

PANORAMA PRESENTE Y FUTURO DE LA PENICILINA Y SUSTANCIAS SIMILARES

Por el doctor *Theodore G. Klump*. New York City, N. Y.

(Resumen de "Horizontes Médicos". II. 4. 1944. México, D. F.)

Aunque el interés popular hacia la penicilina data de 1941, el producto en cuestión fue descubierto como resultado de una observación causal, cuando el bacteriólogo inglés Alexander Fleming observó en 1929, que las bacterias de sus cultivos quedaban destruídas cuando éstos se contaminaban con ciertos hongos. Este hombre de ciencia los asiló en cultivo puro, los identificó como el *Penicillium notatum*, y extrajo del medio en que se desarrollaron una sustancia activa a la que denominó *Penicilina*. A partir de aquel momento el extracto obtenido por Fleming se usó tanto en su laboratorio como en otros para evitar el desarrollo de bacterias extrañas en cultivos delicados.

Las investigaciones de Dubos.

Mientras tanto, el bacteriólogo norteamericano Dubos descubrió que vertiendo repetida y sistemáticamente cultivos virulentos de bacterias patógenas sobre un terreno abonado, se podía "adiestrar" a los gérmenes saprofiticos contenidos en el mismo suelo a producir una sustancia capaz de destruir esas bacterias patógenas. La sustancia producida por estos gérmenes para protegerse contra los agentes patógenos, fue aislada por Dubos y sus colaboradores, quienes la designaron con el nombre de *tirotricina*. Se observó después que ésta podía dividirse en dos fracciones: la *gramicidina*, de gran efecto contra las bacterias Gram-positivas, y la *tirocidina*, de acción muy efectiva contra los gérmenes Gram-negativos.

Desgraciadamente, a pesar de su enorme poder antibacteriano, la utilidad clínica de estos productos es muy limitada por su gran toxicidad. No obstante, al poder aprovechar clínicamente, aunque de un modo muy restringido, los extractos de Dubos, se abrió el camino para la investigación de otras drogas similares, pero menos tóxicas.

Abraham Florey y sus colaboradores de la Universidad de Ox-

ford, en Inglaterra, estudiaron otra vez el extracto de penicilina de Fleming mejorando los métodos de cultivo, de extracción y de purificación y obtuvieron suficiente cantidad de esta compleja droga para ensayarla clínicamente. Cuando en 1941 publicaron los resultados favorables que lograron con su aplicación en casos graves de infecciones estafilocócicas y estreptocócicas, se levantó una oleada de interés universal por los extractos de bacterias y de hongos.

Un recuerdo histórico de la primera aplicación de la penicilina.

El primer caso tratado por Florey fue verdaderamente espectacular. Acaso algún día podamos verlo escenificado en la pantalla. Se trataba de un policía inglés que padecía de graves abscesos en la cara, y de osteomielitis. La administración de sulfonamidas y las transfusiones de sangre no habían producido efecto alguno y el paciente se encontraba agonizante. Florey poseía una pequeña cantidad de penicilina y considerando que el caso era desesperado creyó justificado experimentar en un ser humano la acción de la nueva droga.

Después de la primera inyección intravenosa, se observó una increíble mejoría del enfermo, la que continuó por espacio de varios días. Como no había más medicina disponible, ya que los métodos de producción de Florey eran todavía demasiado rudimentarios, y la situación era crítica, el investigador comenzó a recoger la orina del paciente, pensando que puesto que por ella eliminaba la mayor parte de la penicilina inyectada, existía la posibilidad de recuperarla por extracción. Así lo hizo, volviendo a inyectar el medicamento con inmejorables resultados.

Por desgracia, esta fuente también era un tanto limitada por lo que al final del primer ensayo con la penicilina, no se logró salvar la vida del enfermo. Mas el resto del mundo se benefició con este fracaso individual, ya que el experimento de Florey sirvió para estimularlo a aumentar la producción de la nueva droga y a ensayarla en nuevos casos. Posteriormente el mismo autor informó de una serie de enfermos a quienes la penicilina indiscutiblemente había salvado la vida.

Substancias similares a la penicilina.

Además de la penicilina, entre las preparaciones estudiadas en los Laboratorios Winthrop, figuran la *citricina*, extraída de un hongo del mismo género: el *Penicillium citrinum*; la piocianina derivada de cultivos del *Bacillus pyocyaneus*, y los extractos obtenidos por Dubos de los cultivos de gérmenes del suelo: la *tirotricina*, la *gramicidina* y la *tirocidina*. Estos últimos compuestos demostraron

ser inferiores a la penicilina en actividad, o demasiado tóxicos para que puedan emplearse clínicamente de modo general. Además, se ha hecho una investigación intensa con un gran número de extractos biológicos, de los cuales pueden mencionarse: la *estreptotricina* del *Actinomyces lavendulae*; la *actinomicina* del *Actinomyces antibioticus*; y la *gliotoxina* del *Gliocladium fimbriatum*.

