

INVESTIGACIONES EXPERIMENTALES SOBRE LA ACCIÓN VASCULAR DE LA PENICILINA (*)

NORBERT KLÜKEN

Medizinischen Klinik, Darmstadt (Alemania). (Director Dr. M. Ratschow)

Desde que se empezó a emplear la penicilina se observó, con frecuencia y como síntoma secundario, la producción de trastornos del ciclo menstrual. Se podía sospechar que el antibiótico tenía una acción parecida a la foliculina o bien que en la preparación del mismo se añadía una substancia que tenía esta acción. También podía explicarse por una acción vascular activa que produciendo una hiperemia de la región genital fuese capaz de producir cambios análogos a los originados por la foliculina.

En roedores castrados a los que se ha dado altas dosis de penicilina (ratón, cobaya) no se ha conseguido provocar el ciclo menstrual. Quedaba por demostrar si tenía una acción vascular activa. Por la favorable acción en la acrodermatitis crónica atrófica de Herxheimer se aceptó empíricamente esta acción, pero siendo desconocida la etiología de esta enfermedad, la buena respuesta terapéutica no era suficiente para decidir sobre la acción farmacológica del medicamento.

BLAICH, BORKOWSKI y FORSTEN en sus experiencias han observado con frecuencia, aunque no regularmente, dilatación capilar. Pero debe tenerse en cuenta que en estos pacientes la medicación penicilínica se dió como terapéutica y por lo tanto este efecto vasodilatador puede deberse a otros orígenes, por ejemplo la liberación de toxinas bacterianas. En consecuencia, todas estas experiencias no nos aclaran si la penicilina influye sobre la irrigación de los tejidos.

MÉTODO Y RESULTADOS

En nuestras observaciones nos servimos de las determinaciones de la temperatura cutánea realizadas con un termoelemento de propia construcción. Como demuestran los experimentos de HERTZMANN y DILLON y otros, los resultados alcanzados con la ayuda de la oscilometría no son esencialmente

(*) Traducido del original en alemán por la Redacción.

distintos a los que nos proporciona la termometría cutánea, y por eso nos hemos limitado únicamente a esta última. Tomamos la temperatura cutánea con el paciente en decúbito, en el pulpejo del dedo, en la región hipotenar y en el antebrazo, durante media hora. Si se mantiene constante la temperatura local durante el tiempo de la observación, administramos 50.000 U de penicilina (Penicilina «G. Grunenthal» o bien 300.000 V Depocillin «A. Grunenthal») intramuscular, y se va tomando la temperatura durante una y media a dos horas. Las experiencias se realizaron en diez personas de reacción «homotérmica» y otras diez de reacción «poiquilotérmica», entendiéndose por las primeras las personas que orientan su reacción hacia la temperatura del cuerpo y por las segundas las que la orientan hacia la temperatura exterior (detalles en las publicaciones de GAHLEN y KLÜKEN).

En estos experimentos no se observó ningún cambio en los homotermos ni en los poiquilotermos. No se produce, pues, vasodilatación ni vasoconstricción como efecto de la penicilina. Este resultado negativo no es suficiente para llegar a la conclusión de que la penicilina no tiene influencia alguna sobre las arteriolas, ya que sabemos experimentalmente que son sólo las sustancias dilatadoras arteriolas enérgicas, como el Priscol, las que son capaces de influenciar la temperatura local con el procedimiento descrito. Con fármacos de acción más débil se necesita el empleo de probar funcionales.

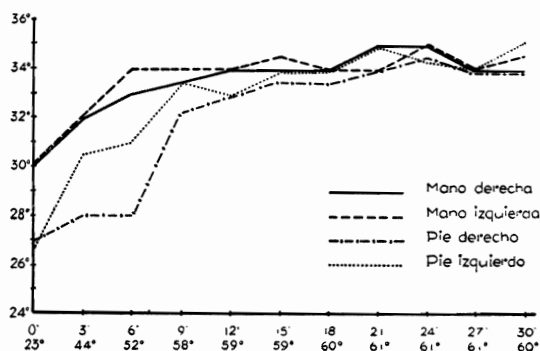


Fig. 1. — Medida con el «Hoxbox» en un homotermo

Hemos escogido entre otras la de LEWIS, llamada método del «Hot-boxmessung», que habíamos ya utilizado anteriormente, con éxito, en experiencias parecidas. En la figura 1 hay una típica curva de un homotermo. En los poiquilotermos se demuestra la acción vasodilatadora de un fármaco por la subida más rápida de la temperatura local en las partes acras; y el vasoconstrictor, por una subida lenta. En el estudio de diez personas homotérmicas y diez poiquilotérmicas, que habían recibido penicilina media hora antes, se comprobó que las curvas de control obtenidas antes de la administración de penicilina no presentaban diferencias significativas con las curvas conseguidas después de su aplicación, y por lo tanto tampoco este

sistema de exploración nos demostraba efectos vasoconstrictores o vasodilatadores de la penicilina.

