



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**LA IMPORTANCIA DE LA
PENICILINA EN LA ODONTOLOGIA**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

Raúl Sánchez Ramírez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

P R O E M I O

I N T R O D U C C I O N

P R O T O C O L O D E T E S I S

F U N D A M E N T A C I O N D E L T E M A

CAPITULO I

A). Breve biografía del Dr. Sir Alexander Fleming C.	1
B). Un poco sobre Micología	7
a) Características generales de los hongos	7
b) Estructura y función	9
c) Composición química	11
d) Nutrición	12
e) Clases de hongos	14
f) Caracteres importantes de los ascomycetos	17
g) Reproducción	17
h) Penicillium (características generales)	21
i) Clasificación del hongo penicillium	24
C). Obtención	27
a) Cultivo en laboratorio	27
b) Cultivo a escala industrial	30

CAPITULO II

A). Generalidades	33
a) Origen de las drogas quimioterápicas	34
b) Fuentes de antibióticos	35
c) Procedimientos para descubrir antibióticos	35
d) Criterios para clasificar antibióticos	35'

e)	Clasificación de las drogas quimioterápicas	37
f)	Fisiología bacteriana	39
g)	Mecanismos de acción de los antibióticos	43
h)	Elección del antibiótico	44
i)	Fracaso de los antibióticos	46
j)	Reacciones adversas de los antibióticos	48
k)	Riesgos y abusos de los antibióticos	49
l)	El antibiótico ideal	50
m)	Vías de administración	51
B).	Estructura de la penicilina	53
C).	Clasificación de la penicilina	56

CAPITULO III

A).	Penicilinas naturales	57
B).	Penicilinas biosintéticas	58
a)	Penicilinas acidorresistentes	58
C).	Penicilinas semisintéticas	59
a)	Penicilinas arresistentes	59
b)	Penicilinas de amplio espectro	60

CAPITULO IV

A).	Absorción	65
B).	Distribución	71
C).	Eliminación	74

CAPITULO V

A).	Toxicidad	77
B).	Alergia	80

C). Diagnóstico	83
D). Pruebas de Sensibilidad	86

CAPITULO VI

A). Tratamiento	89
B). Medidas Profilácticas	91
C). Recursos Preventivos	94
D). Para evitar Reacciones Indeseables por Antibióticos Existen las Si- - guientes Reglas	96

CAPITULO VII

A). Microorganismos Sensibles a la Penicilina	97
B). Enfermedades Odontológicas en las que se debe usar Penicilina	99
C). Elección del Antimicrobiano	107
D). Penicilinas en el Mercado	108
E). Conclusiones	114
F). Consideraciones Especiales	116
Bibliografía	118

P R O E M I O

Al elaborar el presente prólogo pensaba realizar una pequeña introducción al tema presentado en esta tesis, pero pienso que esta es una gran oportunidad para expresar mis ideas acerca de nuestro mundo aunque sea en forma sintética.

Miles de años han pasado desde que el hombre apareció por primera vez en la faz de la tierra y desde entonces la esencia objetiva de su ambiciosa mentalidad destructiva y dominante no ha cambiado, entonces, cual es la historia real de la humanidad? no es mas que la sucesión de imperios, batallas, revoluciones políticas y de fechas sangrientas,, admirables avances científicos en la técnica, nuestros ojos ven elevarse naves en dirección a otros mundos, sin embargo su mano aún se apoya en la cachiporra, respecto a lo espiritual, la función de la humanidad consiste en ayudar al hombre a desprenderse, a realizarse, como dicen los hindúes "a convertirse en lo que es", que ha hecho para conseguirlo?

Estos pensamientos me han acosado durante mucho tiempo y desde lo más profundo de mi ser deseo que algún día el hombre cambie, y específicamente hablando de los médicos en todas sus ramas debe ser un auténtico estudioso de todo tipo de ciencias y técnicas ya sean antiguas ó modernas para determinar y aliviar la enfermedad, debe entender que su función no sólo es la de diagnosticar y prescribir la acción que ha de llevar al paciente a recuperar su salud física debe recordar

P R O E M I O

Al elaborar el presente prólogo pensaba realizar una pequeña introducción al tema presentado en esta tesis, pero pienso que esta es una gran oportunidad para expresar mis ideas acerca de nuestro mundo aunque sea en forma sintética.

Miles de años han pasado desde que el hombre apareció por primera vez en la faz de la tierra y desde entonces la esencia objetiva de su ambiciosa mentalidad destructiva y dominante no ha cambiado, entonces, cual es la historia real de la humanidad? no es mas que la sucesión de imperios, batallas, revoluciones políticas y de fechas sangrientas,, admirables avances científicos en la técnica, nuestros ojos ven elevarse naves en dirección a otros mundos, sin embargo su mano aún se apoya en la cachiporra, respecto a lo espiritual, la función de la humanidad consiste en ayudar al hombre a desprenderse, a realizarse, como dicen los hindúes "a convertirse en lo que es", que ha hecho para conseguirlo?

Estos pensamientos me han acosado durante mucho tiempo y desde lo más profundo de mi ser deseo que algún día el hombre cambie, y específicamente hablando de los médicos en todas sus ramas debe ser un auténtico estudioso de todo tipo de ciencias y técnicas ya sean antiguas ó modernas para determinar y aliviar la enfermedad, debe entender que su función no sólo es la de diagnosticar y prescribir la acción que ha de llevar al paciente a recuperar su salud física debe recordar -

las palabras de Hipócrates "Jamás tratarás de conseguir la sa lud física de tus pacientes sin antes intentar restablecer la espiritual"

No debemos olvidar que todo esto está unido a la integridad entendida ésta como la lealtad, sinceridad, honradez, rectitud, respeto e interés sin lo cual jamás lograremos cruzar ése óbice que no nos permite ése necesario perdón y retorno a la madre naturaleza y de esta forma concedernos la felici dad junto a ella ya que hemos transgredido todas sus leyes.

Sólo nos queda la viva esperanza de que surjan verda deros guías de la humanidad para su progreso en todos sus sentidos.

No dejemos que conforme la ciencia domina el universo, perdamos el dominio de nuestro universo íntimo, no pretendamos regir el universo sin antes regir nuestra propia persona

I N T R O D U C C I O N

El tema que nos ocupará más adelante es tan sólo una pequeña parte del intrincado laberinto de los medicamentos, y por supuesto en esta introducción no puedo ni siquiera mencionarlos pero si puedo decir que todos los medicamentos requieren de pasos específicos en su elaboración de acuerdo a su origen, que puede ser natural o artificial.

Sabemos que todos los fármacos ya en el organismo, tienen una absorción, eliminación y efectos adversos así como contra-indicaciones de acuerdo a sus diferentes vías de administración sin olvidar la alergia que puede presentar el organismo humano al fármaco de que se trate, así que al prescribir cualquier medicamento tomaremos en cuenta todo lo anterior, y además las condiciones generales de nuestro paciente en base a la historia clínica, de esta forma podremos recetar un medicamento con más seguridad y escoger el preparado farmacéutico que más le conviene así como la dosis adecuada.

Jamás olvidemos que la misión primera del Odontólogo es la de prevenir cualquier enfermedad oral, y en segundo término la de restituírsela y que guiado por su curiosidad científica siempre sienta el deseo de saber más para servir mejor.

La enfermedad ha azotado a la humanidad por miles de años en cambio la salud es algo por lo cual daríamos cualquier cosa por "poseerla" siempre; salud y enfermedad que son en realidad? en mi opinión la salud es la armonía que prevale-

ce en nuestro ser físico, mental y espiritual en tanto que la enfermedad es la desarmonía en cualquiera de los tres aspectos señalados pero además provocados por el hombre mismo ó por algún microorganismo patógeno ó aún más por algún motivo que escapa a nuestro entendimiento.

Enseguida estudiaremos ese maravilloso antibiótico - llamado Penicilina utilizadó en una enorme cantidad de infecciones y que además ha salvado muchísimas vidas, también daremos una rápida ojeada a la vida de su descubridor el Dr. Sir - Alexander Fleming, así que no esperemos más y vayamos al tema.

