegaría en el momento en que los gérmenes empezaran nuevamente a reproducirse pasado el efecto de la anterior inyección. Esto ha sido llevado a la práctica oral de la penicilinterapia por BUNN y cols.²¹ y por FLIPPIN³³, que dan de 250.000 a 500.000 unidades cada ocho a doce horas. Sin embargo, en la actualidad, EAGLE y colaboradores^{28 b} demuestran experimentalmente que la penicilina discontinua exige una mayor dosis total, además de implicar un tratamiento más prolongado y cuyos efectos no sobrepasan en nada a los de su administración continua, por lo cual condenan esta práctica.

En niños mayores, la dosis puede ser la misma que para el adulto, debiendo ser aproximadamente la mitad en niños de uno a cinco años y la cuarta parte, que se puede dar disuelta en la leche, en niños menores de un año.

Toxicidad.—La generalidad de los autores⁸⁸ y²¹ encuentran que la penicilina es menos tóxica por vía oral que parenteral, siendo náuseas y vómitos, ligeras diarreas y urticaria los únicos síntomas de toxicidad que observan. Este hecho puede deberse a que esta forma de tratamiento quizás actúe menos enérgicamente sobre la flora intestinal que la inyectada.

Usos clínicos más comunes.—El Medical Research Council de 1951⁴⁷ recoge unos 700 casos de neumonía tratados con penicilina oral, concluyendo que la eficacia de esta vía, por rapidez de efectos y frecuencia de complicaciones, es aproximadamente la misma que la intramuscular. Otros autores confirman estos resultados²⁵ y³³, si bien algunos opinan que se debe iniciar el tratamiento con una dosis parenteral, especialmente en los casos de mayor gravedad.

ROBINSON y cols.⁸⁸ primero, y posteriormente otros muchos autores²¹ y¹⁰⁰, emplean este tratamiento en la escarlatina, encontrando tan buenos resultados como con la penicilina parenteral.

El mismo éxito se obtiene en amigdalitis⁸⁸ y¹¹¹, infecciones estreptocócicas en general⁴² y estafilocócicas⁴², si bien en estas últimas los resultados son más lentos e inseguros.

En cuanto a las infecciones piógenas localizadas, WHEATLEY¹² opina que debe emplearse la vía intramuscular.

La penicilina por vía digestiva ha sido ampliamente empleada en enfermedades venéreas. En general, puede concluirse que en el tratamiento de la gonococia es tan eficaz como la inyectada^{23, 44} y⁶⁹, a condición de que se empleen dosis suficientes, que

vienen a estimarse en 1.000.000 de unidades durante diez o doce horas.

En la sifilis no se considera que su uso esté justificado.

En cuanto a la profilaxis de estas enfermedades, se puede afirmar que con 100.000 unidades queda el sujeto protegido de la gonococia en la casi totalidad de los casos²⁶ y²⁸, llegando a ser totalmente segura esta protección con una dosis de 250.000 unidades, con la cual, en opinión de BABIONE y colaboradores,⁴, también se establece profilaxis ante la sifilis con tal de que la infección no sea masiva.

Sin embargo, ha de tenerse cuidado con este empleo profiláctico⁴⁸, ya que así pueden enmascararse los primeros estadios de una sifilis sin que ésta se evite en forma segura, además de existir el peligro de crear estirpes de gonococos resistentes a la penicilina.

La profilaxis de los brotes de fiebre reumática ha sido siempre el principal objeto de la penicilinterapia oral. Aún no está esto totalmente resuelto, ya que han de prolongarse los tratamientos de dos a cinco o más años y las dosis han de mantenerse siempre altas en evitación de una posible resistencia de los gérmenes patógenos, todo lo cual resulta antieconómico; así, MILZER y cols.⁷⁷ observan formas resistentes con dosis de 100.000 unidades diarias; en opinión de KOHN⁵⁴, la mejor pauta es dar 400.000 unidades cuatro veces al día durante la primera semana de cada mes, con lo cual dice no haber observado resistencias ni recidivas.

En opinión de BINNS⁷, no deben tratarse oralmente aquellas enfermedades que exijan por su gravedad o resistencia a la penicilina altos niveles de ésta en sangre, como son las meningitis, endocarditis bacterianas, sifilis, osteomielitis y abscesos en órganos internos. Igualmente este autor considera contraindicada la vía oral en cualquier trastorno gastrointestinal que puede disminuir la ya de por sí pobre absorción del fármaco.