Hemos aplicado en ulteriores investigaciones el baño frío, según IPSSEN. Con este método se puede comparar la acción con otras sustancias vascularmente activas comprobadas por BURCKHARDT y colaboradores. Se introduce el brazo derecho incluyendo la mano en agua a 40° C y luego durante 10 minutos en agua a 15° C. Después de secar ligeramente, se toma la temperatura local del pulpejo del dedo medio de la mano derecha cada tres minutos, durante 30 minutos. A los dos días se repite el examen a la hora de haber administrado penicilina intramuscular (50.000 U de solución acuosa de Penicilina «G Grunenthal» o bien 300.000 U de «Depocillin A Grunenthal»). Se realizaron experiencias en 32 personas, utilizando el mismo procedimiento de Burckhardt para poder comparar los resultados con los obtenidos por este autor. El grado de recalentamiento se determinó por planimetría, midiendo

la superficie y representando la curva de recalentamiento en coordenadas (la temperatura en abscisas y el tiempo en ordenadas). Como línea de base de las abscisas se escogió los 16° y como límite de tiempo en ordenadas los 21 minutos. Con la dilatación arteriolar hay un aumento del valor planimétrico, y con la vasoconstricción hay una disminución del mismo. En los controles sin penicilina se obtuvo un valor planimétrico de 51,4 cm²; y después de la penicilina, de 45,6 cm². Esta diferencia entra dentro de las posibilidades de variación casual por la fórmula $\Sigma = \sqrt{\frac{E(Xn-m)^2}{n-1}}$; el valor

de *sigma* en la investigación control era de 16,15, y para las experiencias con penicilina era de 17,7; la diferencia de 1,55 entra perfectamente en el límite admitido de 32 para las variaciones casuales (Compárese con la tabla gráfica de Koller). Tampoco se demuestra, pues, un cambio de volumen en las arteriolas después de la administración de penicilina.

DISCUSIÓN

BLAICH, BORKOWSKI y FORSTER afirmaron que la penicilina producía dilatación y aumento de permeabilidad de los capilares, pero en nuestras experiencias esta acción no ha sido confirmada.

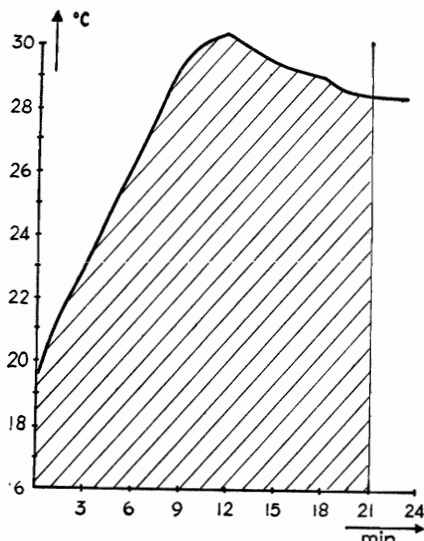


Fig. 2. — Curva con recalentamiento normal obtenida en una de las experiencias

En apoyo de nuestra tesis y en contraposición a la de BLAICH están los trabajos de EAGLE, quien usando el método del «clearance» no ha encontrado ninguna alteración en la secreción urinaria, ni cuantitativa ni cualitativa, y teniendo en cuenta que este método nos da idea, aparte de la magnitud de la circulación renal, del grado de permeabilidad de los capilares renales, se puede concluir que la penicilina no tiene acción sobre la circulación del riñón.

Además, en el curso de estos experimentos han aparecido los trabajos de VON HOCKERTS, HITTMAIR y STRÖDER, en los que comprueban la acción de varios quimioterápicos y antibióticos sobre la irrigación sanguínea de los tejidos en el territorio vascular de la vena femoral y de la vena renal, por medio del aparato de Rein. Con la penicilina no encuentran ningún cambio en la irrigación, lo que confirma nuestras experiencias.