Métodos actuales para la preparación de la penicilina.

Los progresos logrados en la obtención de la penicilina son el resultado del trabajo intenso y coordinado de químicos, biólogos, farmacólogos y clínicos. En los Laboratorios Winthrop y en otros, se descubrió que tanto el cultivo del *Penicillium notatum* como la extracción de la penicilina, requieren el empleo de procedimientos extremadamente delicados y el mantenimiento de ciertas condiciones rigurosas. Por ejemplo hay muchas variedades del hongo que, aunque idénticos en apariencia, difieren notablemente en su capacidad productora de penicilina, existiendo algunas que no la producen en absoluto. Las condiciones bajo las que se desarrolla el *Penicillium*, por prolífico que sea, influyen también grandemente en la producción de la penicilina, por lo que además de la composición del medio de cultivo deben regularse de modo minucioso otros factores, tales como la temperatura y la proporción del anhídrido carbónico. Los cultivos deben conservarse estériles, ya que aunque la presencia de otros gérmenes, incluso de leves contaminaciones bacterianas, no tendría efecto sobre el desarrollo del *Penicillium*, sí podrían impedir, parcial o totalmente, la producción de penicilina.

En el momento presente se emplean cuatro métodos en la manufactura de la substancia:

- a) El método de cultivo del *Penicillium* en superficie;
- b) El de cultivos sumergidos;
- c) El de los cultivos en seco, sobre un medio a base de salvado, y
- d) El método de goteo.

El método de cultivos sumergidos posee ciertas ventajas, pero la necesidad de una asepsia rígida hace que el cultivo en superficie sea considerado como el más seguro y eficaz en la actualidad. El efecto deletéreo de las contaminaciones bacterianas sobre la penicilina, ha hecho que el método de cultivos sumergidos, en grandes recipientes, sea el más arriesgado, pero también el más económico.

Me aventuro por tanto a afirmar que éste será el método comúnmente empleado para la producción comercial en gran escala, hasta que los químicos descubran la forma secreta de cómo el *Penicillium* fabrica la penicilina, para que podamos imitar y seguir con éxito los pasos de la Naturaleza. Entonces llegará el momento de

jubilarse con honor al *Penicillium*, que tan buenos servicios ha prestado en esta época heroica de la manufactura de la penicilina.

La extracción y purificación de la droga se complica más por el hecho de que ella es un producto de excreción del *Penicillium*, que se encuentra contenido en el medio de cultivo.

La penicilina no se obtiene por extracción directa, sino que se aísla previamente en forma muy inestable de todas las sustancias que contiene el medio de cultivo. Esta separación se realiza mediante extracciones repetidas por varios disolventes orgánicos, para lo cual es preciso regular cuidadosamente la temperatura y el pH. Después de lograda la sustancia sólida final, debe evitarse que absorba humedad durante la última etapa de la preparación de la droga, puesto que la sal sódica de la penicilina, que es la forma como habitualmente se le emplea, es delicuescente e inestable en un ambiente de alto grado higrométrico. A nuestro juicio, la sal cálcica es de mayor estabilidad y podemos afirmar que reemplazará a la sal sódica, tan popular en los tiempos presentes.

En los dos últimos años se han realizado notables adelantos en la extracción y purificación del producto. En un principio, los extractos que se usaban clínicamente contenían a veces la pequeña cantidad de 20 unidades por mg. o 20.000 unidades por gramo de extracto sólido. Los que se emplean en la actualidad poseen de 100.000 a 250.000 unidades por gramo, habiéndose obtenido ya aunque en pequeñas cantidades, extractos con una potencia de más de 2.000.000 de unidades por g. o sea aproximadamente 20.000 veces la concentración que se encontraba en los medios originales de cultivo.

La producción de penicilina en los Estados Unidos.

A principios de 1943 existían en los Estados Unidos de Norteamérica unas cinco empresas que manufacturaban pequeñas cantidades de penicilina. De los estudios químicos efectuados, se dedujo que esta droga sería de utilidad para tratar ciertas infecciones y lesiones de guerra. La experiencia obtenida en aquella época, demostró que podía producirse en gran escala a un costo moderado. El Ejército y la Armada decidieron entonces utilizar grandes cantidades, por lo que, en colaboración con la Oficina de Producción de Guerra, se acordó conceder prioridades especiales para la adquisición del equipo y materiales necesarios para la preparación de este producto. Más de catorce negociaciones se agregaron en 1943 a las que ya habían iniciado la empresa, entre las que se incluyen dos Laboratorios de Canadá. El 9 de julio de 1943, la citada Oficina de Producción de Guerra colocó bajo una inspección y vigilancia rígidas toda la penicilina, incluso la que se utilizaba para investigaciones clínicas y farmacológicas.