2) PENICILINAS DE DEPÓSITO.

Tras los primitivos procedimientos de mantener elevada la penicilinemia durante un mayor tiempo por vasoconstricción (frío, adrenalina, etc.), por estasis venoso, por bloqueo de la eliminación renal (ya estudiado), por mezclas diversas (aceite de cacahuet, cera de abejas, etc.), es la síntesis del procainato de penicilina por SULLIVAN y cols.^{101 b} el primer paso realmente efectivo que se da por este camino. No merece la pena el entrar en la descripción de este preparado, ya de todos conocido y empleado universalmente, y si en las de un nuevo éster de la penicilina, N-N' dibenciletilendiamina dipenicilinato G, que es estudiado farmacológicamente por SZABO y colaboradores¹⁰², experimentalmente por SEIFTER y colaboradores¹⁰³ y empleado en la clínica por ELIAS, PRICE y MERRION²⁹ en 1951.

Se obtiene por la combinación de dos moléculas de penicilina G con una de dibenciletilendiamina base¹⁰². Su más interesante propiedad es su escasísima solubilidad, de sólo 200 unidades por c. c. a 40° C. En su forma seca, pulverulenta, es estable.

A esta escasa solubilidad debe el éster los prolongados niveles de penicilina que se obtienen en sangre tras su administración parenteral. Así, ELIAS, PRICE y MERRION²⁹, en su publicación "princeps" sobre la materia, dicen encontrar niveles útiles tras

la administración de 300.000 unidades a los cinco días y tras 2.500.000 hasta quince días después. Posteriormente, STOLLERMAN y RUSOFF¹⁰⁰ encuentran niveles apreciables, tras una inyección de 1.200.000 unidades, hasta un mes después y, en algunas casos, pasados cuarenta días.

Su toxicidad, estudiada experimental⁹⁴ y clínicamente²⁹ y¹⁰⁰, no parece ser superior a la de la procaina penicilina, presentándose dolor en el punto de la inyección y, más raramente, un nódulo indurado en el mismo lugar y sin que se llegue a una limitación funcional del miembro afecto. También han sido descritos casos de hipersensibilidad¹⁰⁰ no más frecuentes ni graves que los debidos a otros tipos de penicilina.

Aún no ha sido totalmente estudiada su aplicación clínica. Empleado en sifilis⁸¹ y⁸⁰, al parecer con alentadores resultados, el principal uso que hasta ahora ha tenido ha sido en la profilaxis de los brotes de fiebre reumática, en manos principalmente de STOLLERMAN y RUSOFF¹⁰⁰, que no observan la aparición de nuevos brotes en niños sometidos a esta terapia con inyecciones quincenales de 600.000 unidades.

Otro aspecto recientemente estudiado del Bicillin, Bencetacil o Penidural, nombres que han dado a este éster los distintos autores, es el de su administración oral, la cual ha sido estudiada primeramente por LEPPER y cols.⁵⁷, que han encontrado aproximadamente la misma respuesta que con la penicilina G. BAYNE y cols.⁵ confirman estos resultados. Sin embargo, CATHIE y MCFARLANE⁶², empleándola en niños a dosis de 300.000 unidades, observan que su absorción, sin ser mayor que con la penicilina G, es más constante, durando hasta seis horas y viendo que si al cabo de este tiempo se repite la dosis, esta segunda tiene un efecto acumulativo sobre la primera, llegándose así a niveles en sangre útiles y mantenidos que dependen poco de las variaciones individuales. Estos autores recomiendan que se emplee por una dosis de 300.000 unidades de penicilina G parenteral al tiempo de dar otra igual de Bencetacil, con el que ya se puede seguir suministrándolo oralmente a las mismas dosis y cada seis horas.

3) PENICILINA O.

Entre los muchos derivados de la penicilina obtenidos sintéticamente, destaca la penicilina O, llamada así por su ligero olor a cebolla (*onion*, cebolla). Químicamente, difiere de la penicilina G en un grupo alilmercaptometil, añadido a la estructura básica de la penicilina. En seco es estable a la temperatura ambiente durante tres años y en solución acuosa tres días si está refrigerada.

Fué estudiada su acción "in vitro" por BLISS y TODD⁸ en 1949, los cuales llegaron a la conclusión de que su campo de acción era aproximadamente el mismo que el de la penicilina G, pero, en igualdad de circunstancias, algo menos activa que ésta. En general, actúa sobre los más corrientes gérmenes Gram positivos.