La idea de la acción vascular de la penicilina se sustentaba sólo en el éxito terapéutico obtenido en la acrodermatitis crónica atrófica de Herxheimer, pero esta enfermedad puede no ser de naturaleza vascular como parecen atestiguarlo el hecho de que fracasen otras medicaciones de tipo vasodilatador (Priscol, terapéutica física) y de que se obtengan los mismos éxitos terapéuticos con otros antibióticos que no son precisamente la penicilina.

RESUMEN

Basándose en observaciones clínicas se había creído en la posibilidad de una acción vascular de la penicilina, pero en los experimentos realizados no se ha podido demostrar ninguna acción sobre las arteriolas, en contra de lo sostenido por BLAICH que cree en un aumento de la irrigación sanguínea.

Se discute la importancia de estas experiencias para aclarar el mecanismo de acción de la penicilina en la acrodermatitis crónica atrófica.

R E S U M E N

De las investigaciones experimentales del autor, utilizando como «test» la medida de la temperatura cutánea, mediante procedimientos diversos, se deduce que la penicilina no tiene acción vascular alguna.

S U M M A R Y

On the basis of the author's experimental investigations, using as a test the measurement of the cutaneous temperature, it is concluded that penicillin has no vascular action.

B I B L I O G R A F Í A

1. BLAICH, W. — Klin. Wschr., 1948, S. 306-397.
2. BLAICH, W. — Arch. f. Derm., Bd. 188, S. 340, 1949.
3. BLAICH, W. — 70. Tagg der Rhein. — Westf. Dermatol., Köln, 1949.

4. BORKOWSKI, W. J. y FORSTER, F. M. — Journ. of Neuropath., 6, 201-205 (1947).
5. BURCKHARDT, W. — Arztl. Monatsh., LV. H. 5, S. 417-434 (1948).
6. BURCKHARDT, W. y SCHRÖDER. — Dermatologia, Vol. 89, 1946.
7. BURCKHARDT, W. y SCHWANBERGER. — Dermatologia, Vol. 91, 1945.
8. BURCKHARDT, W. y STEIGRAD. — Dermatologia, Vol. 94, 1947.
9. BURCKHARDT, W. y VOLMER. — Dermatologia, Vol. 92, 1946.
- 9a. EAGLE, HARRY. — Persönliche Mitteilung.
10. GAHLEN, W. y KLÜKEN, N. — Klin. Wschr. im Druck.
11. GÖTZ, H. — Zitiert nach Marchionini, Verhandl. Südwestdeutscher Dermatolog. Marburg, 1953.
12. GRÜTZ, O. — Dtsch. med., Wschr., 1947, 467.
13. HOCKERTZ, TH., HITTMAYER, M. L. y STRODER, J. — Cardiología, Vol. XIX, 312-318 (1951).
14. HERTZMANN, A. B. y DILLON, J. B. — Amer. J. Physiol., 130, 177 (1940).
15. HERTZMANN, A. B. y DILLON, J. B. — Amer. Heart J., 1940, 750.
16. HUSSELS, Fr., — Arch. Derm., 186, 63, 1946.
17. IPSEN, J. — Hauttemperaturen. Leipzig, 1936.
18. KLEINE-NATROP, H. E. — Med. Klin., 1947, 3.
19. KLEINE-NATROP, H. E. y LIEDEKA, I. — Klin. Wschr., 26, S. 244-247 (1948).
- 19a. KOLLER. — Graphische Tafeln. Leipzig, 1948.
20. KLÜKEN, N. — Arch. Derm., 187, S. 165-168 (1948).
21. KLÜKEN, N. — Derm. Wschr., 120, S. 249-255 (1949).
22. KLÜKEN, N. — Vortr. 73 Tagg der Rhein. — Westf. Dermatol. Münster i. W., 1951.
23. KROGH, A. — Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin, 1929.
24. LEWIS, THOMAS. — Vascular Disorders of the Limbs. London, 1938.
25. RATSCHOW, MAX. — Die peripheren Durchblutungsstörungen, Leipzig und Dresden, 1951.
26. SCHÜRMANN, H. — Verhandl. Südwestdtsch. Dermatologen. Marburg, 1953.
27. STEINACH, KUN y PECZNIK. — Wiener Klin. Wschr., 1936, S. 899.
28. STEINACH, KUN y PECZNIK. — Wiener Klin. Wschr., 1938, S. 65, 102 u. 134.