PROTOCOLO DE TESIS

A). TITULO DEL PROYECTO

La importancia de
La Penicilina en la Odontología

B).. AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO

Farmacología (Investigación Bibliográfica)

C). PERSONAS QUE PARTICIPAN EN EL PROYECTO

Tesis bibliográfica que presenta el alumno:

RAUL SANCHEZ RAMIREZ

Con asesoramiento de la Profesora:

AIDA MONTES ORTEGA

D). FUNDAMENTACION DEL TEMA

Hace tantos años que se descubrió la penicilina y se ha utilizado tanto y con tanta frecuencia aún en la actualidad que, tal parece que se ha convertido en un medicamento trivial y sin mucha importancia, pero debemos reflexionar, ya que la penicilina es un antibiótico de extraordinaria importancia que, utilizado en forma correcta puede salvar inclusive la vida y lo ha hecho en miles y miles de ocasiones, claro que también es un medicamento que puede ocasionar la muerte debido a un shock anafiláctico por la alergia de la persona a la penicilina, pero para eso existen pruebas que se pueden realizar antes de su administración y así poderla utilizar con más seguridad.

Quizás la razón más importante por la cual me decidí por este tema es la frecuencia con la cual se prescribe

este medicamento, en muchas ocasiones las más de las veces con falta de responsabilidad al no realizar las pruebas de sensibilidad alérgica al antibiótico, tanto los Médicos Cirujanos como los Odontólogos deben tener mucho cuidado al prescribir no tan solo la penicilina sino cualquier medicamento ya que todos tienen efectos secundarios a corto ó largo plazo, imperceptibles ó perceptibles.

La verdad es que cuando en el salón de clases llegamos al tema de los antibióticos, me gustó mucho el de las penicilinas, y como los Cirujanos Dentistas las deben utilizar en muchas ocasiones por las infecciones en cavidad oral, pero vuelvo a repetir que es de suma importancia hacer las pruebas de sensibilidad alérgica a ella en caso de que no pudiese realizarse en el consultorio deberá enviarse al paciente con la persona indicada para ello, y de esta manera poder prescribirla con toda seguridad, y aún más para no crear resistencia al antibiótico deberíamos enviar un cultivo al laboratorio para identificar los microorganismos causantes de la patología y así recetar el antibiótico específico en la dosis adecuada con absoluta confianza.

En la práctica diaria es muy difícil realizar lo anterior, por el tiempo, por falta de recursos económicos por el paciente etc., pero debemos tratar de hacerlo, claro que la práctica nos puede enseñar en que casos debemos recetar tal ó cual medicamento, pero en el caso de las penicilinas, si

materialmente es imposible enviar al paciente a la prueba de sensibilización alérgica debería hacerlo el propio Doctor, el cultivo es más difícil por los requisitos que debe reunir, pero si lo hiciera el propio Doctor aprendería mucho, además de que es la forma científica de prescribir un antibiótico.

Todo esto fué lo que me movió a realizar mi tesis sobre este apasionante tema.

C A P I T U L O I

Breve Biografía del Dr. Sir Alexander Fleming Court

Un Poco Sobre Micología

Obtención

En una pequeña aldea de Escocia el 6 de Agosto de 1881 vió por primera vez la luz de este mundo el gran Sir Alexander Fleming, su casa, Lochfield en Ayrhire, muy cerca de la colina de Loudun Hill por encima de la pequeña Cd. de Darvel; su familia formada por su padre el Sr. Hugh Fleming, su madre, segunda esposa del Sr. Fleming y siete hermanos.

Inició sus estudios en Loudun Moor en una pequeña escuela de la aldea a la edad de 5 años siendo su maestra la Srita. Marion Stirling, a los dos años muere su padre, aprendiendo en ese tiempo latín y francés, a los 12 años ingresa a la Kilmarnock Academy en donde estudia 18 meses, a los 14 inicia sus estudios en el Regent Street Politechnic donde su hermano Robert había estudiado. Más tarde entra a trabajar en una empresa naviera al mismo tiempo que al London Scottish Volunteers en donde conquista varias medallas de tiro. Poco después recibe una herencia de un pariente por lo que decide dejar de trabajar y ponerse a estudiar medicina de este modo ingresa al Hospital de St. Mary haciendo su exámen de ingreso en el London Matriculation, siendo estudiante acapara casi todos los premios de las materias. Un año después de estar en St. Mary, Fleming se sintió más atraído por la investigación así que al día siguiente de terminar su carrera, un día después de su cumpleaños en aquél 1906 empezó a trabajar en el laboratorio del hospital siendo su maestro el Dr. Almroth Wrigth, el cual influenció grandemente a Fleming en la forma de pensar y traba-

jar respecto a las enfermedades.

En 1908 sale publicado por primera vez un artículo firmado por él en una revista llamada *The Practitioner*. En 1909 presenta exámen en el Real Colegio de Cirujanos, por falta de tiempo se retira del London Scottish Volunteers. Poco después empieza la primera Guerra Mundial pasando casi la totalidad del tiempo que duró la guerra en Boulogne y enfrentándose a muchos tipos de infecciones, pero la gangrena la más grave y mortal en muchos casos, por sus investigaciones concluyó que no debía aplicarse ni fenol ni yodo en las heridas, casi al terminar la guerra recibe el grado de Capitán del Servicio Médico Militar a la edad de 37 años.

En 1922 contrae matrimonio con la Srita. Sara. Sigue con sus investigaciones y encuentra que el microbio del moco de una persona enferma de gripa era fácilmente aniquilado por la secreción nasal de una persona sana a ésta substancia se le llamó ANTIBIOTICO, . Palabra creada dicen unos por Paul - - Vuillemin en 1889, otros por Eaton Ward en el mismo año, redefinida por Waksman en 1942, y en 1947 Benedict y Langlykke definieron el sentido que actualmente se acepta, sea cual fuere la verdad, a la substancia mencionada se le llamó Antibiótico;

. Descubrió también junto con el Dr. Allison que las lágrimas y la clara de huevo tenían el mismo efecto que la substancia antibiótica, y se le llamó LISOZIMA la cual también se encontraba en la sangre, hortalizas, flores, leche de vaca, sali

va de perro, etc.,

En 1928 es nombrado Profesor de Bacteriología en la Universidad de Londres en ese mismo año muere su madre pero su dolor se hace menor pues también nace su hijo.

En Septiembre de ese mismo año ocurre lo que revolucionaría la medicina y Fleming tal vez lo haya descrito así: "Una espora de moho, viniendo de no sé donde, cayó en la placa, pero no me preocupó pues con frecuencia he tenido tales contaminaciones", lo que le asombró fué comprobar que los gérmenes junto a la espora parecían estar muriendo, entonces comenzó a estudiar al hongo por métodos de laboratorio y encontró que la substancia que producía esos hongos *Penicillium* era un poderoso Bacteriostático y Bactericida llamándosele PENICILINA.

Se hicieron estudios en conejos y ratas sin producir efectos perjudiciales, en 1929 Fleming hizo público su descubrimiento y diciendo que podía aplicarse en forma de pomada ó inyectado en la sangre. Siguió haciendo estudios para encontrar la forma de obtenerla más pura y cómo preservarla más tiempo con la misma potencia, un día en uno de los cultivos observó que quedaban en la superficie del cultivo unas gotitas brillantes amarillas las probó con gérmenes y vió que eran más poderosas que todo lo ensayado, con la ayuda de un químico se trató de extraer sin tener éxito, Fleming se descorazonó y abandonó los estudios. (a esas gotitas se les llamó crisogenina.)

Debemos mencionar que 4 años antes André Gratià y Sara Dath trabajando en su laboratorio con estafilococos aureus observaron un moho blanquecino que exterminaba los aureus identificando al moho como *Streptothrix* perteneciente al grupo de los fungos, poco después descubrieron otro perteneciente al grupo de los *Penicillium*.

Los Dres. H.W. Florey y E.B. Chain que habían trabajado con Fleming estudiando la Lisozima siguieron experimentando con la Penicilina en Oxford obteniendo un polvo color marrón, en 1940 Florey hace experimentos con ratones y con gran éxito; entonces se arriesga a administrársela a un policía enfermo de grave infección, desgraciadamente la cantidad no fué la suficiente por lo que el señor policía muere a los pocos días, el segundo paciente un muchacho de 15 años atacado por el estrep-tococus hemolítico afortunadamente sana.

Después trataron más de 200 casos con solución cálcica de Penicilina en heridas y sanaban en 3 ó 4 días. Poco después Florey y Chain aceptan ir a E.U. y continuar sus investigaciones, en Julio de 1941 llegan a New York. Uno de los principales problemas a que se enfrentaban era el de quién principiaría la producción industrial así que la fundación Rockefeller ordena la producción a varios laboratorios siendo el primero el Northern Regional Research Laboratory Of Peoria en Illinois Fleming aconseja a los fabricantes que experimenten con toda clase de mohos, luego una firma británica también la empieza a

producir, ya en 1942 Sir Andrew Duncan Ministro de Abasteci- - mientos creó un Comité de Penicilina incluyendo a Fleming, Florey y Raistrick entre los principales, a este Comité se le encomienda la tarea de organizar la producción de Penicilina en el país.