En experimentos animales, muestra la misma toxicidad que la penicilina G; en la clínica, se presentan reacciones alérgicas entre un 1 y un 7 por 100⁶⁹, casi siempre en forma de erupciones cutáneas. Otro inconveniente, éste en cuanto a su administración oral, es el olor a cebolla que produce al paciente, y

que desaparece al poco tiempo de interrumpir el tratamiento.

Dada la similitud de acción y aplicaciones que hay entre ambas formas de penicilina, sólo obtendremos alguna ventaja con el uso de la penicilina O en sujetos hipersensibles a la G, ya que aunque con la forma cristalizada actualmente en uso se observan menos manifestaciones alérgicas, no por eso dejan de producirse⁵⁷ y en algunos casos hasta con caracteres de gravedad¹¹⁴ y⁶.

Con esta finalidad es usada primero por VOLINI y colaboradores¹⁰⁷, observando que el tratamiento podía seguirse a igualdad de dosis y con los mismos beneficiosos resultados sin que entre sus enfermos sensibles a la penicilina G se produjera un solo caso de sensibilidad a la O. Posteriormente son confirmados estos resultados, aunque sólo en parte⁶⁹ y², ya que se ven aproximadamente un 10 por 100 de enfermos que son sensibles a ambas formas de penicilina.

Por otra parte, ADAIR y cols.² observan que al cabo de algún tiempo de estar tratando a enfermos con la penicilina O, pueden éstos volver a la primitiva terapéutica con penicilina G sin que aparezcan reacciones tóxicas, de lo cual deducen que la sensibilidad a la penicilina es sólo pasajera.

También con la finalidad de tratar a enfermos sensibles a la penicilina G, SIMON⁹⁶ añade al disolvente un antihistamínico (Decaprín), con lo cual no ha de cambiar en nada la forma de terapia, reduciendo, según asegura, en un 63,1 por 100 las reacciones alérgicas.

4) ESTER DIETILAMINOETÍLICO DE LA PENICILINA G (ESTOPEN, NEOPENIL).

Ya hemos visto los diversos intentos que se han hecho para prolongar la penicilinemia, evitando así la repetición frecuente de las inyecciones. Uno de los caminos seguidos fué la creación de nuevos ésteres, camino que, como ya vimos, había de llevar a la síntesis del Bencetacil; pero no sin que antes se estudiaron otros muchos ésteres, unos rechazados por inútiles que han resultado interesantes, aunque no sea por su condición de penicilinas de depósito.

Así, MEYER y cols.⁷⁶ y^{76b} preparan los ésteres metílico, etílico y butírico, de los cuales pronto se observa que son inactivos en el hombre por faltar en él la hidrolisis, aunque no así en ratones, ratas y conejos⁸⁷ y¹⁰³, en los cuales estos ésteres actúan como penicilinas de depósito, ya que en ellos sufren una lenta e ininterumpida hidrolisis. Más recientemente, CARPENTER⁶³ prepara el dimetilaminoetil éster en forma de clorhidrato, que tampoco se hidroliza en el cuerpo humano aunque sí "in vitro", pero que sobre todo tiene el valor de ser un paso para la síntesis por JENSEN y cols.⁵⁰ del dietilaminoetil éster en sus formas de clorhidrato y yodhidrato, este último el que más se ha empleado; pronto este mismo autor⁵⁰,⁵¹ y⁵² observa experimentalmente los niveles de penicilina desusadamente altos que se acumulan en los pulmones tras su administración parenteral.

Propiedades del Neopenil.—Se trata de un éster poco soluble en agua (10.000 unidades por c. c.), aunque bastante más que el Bencetacil. Es estable en seco, pero en solución acuosa se hidroliza rápidamente, siendo su vida media a 37° y pH 7,35 de

treinta minutos, y disminuyendo ésta conforme aumentan el pH y la temperatura. El éster intacto no es atacado por la penicilinasa¹⁰⁶.

Naturalmente, su espectro de acción es el mismo que el de la penicilina G, ya que su actividad se debe a la liberación de ésta. La base dietilaminoetílica tiene un efecto antidiurético, especialmente en ratas¹⁰⁶.

Pronto diversos autores confirman experimental y clínicamente la primera observación de JENSEN y colaboradores, y así HEATHCOTE y NASSAU³⁸ encuentran en los esputos de pacientes tratados con Neopenil niveles de penicilina más altos que en la propia sangre (de 0,8 a 1,6 unidades por c. c.), con el antecedente de varios autores¹¹³ y⁴⁶ que no habían podido encontrar cantidades apreciables de penicilina en los pulmones tras la administración parenteral de las sales ordinariamente empleadas.