La Oficina de Producción de Guerra y el Consejo Nacional de Investigaciones se pusieron de acuerdo, y nombraron "dictador" de la penicilina al doctor Chester Keefer, de Boston, quien quedó encargado de regular la distribución de todas las cantidades destinadas a la población civil de acuerdo con la gravedad de los casos, resolviendo así el difícil problema con que se enfrentaron las casas productoras durante la primera mitad del año próximo pasado, al tratar de satisfacer todas las demandas.

Aunque aun no hay bastante penicilina para satisfacer todas las solicitudes que se hacen actualmente en los Estados Unidos, sí se cuenta con la necesaria para el tratamiento de todos aquellos casos de gravedad crítica, para los que no hay otra alternativa terapéutica. En relación con este problema es satisfactorio saber que las tropas que se hallan en el cercano Oriente se encuentran protegidas contra todas las formas de infecciones estafilocócicas, mediante esta droga heroica, según afirmó el Cirujano Jefe de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos en aquella zona, Coronel Eugene W. Bellick. Hoy día creemos que en julio próximo habrá suficiente penicilina en los Estados Unidos para tratar todas las infecciones agudas que se presenten en la vida civil y que puedan beneficiarse con ella.

La cantidad exacta de penicilina que se produce hoy en los Estados Unidos del Norte es un secreto militar, sin embargo, creo de interés indicar que la producción en enero era 40% superior a la de diciembre y la de junio de 1943 un 6000%.

Se nos ha comunicado que se están produciendo algunas cantidades en varios países hispanoamericanos y aunque no toco este punto, supongo que ustedes poseen completa información sobre el particular.

Por otra parte, además de la producción comercial cierto número de instituciones privadas preparan porciones reducidas.

Recientemente, un médico descubrió un método casero para producir la droga en cortas cantidades, siguiendo un procedimiento parecido al que se emplea para confeccionar pasteles. Mas esos esfuerzos de los aficionados para producir penicilina, han sido condenados por la Oficina de Producción de Guerra y el Consejo Nacional de Investigaciones, porque en el proceso de la preparación la substancia en cuestión da, a veces resultados muy engañosos. Puede seguirse correctamente la técnica, pero el *Penicillium* al desarrollarse no genera ninguna penicilina. Es por lo tanto necesario efectuar el estudio de cada lote para determinar su potencia, y evitar que el producto resulte inerte e inútil, para lo cual se requiere un equipo complicado y costoso. Asimismo existe el peligro de que los cultivos de *Penicillium* se contaminen con otros gérmenes, lo que representa no solamente un grave peligro de infección para el

paciente, al que se podría inadvertidamente inocular con bacterias virulentas o con toxinas bacterianas, sino que también esas contaminaciones, por leves que sean, pueden llegar a inhibir completamente el desarrollo de la substancia. Otra consideración importante es que algunos de los materiales empleados en la preparación de la penicilina son escasos, siendo esencial emplearlos únicamente cuando exista positiva certeza de obtener buenos resultados. En las actuales circunstancias sería detrimento para la economía nacional entregar dichos elementos a personas inexpertas y esponerse a pérdidas de tiempo y de materias primas que son vitales en los momentos actuales.

Tanto algunos investigadores como algunas autoridades han intentado calcular las cantidades de penicilina que se necesitan, y han encontrado que, debido a factores imponderables, es difícil efectuar ese cálculo, así como tampoco se puede aún determinar el número medio exacto de unidades que son necesarias para tratar a cada enfermo. Sin embargo, si se parte de la base de que se necesitan de 200,000 a 1.000.000 unidades para cada caso, se estima que únicamente para cubrir las necesidades de los Estados Unidos sería preciso contar con 42 a 600 billones de unidades mensuales. Otra manera de darse cuenta de la magnitud del problema consistiría en tomar el número de médicos, y suponiendo, por un lado, que cada uno de ellos atendiera un promedio de 10 pacientes mensuales que necesitasen penicilina, y, por el otro, que la dosis media para cada caso fuera de 300.000 unidades, se obtendría una cifra de 450 billones de unidades por mes.

Usos clínicos de la penicilina.