Más que los elogios de prensa Fleming estimó el hecho de ser elegido miembro de la Real Sociedad, poco después se le concede un título de nobleza, de muchas universidades recibía- grados honorarios tanto de su país como del extranjero.

Después de la guerra, la Universidad de Harvard le - - otorga el grado de Doctor en Ciencias, en Washington le fué - otorgada una recompensa especial la Humanitarian Award, duran- te un suntuoso banquete ofrecido por el Variety Club of Ameri- ca sostenido por artistas de E.U.

En Agosto de 1945 regresa de su triunfal viaje por Amé- rica y a las pocas semanas se entera que junto con Florey reci- birían el Premio Nobel junto con 75 mil libras, poco después - se le otorgaba en París y ante la Academia Francesa de Medici- na el Premio de la Legión de Honor, máxima condecoración de - aquel país. En 1946 se le otorga junto con Florey el premio Al- bert Medal en recuerdo al Príncipe consorte de la Reina Victo- ria por el mejor trabajo en el campo de la "Ciencia, Manufactu- ra y Comercio".

Se funda el Instituto de Microbiología Wright-Fleming - del cual fué nombrado director.

producir, ya en 1942 Sir Andrew Duncan Ministro de Abastecimientos creó un Comité de Penicilina incluyendo a Fleming, Florey y Raistrick entre los principales, a este Comité se le encomienda la tarea de organizar la producción de Penicilina en el país.

Más que los elogios de prensa Fleming estimó el hecho de ser elegido miembro de la Real Sociedad, poco después se le concede un título de nobleza, de muchas universidades recibía grados honorarios tanto de su país como del extranjero.

Después de la guerra, la Universidad de Harvard le otorga el grado de Doctor en Ciencias, en Washington le fué otorgada una recompensa especial la Humanitarian Award, durante un suntuoso banquete ofrecido por el Variety Club of America sostenido por artistas de E.U.

En Agosto de 1945 regresa de su triunfal viaje por América y a las pocas semanas se entera que junto con Florey recibirían el Premio Nobel junto con 75 mil libras, poco después se le otorgaba en París y ante la Academia Francesa de Medicina el Premio de la Legión de Honor, máxima condecoración de aquel país. En 1946 se le otorga junto con Florey el premio Albert Medal en recuerdo al Príncipe consorte de la Reina Victoria por el mejor trabajo en el campo de la "Ciencia, Manufactura y Comercio".

Se funda el Instituto de Microbiología Wright-Fleming del cual fué nombrado director.

En 1947 muere su querido maestro, Sir Almroth Wright. Por esos mismos días visita la ciudad de Darvel de la cual es nombrado hijo adoptivo.

En 1949 fallece su esposa. En 1950 es recibido por el Papa, y casi al mismo tiempo en Holanda se le otorga la medalla de la Victoria. En el año de 1953 se casa con la Dra. Amelia Coutsouris.

La gran modestia puede verse hasta casi palpase en el siguiente párrafo pronunciado por el Dr. Fleming: "He sido acusado de inventar la Penicilina y ningún hombre podría haberlo hecho, la naturaleza en forma de uno de los vegetales inferiores, ha estado haciendola durante miles de años, yo únicamente la descubrí".

Mucho después un periodista comentó, "el engrimiento y la necia satisfacción no hallan placa de cultivo en la mente de un gran científico".

En el año de 1955 un fatídico 11 de Marzo el Gran Doctor Sir Alexander Fleming Court abandona este mundo para siempre, uno de los más grandes hombres de ciencia de este siglo, íntegro, modesto y dueño de una gran sencillez, ojalá haya encontrado la paz eterna tan extraordinario ser humano.

Ya que la Penicilina pertenece a un hongo llamado Penicillium sería muy interesante que nos internáramos un poco en ese mundo de la Micología así que a continuación daremos unos pasitos dentro de esta ciencia.

Micología, llamada también Micetología, es la ciencia que estudia los micetes es decir los hongos.

CARACTERISTICAS GENERALES

Los hongos datan, muchos de ellos de hace 350 millones de años, sobre todo los asociados con plantas.

Existen sobre la tierra aproximadamente 2 millones de diferentes seres vivientes en que los hongos forman más ó menos de 80 a 100 mil especies de los cuales no nos percatamos de la mayoría porque son microscópicos.

Los hongos figuran entre las causas principales de las enfermedades de las plantas y animales, y estropean muchos tipos de materiales, entre ellos, madera, tela, cuero y productos alimenticios de toda clase incluso llegan a corroer lentes de gemelos, telescopios y microscopios si el aire es bastante húmedo, las únicas sustancias que no atacan son los metales, pero no todos ellos son nocivos muchos de ellos se utilizan para producir medicamentos, ácidos orgánicos, enzimas y alimentos y gran parte de las plantas verdes no podrían subsistir pues dependen de los productos de putrefacción de muchos de ellos.

Como grupo los hongos tienen en común ciertas características.

- 1.- Carecen de clorofila.- Esto quiere decir que no elaboran sus alimentos así que viven de otras plantas y animales vivos así que viven como saprófitos ó como parásitos.
- 2.- La parte del hongo que recibe alimento y crece - - consta de células alargadas, huecas y ramificadas - que en su conjunto se designan como Micelio.
- 3.- Los hongos se reproducen por medio de esporas, lo cual lo dota para crecer rápido, para su viaje lejano y una vasta dispersión.

Hemos dicho que los hongos corrompen y consumen casi cualquier cosa, para ello necesitan descomponer los productos-complejos en simples absorber éstos últimos y convertirlos en más hongos aquí es donde interviene el micelio.

El micelio crece en forma de células alargadas Fig. 1, lo cual se verifica sólo en sus extremos, el cual es tan rápido que se puede observar en un microscopio, pero no sólo es una extensión de la célula sino la formación continúa de nuevo material celular de nuevos tabiques celulares claro que los diversos hongos producen micelio de diferentes clases y tamaños

y en cantidades diferentes.

Estructura y Función.- Hay especies unicelulares como-pluricelulares. Cada célula del micelio consta de una pared que encierra el protoplasma y uno ó varios núcleos, la pared se compone en gran parte de celulosa y es parecida a las paredes celulares de la mayoría de las demás clases de plantas. Las células individuales del micelio lo mismo que las células de todo ser vivo son minúsculas fábricas químicas en las que los misterios de la vida transcurren a gran velocidad.

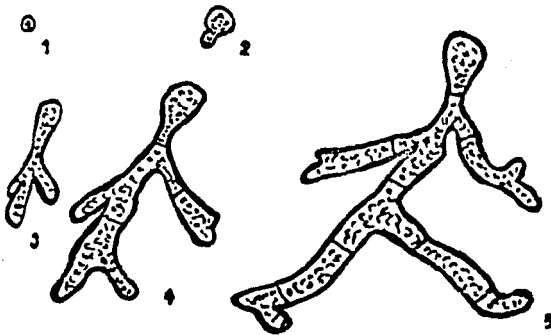


FIGURA No. 1

Desarrollo y crecimiento del micelio. 1.- Espora durmiente. 2.- Espora en germinación. La espora ha crecido en tamaño, y en uno de los lados se está formando una protuberancia el tubo germinativo. 3.- El tubo germinativo se ha alargado y ha emitido dos ramitas. 4.- Han empezado a formarse tabiques transversales. Se han desarrollado varias, ramas cada una de

las cuales constituye una hifa. 5.- El micelio está ahora en pleno desarrollo, y seguirá creciendo por alargamiento terminal de las células.

Los hongos están sujetos a la influencia de los elementos como todo ser vivo, como es la temperatura, agua, oxígeno, acidéz-alcalinidad, alimentos minerales, vitaminas, sustancias causales del crecimiento, etc.

Los hongos no poseen control termostático para regular su temperatura, sin embargo pueden adaptarse a los cambios, así, la temperatura más favorable para su desarrollo es la de 70 a 90 grados Fahrenheit, si baja a 30 ó 40 grados F., entonces dejan de crecer, no mueren sino que se duermen y esperan mejores tiempos, la mayoría de los hongos ordinarios soportan la congelación aún años, pero cuando la temperatura lo permite empiezan de nuevo a desarrollarse, otros hongos pueden no sólo vivir sino desarrollarse aún a temperaturas por debajo del punto de congelación.

La temperatura alta es otra cosa aún para el hongo que soporta altas temperaturas, a 130 ó 150 grados F., acaba entregando su alma y no de buena gana precisamente por lo tanto la temperatura alta es una de sus debilidades.