Pero no es sólo en los pulmones donde se acumula la penicilina tras administrar su éster dietilaminoetílico, sino también en el sistema nervioso, como posteriormente han hecho notar SCHIMMEL y colaboradores⁹¹, los cuales, tras la administración intramuscular de Neopenil, observan en el líquido cefalorraquídeo niveles de penicilina diez veces más altos que con las sales de uso común. Esta observación es comprobada por WELLMAN^{55b} en enfermos a los que ha de someter a lobectomía con fines terapéuticos y a los cuales inyecta antes Neopenil, además de otras formas de penicilina y otros antibióticos, viendo después que sólo de Estopén y de aureomicina, pero no de otras formas de penicilina, se encuentran cantidades apreciables en el tejido nervioso examinado y en el líquido cefalorraquídeo.

Esto nos hace suponer que quizás en otras vísceras suceda lo mismo y que, por tanto, la explicación de esta cualidad acumulativa del Neopenil en los diversos órganos debe buscarse en las cualidades físico-químicas del propio éster y no en las de los órganos en los cuales se acumula, como con respecto al pulmón quieren UNGAR y MUGGLETON¹⁰⁶.

Así, pues, siguiendo las orientaciones de SCHIMMEL y colaboradores⁹¹, creemos que lo principal es la circulación del Neopenil como tal éster por la sangre, a diferencia de las sales solubles de penicilina, que ya entran al medio interno ionizadas, o de la sal de procaína, que se ioniza lentamente, pero permaneciendo mientras tanto en el sitio de la inyección, o del Bencetacil, al que sucede lo mismo, pero con la diferencia de que dicha hidrolisis se efectúa aún con más lentitud.

Al parecer, la penicilina, una vez ionizada, circula en forma de sal con los cationes del plasma, sin que esta sal tenga una especial afinidad por ninguna estructura orgánica; de hecho, tras la administración de las formas corrientes de penicilina a las dosis ordinarias, no se han conseguido observar niveles apreciables de ella en el líquido cefalorraquídeo⁷⁰,⁸² y⁸⁴.

Pero seguramente las cosas suceden de modo muy distinto cuando en lugar de circular una sal penicilina-cationes plasmáticos, circula un éster penicilínico como tal, el dietilaminoetil éster en nuestro caso, el cual es absorbido por los tejidos y, una vez en ellos, se hidroliza, dejando libre y activa la penicilina; por tanto, estos tejidos actuarían como una especie de depósito secundario³¹.

Sin embargo, todavía aquí podríamos hacer valer la estructura especial del órgano objeto de la acumu-

lación, pues es sabido que el pulmón tiene una especial capacidad absorbiva para diversos elementos que circulan por la sangre (bacterias, polvos inertes, etc.)⁶⁷, y lo mismo puede suceder con los también ricamente vascularizados plexos coroideos.

Naturalmente, todo esto no son más que teorías en las que sólo hay de comprobado el hecho de la acumulación de penicilina en dichas vísceras y nada de seguro en cuanto a su mecanismo.

Utilidad clínica del éster.—Aún no está, ni mucho menos, comprobado que los resultados clínicos correspondan a estos hallazgos experimentales, ya que, entre otras contingencias, pudiera suceder que, llegando a los tejidos el éster completo, inactivo, su forma de eliminar la penicilina no resultara todo lo eficaz que fuera de desear, o incluso que esta liberación no fuera lo suficientemente completa¹⁰.

Hasta ahora, y en cuanto a infecciones pulmonares, los resultados obtenidos por los distintos autores son variables, si bien ninguno de ellos cree que sean peores que con otros tipos de penicilina, describiéndose como iguales en el peor de los casos.

En general, en infecciones crónicas se observan buenos resultados: HEATHCOTE y NASSAU²⁸ describen en todos sus casos una rápida mejoría con desaparición o al menos fluidificación de la expectoración. Posteriormente son confirmados estos buenos resultados^{4 d} y^{24 b}. MULDER y cols.²⁹ observan que la dosis de Neopenil necesaria para que desaparezca el *H. influenzae* del esputo de sus pacientes es la mitad de la que necesitan con procaina-penicilina.

DULFANO y SEGAL^{24 b} observan rápida mejoría de la expectoración y tos, con remisión, en la mayoría de los casos de la fiebre. Tratan casos de asma, neumonía, bronquitis, enfisema, bronquiectasias, etcétera. Describen algún caso en el que había sido ineficaz la procaina-penicilina y que cedió ante el Neopenil.