Las investigaciones de laboratorio han demostrado que los gérmenes que se manifiestan más susceptibles a la acción de la penicilina, son los peneumococos, agentes causales de la peneumonía lobar; el estreptococo hemolítico, que ocasiona las infecciones graves de las heridas, septicemias y otras infecciones virulentas; el estafilococo áureo, germen productor de las supuraciones; el meningococo, que origina la meningitis epidémica; el gonococo de la blenorragia; diversas variedades de Clostridium, agente causal de la gangrena gaseosa, y gran número de otros microorganismos.

Clínicamente la penicilina ha demostrado ser de gran valor en la terapéutica de las pneumonías pneumocócicas, de las infecciones estafilocócicas (salvo aquellas causadas por el estreptococo viridans), de las septicemias estafilocócicas, de la osteomielitis, de la meningitis y de la blenorragia. Mediante el uso de este nuevo producto biológico, la duración del tratamiento de algunas de estas dolencias puede medirse hoy en horas en vez de días como sucede

cuando se emplea una sulfonamida, o de semanas, o aun de meses, antes del advenimiento de estas drogas.

La penicilina y las sulfonamidas.

En comparación con las sulfonamidas, la penicilina presenta muchas ventajas y pocos inconvenientes. Los compuestos sulfonamídicos se inactivan grandemente en presencia de ciertas substancias tisulares y del pus. Sin embargo, la penicilina es casi igualmente eficaz en presencia de éste, y obra además rápida y enérgicamente en los padecimientos en los que ejerce acción terapéutica. Finalmente, lo más importante es que todas las sulfonamidas poseen una toxicidad manifiesta tanto para el enfermo como para el germen invasor; en cambio, la penicilina administrada a dosis terapéuticas casi no es tóxica, como ya se ha comprobado en muchos pacientes. Farmacológicamente, se ha demostrado que la toxicidad de este medicamento disminuye a medida que aumenta su pureza, siendo lógico pensar que la escasa toxicidad que presentan las preparaciones actuales se debe a las impurezas del extracto y no a la substancia misma.

La síntesis de la penicilina.

Ya se están dando los pasos necesarios para producir sintéticamente la penicilina. Con este objeto se ha comenzado a desarrollar en los Estados Unidos un programa de trabajo encaminado hacia tal fin. A este propósito, aunque continuamente circulan rumores de que ya se ha sintetizado este producto, puedo asegurar que después de estudiar y analizar cuidadosamente esas noticias, se ha encontrado que carecen de fundamento.

La inusitada complejidad de la estructura de la penicilina hace creer que la tarea de sintetizarla será extraordinariamente difícil, pudiendo únicamente informar que se sabe que existen dos clases diferentes, la penicilina A y la B. A este respecto, es conveniente advertir que, aunque la naturaleza química de la penicilina ya se conozca, ese hecho no garantiza que podamos llegar a sintetizarla. Desde hace muchos años se conoce la estructura de la quinina y la de algunas proteínas y, sin embargo, no se han podido producir en forma sintética, pero aunque la penicilina nunca se llegue a producir sintéticamente, lo que se ha logrado hasta la fecha constituye por sí solo una gran victoria.

Mientras tanto, la producción de la droga por el método de cultivo adelanta cada vez más, habiéndose reducido tanto el costo del producto, que puede afirmarse que pronto podrá fabricarse y

proporcionarse a un precio que la pondrá al alcance de cuantos la necesiten.

Otras maravillas en perspectiva.

La preocupación de las instituciones farmacéuticas y de las organizaciones científicas en la resolución del problema de la producción de la penicilina y la multiplicidad de las demandas que a diario se reciben de las Universidades y de otros laboratorios para estudio y experimentación, no han impedido que se haya continuado investigando en el mismo campo con la idea de obtener otros extractos biológicos, que quizá lleguen a ser más eficaces que la penicilina y de aplicación más amplia.

Hasta el presente se han descubierto por lo menos dos sustancias: la *clavacina* aislada de los cultivos del *Aspergillus clavatus*, y la *flavicina* derivada del *Aspergillus flavus*, que han demostrado poseer propiedades antibacterianas muy prometedoras. Aunque estos preparados no se han empleado todavía clínicamente, los estudios experimentales efectuados permiten creer que dichas sustancias destruyen las bacterias patógenas que resisten la acción de la penicilina.

De manera análoga, como sucedió con los compuestos sulfonamídicos que han venido progresando desde el descubrimiento inicial del Prontosil, el advenimiento de la Penicilina abre las puertas a una nueva Era de la Quimioterapia. La penicilina no es el fin, sino el principio. Se ha ya descubierto el sendero. Se ha dado el primer paso en firme. El horizonte que se vislumbra no tiene límites.