Respecto al agua algunos hongos se desarrollan sumergidos en ella, viviendo por supuesto en ríos, lagos, estanques y suelo húmedo algunos de ellos son parásitos de peces y de otros animales acuáticos.

Tipos afines de éstos mohos del agua son parásitos destructores de las raíces de muchas plantas silvestres ó cultivadas, resultando muy difíciles de combatir, porque pueden ser a menudo parásitos de una gran variedad de plantas-huéspedes.

Respecto al oxígeno casi todos lo necesitan para vivir y desarrollarse, unos con poco, los menos como algunas levaduras son anaerobios. En algunos procesos respiratorios producen muchos subproductos oxidando las sustancias orgánicas.

La luz es un factor secundario, en su desarrollo algunos hongos tienen en su micelio y sus esporas un pigmento oscuro y que parece protegerlos contra los rayos ultravioleta.

Composición Química.- El agua es sin duda la sustancia de mayor proporción 80 a 90%. Las dos sustancias más características del cuerpo fúngico en cuanto a las paredes celulares es la quitina y la micocelulosa, la primera está presente en los hongos superiores y la segunda en todos los microscópicos.

Entran además en la estructura celular, pectina, manósidos glucósidos, y hemicelulosa, en tanto que la grasa está presente en un 0.25%.

La sustancia seca está constituida por carbohidratos y proteínas en cuya composición entran a menudo notables cantidades de aminoácidos.

Las cenizas demuestran la presencia, de fosfatos, sales de potasio, y menor cantidad sodio, magnesio, azufre, clo-

ro, calcio y silicio.

En mucho menor porcentaje, hierro, cobre, manganeso, molibdeno, galio, zinc, vanadio y otros.

Se ha descubierto que pueden sintetizar vitaminas, A, C y D.

Nutrición.- En calidad de organismos heterótrofos los hongos pueden ser parásitos es decir que consiguen su alimento de tejidos vivos, también pueden ser saprófitos es decir que deriva su alimento de tejidos muertos.

Las protefnas y aminoácidos son utilizados cuando no encuentra carbohidratos, pueden utilizar ácidos orgánicos, málico, cítrico láctico y tartárico.

Así que pueden consumir una gran cantidad de substancias.

Es importante mencionar que los hongos pueden pasar de su estado parásito a saprófito cuando el tejido vivo en el que se encuentra muere. Ejemplo: Verticillium, Penicillium y Fusarium.

Precisamente los hongos parásitos son los más perjudiciales para las plantas animales e incluso el hombre.

También existen otros tipos de hongos llamados simbioses.

Entre las simbiosis de los hongos con otros vegetales es sin duda clásica la que se refiere a los líquenes, es decir la asociación de un hongo con una alga, el alga suministra al

hongo los carbohidratos a cambio de agua y de los elementos que se disuelven en ella.

Existen también hongos parásitos de otros hongos, hongos parásitos de microorganismos, hongos que cazan nemátodos (gusanos-anguila) Fig. 2, hongos parásitos de insectos, peces, langostas, de animales terrestres y del hombre.

Ejemplos de Hongos Parásitos.- La roya de los cereales mildiú del rosal y el tizón de la papa.

Ejemplos de Hongos Saprófitos- Moho del pan, de queso y de la madera.

Algunos parásitos como los que ocasionan royas de los cereales están obligados a vivir de los nutrientes de tejidos vivos y se les llama Parásitos Obligados y de ciertos saprófitos tales como las setas prosperan sólo en materiales orgánicos no vivos y se les conoce como Saprófitos Obligados.

Por otra parte algunos hongos tienen la facultad de crecer como parásitos ó saprófitos y se les conoce como Especies Facultativas.

De su forma de propagación tienen 2 posibilidades una de carácter vegetativo ágama, y la segunda condicionada por la formación de esporas de origen sexual.

Una pequeña clasificación de los hongos es la siguiente:

- Clase I.- Oomycetes.- (hongos huevo) mohos comunes del agua y los hongos que ocasionan el tizón de la papa.
- Clase II.- Zygomycetes (hongos cigoto) moho del pan que es un hongo muy extendido
- Clase III.- Ascomycetes (hongos con ascas) moho de jaleas mermeladas etc.
- Clase IV.- Basidiomycetes (hongos con basidios) setas y tizones de cereales.
- Clase V.- Fungi Imperfecti (hongos imperfectos) ocasionan pie de atleta y enfermedades de las plantas de cultivo.

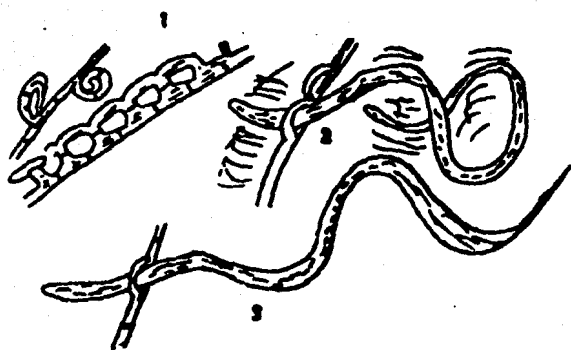


FIGURA No. 2

Hongos cazadores de nemátodos. 1.- Dos tipos de roscas formadas por diferentes especies de hongos comedores de nemátodos. 2.- Un nemátodo ha pasado la cabeza por una rosca, ésta se ha apretado y el nemátodo se está retorciendo en su lucha para desprenderse. 3.- El nemátodo ha sido muerto y el hongo se desarrolla en su interior.

Por pertenecer los hongos *Penicillium* a la clase Ascomycetes veremos una clasificación especial de ellos, de los cuales hay aproximadamente 25 mil especies muchos de ellos patógenos y de colores variados como rojo, glauco y pardo.

SUBCLASE	ORDEN	GENERO	NOMBRE COMUN
Hemiascomycetidae	Endomycetales	<i>Saccharomyces</i>	Levaduras
	Taphrinales	<i>Taphrina</i>	Hongos del enrollamiento de la hoja Moho verde
Euascomycetidae	Eurotiales	<i>Euriotium</i> (<i>Aspergillus</i>)	de.
		<i>Talaromices</i> (<i>Penicillium</i>)	Moho azul
	Erisyphales	<i>Erysiphe</i>	Mildiús pulverulentos
	Clavicipitales	<i>Claviceps</i>	Ergot (cornezuelo)

Heliotiales	Minilinia	Hongo de la pudrición - parda
Pezizales	Peziza	Hongos copa

Hay muchos tipos de hongos *Penicillium* entre ellos tenemos los siguientes:

Penicillium Notatum.- Mohos azules y verdes cuyo color es determinado por las fructificaciones asexuales que recubren las frutas, granos, etc., atacados. Las podredumbres que causan estos mohos se deben a las enzimas.

Penicillium Expansum.- (Ramsey y Smith 1953) destruye manzanas de todas clases.

Penicillium Glaucum.- (casi igual al *P. Crustaceum*) destruye uvas, manzanas y naranjas.

Penicillium Italicum.- De color azul ataca la fruta cítrica (la influencia del H⁺ en la producción de amilasa por este hongo fué determinada por Raver en 1921).

Penicillium Digitatum.- De color verde ataca también la fruta cítrica.

Penicillium Oxalicum y Veridicatum.- Ataca a los granos de maíz causando la enfermedad llamada veridín.

Penicillium Ciclopium y Chrysogenum- Causan el llamado blue eye.

Caracteres importantes de los Ascomycetes

1) El micelio es septado, las células de las hifas vegetativas principales tienen un solo núcleo haploide. Las hifas ascógenas tienen dos núcleos haploides en cada célula.

2) Muchos son patógenos severos de las plantas ocasionando enfermedades de los árboles frutales, de las nueces y granos.

3) Algunas formas saprófitas tales como las levaduras son de gran importancia económica.

4) Las levaduras son ascomicetos simples, que constan de una sola célula.

Reproducción

1) Asexual

a) Generalmente por medio de conidiosporas.

b) Gemación en las levaduras

2) Sexual

- a) No hay gametangios definidos en las especies más primitivas, en las formas más avanzadas más bien se forman ascogonios y anteridios típicos.
- b) La fertilización generalmente incluye
 - 1) La unión de dos protoplastos sin la fusión de los núcleos (plasmogamia)
 - 2) Estimulación del crecimiento de las hifas ascógenas y de las hifas vegetativas haploides.
 - 3) La unión de dos núcleos haploides en el asca (cariogamia)
- c) Se desarrolla una ascopora como resultado del crecimiento de las hifas ascógenas y vegetativas haploides.
 - 1) La capa interior (himenio) del ascocarpo da lugar a ascas
 - 2) La capa exterior (peridio) del ascocarpo está compuesta de filamentos vegetativos haploides.
- d) Existen tres tipos de ascocarpos:
 - 1) Cleistotecio
 - 2) Peritecio
 - 3) Apotecio

- e) La meiosis ocurre durante la formación de las ascosporas en las ascas. Generalmente se producen 8 ascosporas en cada asca.