BARACH y cols.^{4 d}, después de un amplio estudio experimental y de apreciar sus resultados en la clínica, consideran el Neopenil francamente superior a la penicilina procaina intramuscular y solamente comparable con los aerosoles de penicilina. Lo encuentran indicado en bronquitis crónicas, bronquiectasias, neumonitis crónicas y abscesos pulmonares así como en algunas infecciones de vías respiratorias altas (faringitis, sinusitis, etc.).

FLIPPIN y cols.^{24 b} tratan numerosos casos de neumonía, concluyendo que los resultados son prácticamente iguales que los obtenidos con procaina-penicilina.

Así, pues, entre todas estas opiniones puede deducirse que son las infecciones respiratorias crónicas las que más se benefician del tratamiento con Neopenil, siendo las dosis generalmente recomendadas aproximadamente las mismas que con otras formas de penicilina. Así, pues, y teniendo en cuenta que al fin y al cabo es ésta una forma de penicilina de depósito, podemos dar dos dosis diarias de 400.000 a 500.000 unidades.

En cuanto a su empleo en afecciones del sistema nervioso aún no hay experiencia sobre ello, limitándose SCHIMMEL⁵¹ a indicar la posibilidad de tratar con el Neopenil casos de neurolúes o de diversas meningitis por germen penicilinsensible.

Toxicidad.—Ya UNGAR y MUGGLETON¹⁰ señalan la mayor toxicidad que experimentalmente tiene el Neopenil en comparación con la bencil-penicilina.

BARACH^{4 d} y DULFANO y SEGAL^{24 b} ponen de re-

lieve la incidencia de reacciones tóxicas, unas de carácter alérgico (en sujetos que pueden o no ser sensibles a la penicilina G) y otras que atribuyen al radical yodo, como casos de broncorrea y de aumento de tamaño de las glándulas salivales, señalados por el primero de dichos autores.

DULFANO y SEGAL^{24 b} observaron la aparición, tras el tratamiento con Neopenil, de bacilos pioctánicos, proteus, *Neisseria catarralis*, etc., hecho señalado también con el uso de otros antibióticos y que debe de ponernos en guardia contra su abuso.

Recientemente se advierte sobre la incidencia de 14 casos de reacciones tóxicas graves tras una inyección de Neopenil: de estos 14 casos tres resultaron mortales^{18 b}. Así, pues, parece ser que este fármaco resulta más alergenizante y por tanto más tóxico que las demás formas de penicilina. También se advierte sobre la extraordinaria peligrosidad de su inyección endovenosa, que pudiera suceder inadvertidamente.

En todos estos casos la reacción alérgica sobreviene inmediatamente después de la inyección o en los cinco minutos siguientes y los síntomas observados fueron fundamentalmente los mismos que en las reacciones similares producidas por las otras formas de penicilina, aunque parecen especialmente frecuentes las contracturas musculares y las crisis convulsivas.

De lo dicho se desprende la necesidad de investigar antecedentes alérgicos del paciente, en especial relacionados con los diversos preparados de penicilina y, a la menor sospecha, practicar pruebas intradérmicas por escarificación con el preparado que se vaya a administrar, teniendo además en cuenta que una prueba dérmica negativa no nos da una seguridad absoluta de la inmunidad del enfermo, aunque sí probabilidades de evitar un gran número de reacciones alérgicas graves.