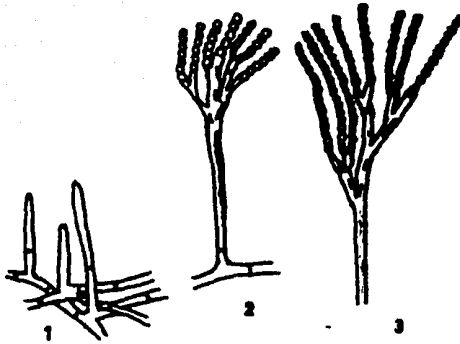


FIGURA No. 3

Producción de esporas por *Penicillium*. 1.- Tallos aislados crecen verticalmente en el aire. 2.- Uno de los tallos productores de esporas ha formado en la punta el "pincel" característico y se están formando cadenas de esporas en los extremos de cada rama. 3.- El pincel crece en tamaño, y cada rama produce una larga cadena de esporas.

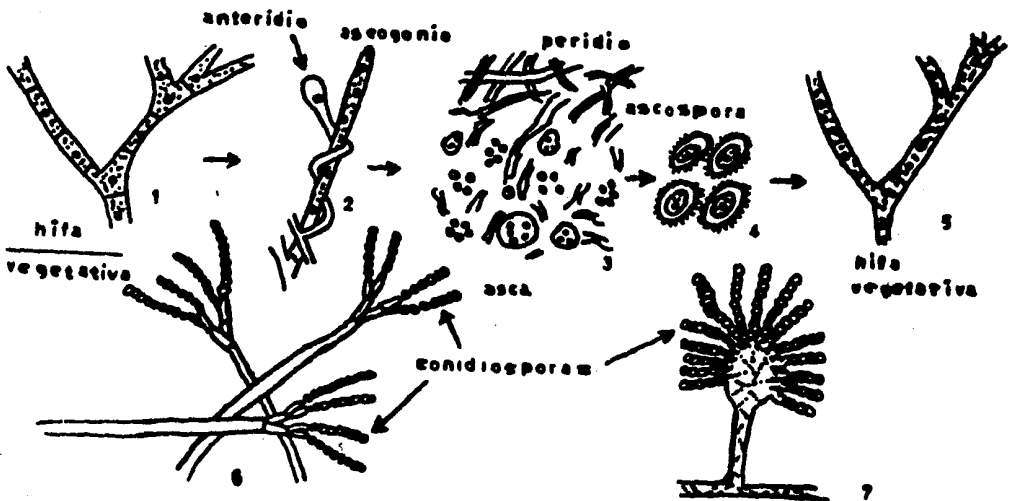


FIGURA No. 4

1-5, estados sexuales observados en *Talaromyces vermiculatus* (*Penicillium Vermiculatum*), 6, conidios de *Penicillium*, 7, conidio de *Aspergillus*.

Penicillium

Bien ahora estudiaremos con más detalle el hongo que nos interesa el Penicillium.

Penicillium significa diminuto cepillo ó escoba y describe a un racimo de ramas formadoras de esporas. Pocos días después de haber empezado a desarrollarse una nueva colonia de penicillium sobre uno de los infinitos objetos en los que puede crecer, surgen del micelio unos tallos especiales que se ramifican en las puntas, vuelven a ramificarse y producen finalmente, cada rama, una larga serie de esporas redondas u ovales - Fig. 3 Un cepillo aislado de esporas es lo suficientemente grande para que se pueda distinguir a simple vista pero las esporas individuales sólo miden de 2 a 5 micrones ó sea $1/8000$ a $1/5000$ de pulgada de diámetro. Cada espora consta de una sola célula transparente. Grandes cantidades de espora de penicillium, suelen adoptar un tono verdoso aunque se encuentran también otros colores.

Si unas pocas de esas esporas caen en un lugar favorable, germinan en el curso de unas horas producen una mancha visible de micelio en unos pocos días, y en menos de una semana se han convertido en centenares de millones de esporas, cada una de las cuales está en condiciones de repetir el proceso. Solemos pensar con frecuencia que algunas de nuestras plagas de insectos tales como moscas, cucarachas son muy prolíficas, pe-

ro si se las compara con el penicillium y otros muchos hongos - resultan lentas y hasta moderadas. Sobre una naranja mohosa - pueden las esporas del penicillium alcanzar tal grueso que parecerá que tiene una capa de polvo, el menor movimiento de la naranja ó el aire a su alrededor desprende una nube de millones de esporas.

En la Fig. 5 podemos observar varios tipos de esporas. Por el tamaño de las esporas podemos fácilmente intuir el porqué de que en nuestro mundo haya tanto moho, el cuadro No.1 - nos dá una idea más clara.

HONGO	VEL. DE CAIDA	TIEMPO REQUERIDO PARA CAER 30.48m.	KM RECORRIDOS
Alternaria	3mm/seg	2 1/2 Hrs.	4.666
Helminthosporium	20 "	25 minutos	.741
Puccinia Graminis	12 "	42 "	1.253
Ustilago Zeae	3 1/2	2 2/5 Hrs.	4.023

CUADRO No. 1

Estas velocidades de caída son en el aire de 35 Km/hora y desde una altura de 1 kilómetro.

Podemos agregar que las gotas de lluvia arrastran en su caída esporas, así que las primeras gotas de una tormenta - pueden estar muy cargadas y a medida que transcurre la tormen-

ta estarán menos cargadas. Debemos decir que no tan solo el viento transporta esporas, sino el agua, los insectos, los animales y el hombre.

En cuanto a la reproducción el penicillium la reproducción asexual se efectúa por medio de conidiosporas, las esporas se forman en conidióforos ramificados profusamente.

La Penicilina pertenece al grupo de hongos conocidos como Hongos Imperfectos carentes de ciclo sexual (*Penicillium-Chrysogenum*).

El nombre de la clase Fungi Imperfecti, proviene de la costumbre de llamar a los estados sexuales de los hongos Estados Perfectos y a los estados asexuales Estados Imperfectos.

Recientemente se ha descubierto entre miembros de este grupo la presencia del ciclo parasexual. El cual comprende fusión celular y fusión nuclear y reducción del número de cromosomas, se diferencia del ciclo sexual porque éstos fenómenos se presentan al azar y no en momentos específicos del ciclo vital.

Debemos agregar que el micelio del *Penicillium* produce conidióforos simples largos, erguidos que se ramifican a 2/3 del extremo en forma de escobilón simétrico ó asimétrico.

La ramificación múltiple del conodióforo termina en un grupo de esterigmas los cuales llevan largas cadenas conidiales. Los conidios son globosos y ovoides y bajo el microscopio parecen perlas de vidrio. Las enormes cantidades de conidios,-

verdosos, azules ó amarillos y son los responsables del característico color de la colonia en las diversas especies de Penicillium.

Clasificación del Hongo Penicillium

Reino	Plantae
División	Mycota
Subdivisión	Eumycota ó Eumycotina
Clase	Ascomycetes
Subclase	Euascomycetes o Euascomycetidae
Orden	Eurotiales
Familia	Eurotiaceae
Género	Penicillium
Especie	Penicillium Notatum

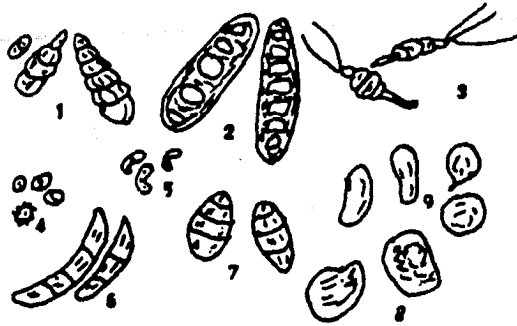


FIGURA No. 5

Esporas de algunos hongos comunes. 1.- Alternaria. 2.- Helminthosporium. 3.- Pestalozzia. 4.- Aspergillus y Penicillium. 5.- Cytospora. 6.- Fusarium. 7.- Ascópora de Pleospora. 8.- Urediospora de un hongo de la roya. 9.- Basidiospora de las setas.

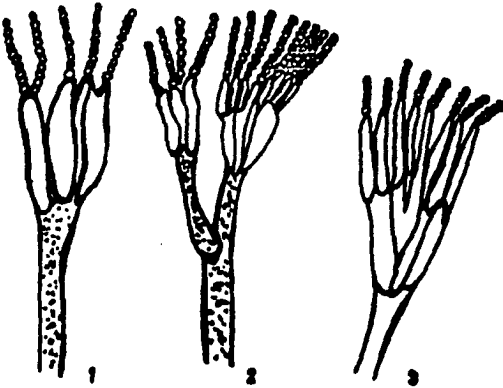


FIGURA No. 6

Tres tipos de conidióforos de Penicillium. 1.- P. Thomii 2.- P. Lanoso-coeruleum y 3.- P. Wortmannii.

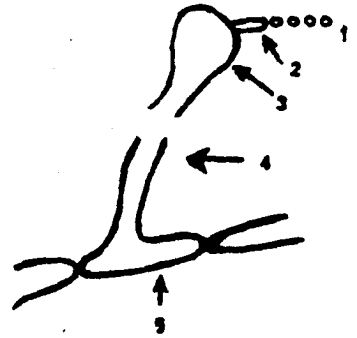


FIGURA No. 7

1.- Conidio. 2.- Estarigma. 3.- Vesícula 4.- Conidióforo 5.- Célula pfe o hipa Somática.

Podemos agregar que los extractos de mohos pueden ser utilizados en la industria a causa de su contenido en Amilasa, así como las preparaciones que contienen Pectinasa se obtienen de cultivos de varias especies de *Penicillium* u otros mohos - que se usan en la clarificación de zumos, también la proteínasa de mohos se usan en la industria textil por ejemplo en el - desengomado de la seda.

El moho *Oospora Lactis* (*geotrichum candidum*) ha sido - ensayado para usarlo como alimento pero ha llegado a tener - - aplicación práctica porque las proteínas de los mohos no satisfacen las necesidades de los animales, pero podría emplearse - para suministrar parte de proteína de una ración.

El queso Roquefort llamado así en honor a una región - francesa, es precisamente el *Penicillium roqueforti* y pariente cercano del *Penicillium notatum*, el que le da después de unos meses de almacenamiento una consistencia blanda y un sabor penetrante pero agradable.

Por último mencionaremos que los factores Ecológicos y la vegetación están considerados como elementos interdependientes de un conjunto denominado Sistema Ecológico.

Los factores externos que actúan sobre la vida de una planta ó de una comunidad vegetal pueden distribuirse como sigue:

Factores Orográficos, que dependen de la morfología - del suelo; F. Climáticos que dependen del clima como del micro

clima; F. Edáficos, que dependen del suelo; F. Biógenos, que dependen de la actividad vital de los organismos que en conjunto constituyen la biósfera (animales y vegetales); F. Antropógenos, son aquellos que dependen del hombre.

Obtención

Cultivo en Laboratorio

El agua es indispensable y debe encontrarse en cantidad inferior al 20%, tratándose de organismos heterótrofos tienen la necesidad de glúcidos también es necesario que contengan nitrógeno y carbono incorporados en un medio disuelto en agua.

Entre los substratos naturales que se pueden adaptar para el cultivo en laboratorio tenemos; lonjas de cerebro de buey, lonjas de patata, de zanahoria, de fruta, de leña, hojas estiércol de caballo, sólidos como líquidos, sangre, suero ó leche a los que se les puede añadir, queso, pan mermelada, etc

Entre las substancias artificiales están los sólidos ó gelificantes de los líquidos, los primeros son a base de agar-agar, y los líquidos más empleados son diversos caldos de, carne, huesos, hierba, heno, alubia, etc.

Los substratos agarizados, son los más utilizados y se obtienen incorporando el agar a soluciones ó suspensiones de materiales nutritivos diversos, de ésta forma se obtiene por Ej. el agar de zanahoria, el agar de malta, etc.

En general los medios agarizados (compuestos de agua, -jugo de zanahoria, agar, disacáridos ó peptonas se prepara en frío, el agar ha sido hinchado con antelación) en vasos de vidrio que luego se llevan a una temperatura de 120 grados C muy lentamente, en 20 minutos y en un autoclave.

Los medios de cultivo han de ser ligeramente ácidos PH igual a 5.5 - 6.5, no neutralizados, los medios neutros ó ligeramente alcalinos están mejor adaptados al cultivo de numerosos Bacteriófilos entre ellos los Actinomycetes, claramente alcalófilos.

El substrato obtenido en autoclave será si es necesario y luego distribuido en recipientes (tubos, placas de Petri ó Matraces) que se dispondrán finalmente en autoclaves para su esterilización lenta, también hasta 120 grados C.

Cada recipiente estará protegido para evitar posibles daños antes ya de la esterilización las cápsulas de Petri se envolverán en papel, mejor si no es hidrófilo; tubos y matraces se cerrarán con tapones de algodón estéril no hidrófilo.

Una protección de recubrimiento con papel sulfurado se colocará en autoclave encima de los recipientes de manera que el agua de condensación no pueda empapar los tapones, lo que supondrá una fácil vía de acceso para muchos gérmenes tanto el cristal como los tapones de algodón serán previamente esterilizados en caliente.

Además de las substancias citadas se utiliza una am-

plia gama de substratos sintéticos los cuales no sólo se emplean para el cultivo de hongos sino especialmente para estudiar su fisiología pues las sustancias que las componen son perfectamente conocidas, lo que permite investigar con precisión las propiedades fermentativas y metabólicas de los hongos.

Algunos de esos substratos por Ej., el medio de Chapman, cambian de color tan pronto el hongo en ellos cultivado desprende determinados productos ó bien en cuanto varía el PH del medio.

En otros casos pueden añadirse a determinados substratos, compuestos dotados de propiedades especiales tales como factores de crecimiento, vitamina B₁; estimulantes como B alantina para las levaduras, alimentos específicos como el inositol, ácido pirúvico y glicocola.

A continuación se indican las sustancias que componen uno de los principales substratos empleados en Micología de laboratorio:

Caldo de Zanahoria: El cual se obtiene hirviendo 250 G. de zanahorias peladas y desmenuzadas en un litro de agua, al cual se le puede añadir:

Sacarosa ó Glucosa	10 Grs.
Cloruro Sódico	5 "
Peptona seca	1%
Malta en Polvo	15 Grs.

Un substrato de excelente resultados para el cultivo - de hongos con hifas y de amplio uso es el agar-peptona glucosa do, ácido de Waksman.

Agua	1 litro
Agar-Agar	25 Grs.
Glucosa	10 "
Peptona	5 "
Fosfato Monopotásico	1 "
Fosfato Magnésico	0.5 Grs.

Las primeras colonias que se obtienen del primer inóculo pueden tener caracteres morfológicos muy diversos. Su color varía desde el blanco puro al negro a través de toda la gama - intermedia de colores.

Cultivo a Escala Industrial

Los hongos empleados en la industria pueden clasificarse en 4 grupos.

Grupo I.- Este grupo está integrado por formas microscópicas capaces de producir fermentaciones de diverso tipo y se conocen con el nombre de levaduras.

Grupo II.- Este grupo está ligado a la formación de ácidos orgánicos utilizados en la fabricación de bebidas, pasteles y medicinas.

Grupo III.- Es de uso reciente y sus componentes desem

peñan un papel importante en la obtención de antibióticos, aunque muchos de éstos se preparan sintéticamente.

Grupo V.- Estos hongos se emplean en las transformaciones lácteas y queseras. Su uso se basa en los conocidos fermentos lácticos que se pueden dividir en 2 grupos: uno formado por bacterios de diverso tipo, y otro que incluye algunas levaduras.

Los cultivos de *Penicillium* que se utilizan en la actualidad no son de superficie como los antiguos, sino de inmersión. Así el hongo se halla completamente sumergido en un líquido, que se agita mediante una corriente de aire. En unos depósitos grandes se introducen el cultivo de medio del micelio y el caldo nutritivo. Este último está constituido a menudo por aguas del lavado del maíz, a las que se añaden sales cálcicas y otras. Antes de introducir el micelio se efectúa una esterilización mediante vapor y el cultivo se desarrolla en condiciones de asepsia, mediante agitación con aire (filtrado y esterilizado); cuando ha terminado el crecimiento del hongo, se efectúa una filtración, y el líquido queda la penicilina, que es una mezcla de substancias semejantes entre sí y de carácter ácido. Se acidifica con ácido fosfórico y se extrae la penicilina con un disolvente orgánico con bajo punto de ebullición; después se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae

con agua. El disolvente se destila y se repite el ciclo de extracción varias veces hasta obtener penicilina sódica pura (en fase acuosa).