BIBLIOGRAFIA

1. ASCHOFF, L.—Z. Exp. Med., 50, 52, 1926.
2. ADAIR, CH. V. y cols.—Am. J. Med., 11, 188, 1951.
3. ABRAHAM, E. P.—Lancet, 2, 177, 1941.
4. BABIONE y cols.—U. S. Forces Med. J., 3, 973, 1952.
- 4 b BARACH, A. L. y cols.—Arch. Int. Med., 90, 808, 1952.
- 4 c BARACH, A. L., BICKERMAN y BECK.—Bull. N. Y. Acad. of Med., 28, 353, 1952.
- 4 d BARACH, A. L. y cols.—Dis. of the Chest., 23, 121, 1953.
- 4 e BARACH, A. L. y cols.—J. A. M. A., 147, 730, 1951.
5. BAYNE, G. M., GYLFE, J., CARFAGNO, S. y BOGER, W. P.—Am. J. Med. Sc., 225, 190, 1953.
6. BERNE, R. M.—New Engl. J. Med., 242, 814, 1950.
7. BINS.—The Pract., 170, 273, 1953.
8. BLISS, E. A. y TODD, H. P.—J. Bact., 58, 61, 1949.
- 8 b BETER, K. H.—Oxford Blackwell Scientific Public, 1950.
9. BOGER, W. P., BEATTY, J. O. y FLIPPIN, H. F.—J. Inv. Derm., 15, 353, 1950.
10. BOGER, W. P., BEATTY, J. O. y FLIPPIN, H. F.—Trans. Stud. Coll. Phys. Phil., 17, 105, 1949.
11. BOGER y WILSON.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 101, 1948.
12. BOGER y cols.—Am. J. Clin. Pat., 20, 1.070, 1950.
13. EDITORIAL.—Brit. Med. J., 1, 823, 1952.
14. EDITORIAL.—Brit. Med. J., 1, 1.239, 1952.
15. BROH-KAHN, R. H. y PEDRÍK, R. F.—Am. J. Med. Sc., 212, 691, 1946.
16. BROH-KAHN, R. H. y SMITH.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61, 216, 1946.
17. BROGER y cols.—Antib. and Chem., 2, 555, 1952.
18. BUCHANAN, J. C.—Lancet, 2, 560, 1946.
19. BUNN, P. A. y cols.—J. A. M. A., 129, 320, 1945.
20. BUNN, P. A. y cols.—J. A. M. A., 144, 18, 1950.
21. BUNN, P. A. y cols.—J. A. M. A., 144, 1.540, 1950.
22. BURKE, ROSS y STRASS.—J. A. M. A., 128, 83, 1945.
- 22 b BUSTINZA, F., MARTÍNEZ DÍAZ, J. y MARTÍNEZ-FORNÉS, S.—Bol. del Ins. de Pat. Méd., 45, 7, 1952.
23. BUSBY y HARKNESS.—Lancet, 2, 783, 1946.
- 23 b DINSMORE, H. L. y BAILEY, S. D.—J. of Am. Pharm. Ass., 41, 532, 1952.
24. DOXIADIS, S. A., EMERY, J. L. y STEWART, S. H.—B. M. J., 1, 16, 1951.