Todas las fases se realizan en ambiente estéril, iluminado con rayos ultravioletas, y con PH y temperatura rigurosamente controlados, disminuyendo lo más posible los períodos de trabajo, puesto que la penicilina es inestable en disolución y se altera en presencia de ácidos ó álcalis, ó por la acción del calor. La última disolución acuosa se congela, y el hielo se evapora en vacío muy avanzado (liofilización), puesto que la concentración en caliente destruiría la penicilina. Los trabajos suelen realizarse automáticamente.

Con el procedimiento descrito se obtienen varias sustancias afines: penicilina F, penicilina K, penicilina X y sobre todo la penicilina G, que es la única que se aplica médicamente; las demás tienen menor eficacia y se consideran como impurezas de la última. En la actualidad se seleccionan cepas de *Penicillium* que proporcionan porcentajes máximos de penicilina G y mínimos de los otros.

Se obtiene el mismo resultado enriqueciendo el caldo nutritivo con ácido fenilacético.

CAPITULO II

Generalidades

Estructura de la Penicilina

Clasificación

Generalidades

En los albores de la humanidad el hombre sólo acierte a encontrar remedio para sus heridas y dolores por medio de la imitación de otros seres y aprovecha esa experiencia para sí - en defensa de su salud.

Claro que el hombre primitivo no podía explicarse el origen de sus enfermedades, y desde tiempos inmemoriales la medicina adoptó un carácter mágico, así que fué necesario conseguir el apoyo de una divinidad curativa, ésa necesidad impuso a los hechiceros, brujas, adivinos, etc, una función sanitaria así nacieron los primeros médicos.

Así que aquí se inicia la era de la medicina, en la India las fuentes más antiguas de la medicina las podemos encontrar en el Atharvaveda, en China el origen de la medicina se atribuye al emperador Shinon (2800 A.C.), en Babilonia aparece el código Hammurabi (2150 A.C.), que contenía reglas de conducta tanto para pacientes como para médicos, el Papiro de Ebers (1550 A.C.), etc., sería interminable seguir con la lista, pero no debemos dejar de mencionar al gran Hipócrates (460 A.C.) "Padre de la Medicina".

Podemos ver que los medicamentos son casi tan viejos como las enfermedades, ya que en su inicio utilizaban para curarse, remedios naturales, pero dejemos la historia y vayamos a la actualidad.

Debido a los grandes avances en la farmacología, la -

quimioterapia ha tomado gran significación, así que empezaremos por mencionar el origen de las drogas quimioterápicas.

Origen de las Drogas Quimioterápicas

1) Reino Vegetal

- a) En vegetales superiores como la quinina.
- b) En vegetales inferiores, son sub--tancias producidas por hongos, actinomicetos y bacterias.

2) Reino Animal

- a) La lisozina, substancia que se en--cuentra en la saliva y lágrimas y - que posee acciones antibacterianas--especialmente contra Gram +.

3) Reino Mineral

- a) Como el antimonio empleado en la - leishmaniasis.

4) De Origen Sintético.

- a) Como las sulfonamidas, anticolinér--gicos, siliconas, cloranfenicol, - Etc.

Los antimicrobianos se desarrollaron en tres períodos--históricos.

- 1) Período de los antisépticos y desinfectantes.
- 2) Nace con Luis Pasteur y Pablo Ehrlich que consistía

en la búsqueda de sustancias selectivas contra -
microorganismos, el mismo Ehrlich les llamó quimio-
terápicos.

- 3) Período que comienza con el descubrimiento de la -
Penicilina.

De esta manera la edad de los antibióticos no se ini-
ció sino hasta que el Dr. Fleming descubrió la Penicilina.

Antibiótico es una sustancia química producida por -
microorganismos que tienen la capacidad de inhibir el desarro-
llo e inclusive de destruir las bacterias y otros microorga--
nismos.

Fuentes de Antibióticos

Pseudomonales	1.2%
Eubacteriales Bacilli	7.7%
Actinomycetales	58.2%
Hongos	18.1%
Algas y Líquenes	0.9%
Plantas Superiores	12.1%
Animales	1.8%

Procedimientos para descubrir Antibióticos

Para el descubrimiento de nuevos antibióticos se pue-
den seguir varios sistemas:

- I.- Modificación Molecular de Antibióticos
- II.- Aislamiento de Antibióticos
- III.- Variación estructural.

Criterios para Clasificación Antibióticos

Entre los numerosos criterios que se han usado para clasificar antibióticos los principales son:

- I.- Biosíntesis
- II.- Espectro de actividad.
- III.- Estructura química.

I.- Biosíntesis

- a) Antibióticos derivados de aminoácidos: Cloranfenicol, penicilinas, cefalosporinas, polimixina, bacitracina, etc.
- b) Antibióticos derivados de carbohidratos: Estreptomina, neomicina, lincomicina, gentamicina, etc.
- c) Antibióticos derivados del acetato y propionato: Griseofulvina, tetraciclinas, macrólidos, etc.
- d) Antibióticos varios: Novobiocina, rifamicina, vancomicina, etc.

II.- Espectro de actividad:

- a) Antibióticos de amplio espectro
- b) Antibióticos activos predominantemente frente a bacterias gram +
- c) Antibióticos activos predominantemente frente a bacterias gram -
- d) Antibióticos activos predominantemente frente a Microbacterias
- e) Antibióticos activos predominantemente frente a hongos
- f) Antibióticos amebicidas
- g) Antibióticos antineoplásicos

III.- Estructura Química:

La estructura química es la composición que posee toda substancia y precisamente la química - representa mediante fórmulas la composición atómica y molecular de todas las sustancias, a suvez para poder reproducir fórmulas se utilizan símbolos para - representar los elementos de la sustancia que se trate.

Clasificación de las Drogas Quimioterápicas

Para clasificar los agentes quimioterápicos pueden emplearse dos criterios:

- a) en el caso de una droga de acción en múltiples enfermedades, como la penicilina, la droga en sí forma un ítem principal de la clasificación.
- b) en cambio, si una enfermedad infecciosa es susceptible de ser tratada por diversos fármacos por ejemplo la tuberculosis, que lo es por una serie de quimioterápicos y antibióticos, la clasificación tomará en cuenta la enfermedad misma. En esta forma la cla-

sificación tomará en cuenta la enfermedad misma. En esta forma la clasificación adoptada de los agentes quimioterápicos ó antiinfecciosos sistémicos generales es la que sigue.

1) Quimioterapia Antibacteriana.- se incluyen las rickettsias, virus y hongos.

- a) Antibióticos
- b) sulfonamidas y otros quimioterápicos
- c) quimioterapia de la tuberculosis
- d) " de la lepra
- e) " de la sífilis
- f) " de la micosis
- g) " de las virosis

2) Quimioterapia de los Protozoarios:

- a) quimioterapia del paludismo
- b) " de la amebiasis
- c) " de la tricomoniasis
- d) " de la leishmaniasis
- e) " de la tripanosomiasis

3) Quimioterapia de las Helmintiasis: nemátodos y céstodes.

4) Quimioterapia del Cáncer: se incluye este grupo de acción citotóxica sobre células neoplásicas y leucémicas.

Fisiología Bacteriana

Ya sabemos que algunas drogas son bactericidas y otras bacteriostáticas, pero debemos agregar la ventaja de emplear - antibióticos bactericidas que al destruir las bacterias hace - fácil su eliminación con la ayuda de las defensas orgánicas, - mientras que si se emplean las drogas bacteriostáticas, la cura - ción del proceso depende sobre todo de las defensas del orga - nismo, de manera que si dichas defensas son, insuficientes ó si la droga se interrumpe en forma prematura, la población bacte - riana puede aumentar de nuevo y producirse una recaída.

La mayoría de las drogas quimioterápicas actúan sobre - las funciones vitales de las bacterias; así que muchos de - ellos actúan sobre la pared y membrana celular así como sobre - la síntesis de las proteínas y nucleoproteínas, de manera que conviene una somera introducción sobre estos rasgos de la fi - siología bacteriana.

Pared Celular de las Bacterias.- las bacterias están - rodeadas por una formación de unos 20 milicrones de espesor, - que es la pared celular; en las bacterias gram + la misma está formada por una capa rígida de mucopéptido y les da su forma, - mientras que en las gram - la pared celular está formada por - tres capas, siendo la más interna análoga (no igual) a la de - los gérmenes gram +.

La pared celular puede dar paso al medio externo a ami - nócidos, purinas, pirimidinas, nucleótidos, aniones y catio -

nes minerales de manera que dentro de la célula existe una presión osmótica que puede llegar a 25 atmósferas, pero la bacteria es protegida por la pared celular, puesto que aquella puede ser lavada con agua, sin perder su forma; si se destruye la pared celular, la bacteria se hace osmóticamente sensible y es lisada en medio acuoso ó hipotónico, pero si se suspende en medio osmótico elevado, sacarosa al 20% sobrevive tomando una forma esférica, el protoplasto.