- 24 b DULFANO, M. J. y SEGAL, M. S.—Dis. of. the Chest., 23, 136, 1953.
25. EADIE, GRIST y LANDSMAN.—B. M. J., 2, 1.365, 1951.
26. EAGLE, H.—Publ. Hlth. Rep. Wach., 63, 1.411, 1948.
27. EAGLE, H.—Am. Soc. Clin. Inv. 40th Annual Meeting, 1948.
28. EAGLE, H.—J. A. M. A., 140, 940, 1949.
- 28 b EAGLE y cols.—New Engl. J. Med., 248, 481, 1953.
29. ELIAS, PRICE y MERRION.—Ant. and Chem., 1, 491, 1951.
30. ERIKSON, MASTER y SUCKLE.—J. A. M. A., 132, 561, 1946.
31. FERLANO (cit. por 91).
32. FINNAD, M., MEADS, M. y ORY, E. M.—J. A. M. A., 129, 315, 1945.
- 32 b FLEMING, A.—Brit. J. Exp. Pat., 10, 266, 1929.
- 32 c FLETCHNER, A. P. y KNAPPET, C. R.—B. M. J., 1, 188, 1953.
33. FLIPPIN y cols.—J. A. M. A., 147, 918, 1951.
34. FLIPPIN y cols.—Ant. and Chem., 2, 208, 1952.
- 34 b FLIPPIN y cols.—Dis. of the Chest., 23, 143, 1953.
- 34 c FLIPPIN y cols.—J. Phila. Gen. Hosp., 3, 57, 1952.
35. FRIEDMAN, M. y TERRY, L. L.—Sth. Med. J. Egham. Ala., 42, 507, 1949.
36. GÖRGİ, P. y cols.—J. A. M. A., 127, 639, 1945.
37. HARRER y KING.—J. Biol. Chem., 138, 111, 1941.
38. HEATHCOTE, A. G. S. y NASSAU, E.—Lancet, 1, 1.255, 1951.
39. HENDERSON y MCADAM.—Lancet, 1, 922, 1946.
40. HILDICK-SMITH y cols.—Pediatr., 5, 97, 1950.
41. HOFFMAN y VOLINI.—Am. J. Med. Sc., 213, 513, 1947.
42. HOFFMAN y VOLINI.—Am. J. Med. Sc., 213, 520, 1947.
43. HOFFMAN, HAFER y GORDNER.—J. Ped., 32, 1, 1948.
44. HORNE, G. O.—Brit. J. Ven. Dis., 26, 23, 1950.
45. HUIDOBRO, F. y cols.—Proceedings of the Soc. for Exp. Biol. Med., 73, 2, 1950.
46. HUMPHREY, J. M. y JOULES, H.—Lancet, 2, 221, 1946.
47. HUSSON, G. S.—J. Ped., 31, 651, 1947.
48. EDITORIAL.—J. A. M. A., 139, 925, 1949.
- 48 b EDITORIAL.—J. A. M. A., 151, 135, 1953.
49. EDITORIAL.—J. A. M. A., 151, 1.491, 1953.
50. JENSEN y cols.—Ugeskr. f. Laeger, 112, 1.075, 1950.
51. JENSEN y cols.—Ugeskr. f. Laeger, 113, 1.035, 1951.
52. JENSEN y cols.—Act. Path. et Micr. Scandinava, 28, 407, 1951.
- 52 b KELLER, R. E.—J. of Am. Phar. Ass., 41, 536, 1952.
53. KETY, S. S.—Farmac. Rev., 3, 1, 1951.
54. KOHN MILZER y MCLEAN.—J. A. M. A., 142, 20, 1950.
55. KUH y COLLEN.—J. A. M. A., 140, 1.324, 1949.
- 55 b Lancet, 1, 1.064, 1953.
56. LAPPIN.—J. Ped., 32, 119, 1948.
57. LEPPER, M. H. y cols.—J. Clin. Inv., 28, 826, 1949.
58. LEPPER, M. H. y cols.—Brit. Med. J., 2, 171, 1952.
59. LEPPER, M. H. y cols.—Ant. and Chem., 2, 175, 1952.
60. LEVIN y NEILL.—Arch. Dis. Chil., 24, 171, 1949.
61. LIBBY, R. L.—Scienc., 101, 178, 1945.
- 61 b LORENZO VELÁZQUEZ, B.—Terap. y Farm. Exp., 6.ª ed., 1953.
62. CATHIE y McFARLANE.—B. M. J., 4.814, 805, 1953.
63. CARPENTER, F. H.—J. A. Chem. Soc., 70, 2.964, 1948.
66. COHLAN, LEWIS y SELIGMANN.—Am. J. Dis. Chil., 75, 15, 1948.
67. MARKHAM y FLOREY.—Brit. J. Exp. Phar., 32, 25, 1951.
68. MARKOWITZ y KUTNER.—J. Ped., 31, 195, 1947.
69. MARSH, R. R. y TILLOSTON.—I. G. New Eng. J. Med., 245, 1, 1951.
70. McDERMOT y NELSON, R. A.—Am. J. Siph. Gen. and Ven. Dis., 29, 403, 1945.
71. McDERMOT, W. y cols.—Science, 101, 228, 1945.
72. McDERMOT, W. y cols.—J. Clin. Inv., 25, 190, 1946.
73. McDERMOT, W. y cols.—Science, 103, 359, 1946.
74. Medical Research Council.—B. M. J., 2, 1.361, 1951.
75. MENKIN, V.—New Concepts of inflammation, p. 23 Thomas. Springfield.
76. MEYER, HOBBY y DAWSON.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 53, 100, 1943.
- 76 b MEYER, HOBBY y CHAFFE.—Science, 97, 205, 1943.
77. MILZER, KOHN y MCLEAN.—J. A. M. A., 136, 536, 1948.
78. MOSELEY, J. H.—Arch. Dis. Chil., 23, 93, 1948.
79. MULDOER y cols.—Acta Med. Escandinava, 143, 32, 1952.
80. MURRAY y CRAWFORD.—Lancet, 11, 147, 1951.
81. O'BRIEN y SMITH.—Am. J. Siph., 36, 519, 1952.
82. ORY, MEADS, BROWN, WILCOX y FINLAND.—J. Lab. Clin. Med., 30, 809, 1945.
83. PETERS y BARTON.—Am. J. Siph. Gon. and Ven. Dis., 31, 522, 1947.
84. RAMMELKAMP y KEEFER.—J. Clin. Inv., 22, 425, 1943.
85. REID, R. D. y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 63, 438, 1946.
86. EDITORIAL.—Rev. Clin. Esp., 47, 284, 1952.
87. RICHARDSON y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 60, 272, 1945.
88. ROBINSON, J. A. y cols.—Am. J. Med., 4, 716, 1948.
89. ROBERTS.—Comunicación cit. por 32.
90. ROSS y cols.—J. A. M. A., 129, 327, 1947.
91. SCHIMMEL y cols.—Am. J. Med. Sc., 224, 247, 1952.
92. SCHWEMLEIN y Cols.—J. A. M. A., 130, 340, 1946.
93. SEAGER, L. D.—Science, 103, 353, 1946.
- 93 b SEGAL, DULFANO y HERSCHFUS.—Citado por 24 b.
94. SEIFTER y cols.—Ant. and Chem., 1, 504, 1951.
95. SIEGMUND, H.—Z. Exp. Med., 50, 73, 1926.
96. SIMON, S. W.—Annals of Allergy, 8, 2, 1950.
97. SIROTA y SALTMAN.—J. Farmac., 100, 210, 1950.
- 97 b SMITH.—Kline. p. French Laboratories (cit. por 24 b).
98. STEWART y MAY.—Lancet, 2, 856, 1947.
99. SCHWARTZ y BOGER.—J. Lab. Clin. Med., 34, 1.443, 1949.
100. STOLLERMAN y RUSOFF.—J. A. M. A., 150, 1.571, 1952.
101. SUCHET-KAYN y LATTER.—B. M. J., 2, 953, 1947.
- 101 b SULLIVAN, N. P. y cols.—Science, 107, 169, 1948.
102. SZABO, EDWARDS y BRUCE.—Ant. and Chem., 1, 499, 1951.
103. UNGAR, J.—Brit. J. Exp. Pat., 28, 88, 1947.
104. UNGAR, J.—Lancet, 1, 56, 1950.
105. UNGAR, J.—Comunicación cit. por 7.
106. UNGAR, J. y MUGGLETON, P. W.—B. M. J., 1, 1.211, 1952.
107. VOLINI, G. I. F., SCHLAES, W. H. y FELSENFELD, O.—J. A. M. A., 143, 794, 1950.
108. WALKER y HUNTER.—Lancet, 2, 104, 1951.
109. WEINSTEIN y PERRIN.—J. Ped., 37, 844, 1950.
110. WELLMAN, W. E.—Lancet, 1, 1.064, 1953.
111. WHEATLEY, D.—Practitioner, 166, 166, 1951.
112. WHEATLEY, D.—Brit. Med. J., 1, 703, 1951.
113. WHITE, W. L. y cols.—J. A. M. A., 126, 1.016, 1944.
114. WILENSKY, A. O.—J. A. M. A., 131, 1.384, 1946.
115. WILSON, G. W., RUPP, C. y WILSON, W. W.—J. A. M. A., 140, 1.076, 1949.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Versenato cárlico disódico en el tratamiento de la encefalopatía saturnina.—La frecuencia de la intoxicación saturnina en niños y la gravedad de la encefalopatía que suele originar, plantean problemas de muy difícil solución. La utilidad del BAL en tales casos es discutida, habiendo quienes sostienen su eficacia, en tanto que otros clínicos creen que puede agravar los síntomas de la intoxicación plúmbica. KARPINSKI, RIEDERS y GIRSH (J. Ped., 42, 687, 1953) han empleado en tres casos de encefalopatía saturnina un nuevo tipo de compuestos. Se trata del llamado versenato cárlico disódico, que es una sal de etilendiamina-tetra- (ácido acético). Las sustancias de este tipo se caracterizan por su tendencia a formar complejos internos con otros metales, los llamados quelatos, y por dicha tendencia "quelante" son capaces de "secuestrar" un metal que se

encuentre en su vecindad. El versenato se emplea por vía intravenosa, en dosis diaria de 700 a 1.000 miligramos, en varias inyecciones diarias y manteniendo el tratamiento durante cuatro días. Estos cursos de cuatro días de tratamiento se repiten con intervalos variables. Los resultados comunicados por los autores citados son moderadamente favorables y nunca se observó una agravación de los síntomas de intoxicación.

Isoniazida en el tratamiento del lupus vulgar.—Aunque el lupus vulgar obedece muchas veces al tratamiento con calciferol por vía oral o en inyecciones locales, los intentos terapéuticos sobre tal enfermedad en otras direcciones han continuado y RUSSELL, THORNE y GRANGE (Lancet, 1, 964, 1953) comunican los resultados obtenidos en 15 pacientes