La pared celular es de composición química compleja y los principales rasgos los estudiaremos luego, al tratar el mecanismo de acción de la penicilina, pero debe señalarse que en dicha pared se encuentran sustancias que no existen en los animales y en el hombre cuyas células no poseen pared celular, lo que posibilita que los antibióticos puedan actuar sobre la pared celular bacteriana sin afectar las células del organismo huésped.

Membrana Celular.- la membrana plasmática de las bacterias que no debe confundirse con la pared celular y que se encuentra por dentro de ella, tiene las funciones de todas las membranas celulares es decir permitir el pasaje de todos los elementos nutritivos y metabólicos desde el medio exterior hacia dentro de la célula y viceversa lo que realiza por mecanismos de transporte pasivo y especializado. En esas bacterias la membrana celular constituye una barrera osmótica que permite la elevada presión interna antes citada, pero la bacteria -

sin su pared celular es osmóticamente sensible, pues puesta en contacto con agua ésta penetra y la célula se hincha hasta estallar. Por otra parte, la membrana celular posee una serie de enzimas indispensables para la vida de la bacteria.

Síntesis de las Proteínas y Nucleoproteínas.- las bacterias como todos los seres vivos tienen la propiedad de sintetizar sus proteínas propias, así como las nucleoproteínas. Las primeras se forman a partir de aminoácidos que se reúnen formando péptidos complejos hasta la síntesis de las proteínas; - en la misma interviene un sistema complejo de reacciones que tienen lugar en los ribosomas del citoplasma celular, Fig. 8, - en cuanto a las nucleoproteínas, su punto de partida es el ácido desoxirribonucleico, material genético primordial que rige la formación del ácido ribonucleico, siendo estos dos ácidos nucleicos los constituyentes fundamentales de las nucleoproteínas, elementos vitales de los microorganismos.

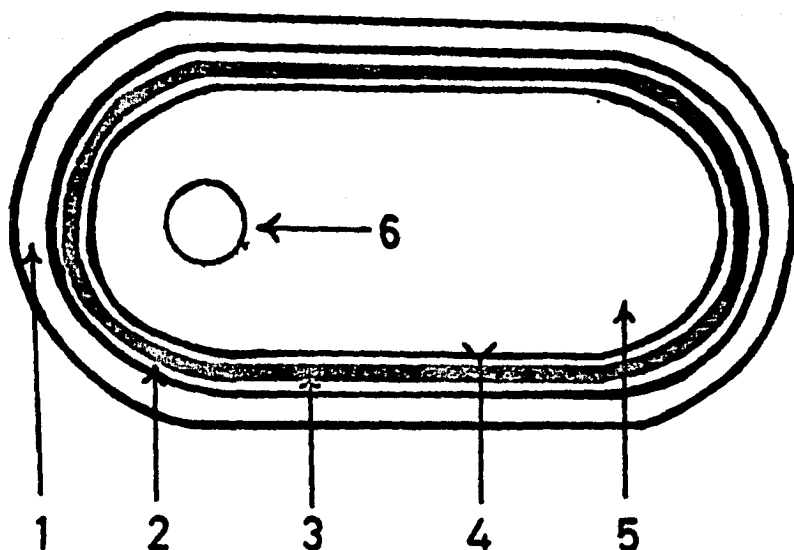


FIGURA No. 8

Principales estructuras bacterianas que interesan desde el punto de vista terapéutico.

- 1 Cápsula.- viscosa adherente, con forma de la célula es protectora y su formación depende del medio en que se desarrolle la bacteria.
- 2 Microcápsula.- en bacterias gram negativas, es fina y adherida a la pared celular.
- 3 Pared Celular.- rígida, formada por varias capas, tiene de 10 a 25 μ de espesor, protectora de permeabilidad selectiva, compuesta por lípidos, proteínas y polisacáridos, la de los gram negativos es más compleja.
- 4 Membrana Citoplasmática.- regula el transporte de sustancias, no es rígida y se adhiere a la pared celular debido a la presión hidrostática generada por la alta presión osmótica endocelular
- 5 Citoplasma
- 6 Material Nuclear.- el DNA no está limitado por una

membrana nuclear y es difícil de observar porque está enmascarado por el RNA del citoplasma, pero cumple las mismas funciones que cualquier célula nucleada.

Mecanismos de Acción de los Antibióticos

Los antibióticos para producir su acción bacteriostática y bactericida lo hacen interfiriendo con los mecanismos fisiológicos bacterianos. Son cuatro los mecanismos de acción de los antibióticos.

Inhibición de la Síntesis de la Pared Celular.- el componente esencial de dicha pared es un mucopéptido, cuya síntesis es impedida por el antibiótico por inhibición de los sistemas enzimáticos la droga se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria aparecen defectos en dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra líquido en su interior, estalla y se lisa. Es así que actúan las penicilinas, cefalosporinas, bacitracina y cicloserina.

Lisis en la Membrana celular.- en esta forma se afectan importantes funciones celulares, pues en la membrana existen sistemas enzimáticos vitales y además rige la entrada y salida de los elementos nutritivos, la polimixina B, anfotericina B actúan de este modo.

Inhibición de la Síntesis Proteica.- algunos antibióticos bloquean los pasos necesarios para dicha síntesis, actuando sobre los ribosomas, en esta forma la vida de la bacteria queda afectada. Así actúan el cloranfenicol, las tetraciclinas estreptomycin, eritromicina etc.

Inhibición de la Síntesis de los Ácidos Nucleicos.- no

es necesario referirse a la importancia de un trastorno de la síntesis de los ácidos nucleicos, especialmente el ácido desoxirribonucleico componentes esenciales de las nucleoproteínas, los antibióticos pueden actuar inhibiendo dicha síntesis., la griseofulvina actúa de esta manera.

Elección del Antibiótico

El primer problema expuesto requiere un diagnóstico adecuado para que la terapéutica sea racional, desde luego el mismo debe ser clínico y bacteriológico, siendo necesario muchas veces para la correcta conducción del tratamiento la determinación de la sensibilidad ó susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos, ó sea el antibiograma, ya que aquella puede ser variable para distintas cepas de gérmenes y existen muchas que se han vuelto resistentes a dichas drogas. El diagnóstico clínico lleva implícito el bacteriológico ya que muchas enfermedades pueden ser producidas por variados microorganismos se hace necesaria la individualización del germen ó gérmenes implicados, un exámen microscópico con la coloración de Gram puede ser realizado por el médico en su consultorio. Existen microorganismos cuya sensibilidad no ha variado practicamente por ejemplo el *Treponema pallidum* con respecto a la penicilina, muchas veces el diagnóstico bacteriológico no es suficiente y se hace necesaria la prueba de la sensibilidad o antibiograma.

En la actualidad no se justifica un tratamiento con

antibióticos, sin los estudios previos, a menos que se trate de infecciones agudas y requieren un tratamiento de emergencia, en cuyo caso puede suministrarse un antibiótico bactericida, con un espectro con cierta amplitud--ampicilina ó cefalosporina, que cubren un número considerable de gérmenes, ó bien dos antibióticos para ampliar más dicho espectro, hasta que sea establecido el diagnóstico, debe evitarse en lo posible todo tratamiento a ciegas ya que puede obstaculizar un tratamiento ulterior eficaz. Claro que puede prescindirse del laboratorio si se trata de una infección leve y basarse en la experiencia del doctor. Ahora bien para la elección del ó de los antibióticos han de mandar los siguientes principios:

- a) Debe usarse el antibiótico más potente con respecto al microorganismo implicado.
- b) Deberá emplearse el de menor toxicidad, siempre que no se trate de un caso de sesperado, en que puede estar indicado un antibiótico tóxico si es necesario

- c) En ciertos medios de be indicarse la droga más económica.
- d) Cuando el paciente no tolera el antibiótico, se utilizará la droga alternativa.

Fracaso de los Antibióticos

Muchas veces un tratamiento aparentemente bien realizado con antibióticos puede fracasar ó bien producirse una recaída después de una mejoría inicial. Las causas de los fracasos pueden ser los siguientes

1) Resistencia Bacteriana.- la cual es capaz de desar-
mar completamente al doctor. Las bacterias pueden tornarse re-
sistentes a los antimicrobianos por mutación, transducción, transformación ó conjugación. Sea cual sea el mecanismo genéti-
co que interviene en la adquisición de resistencia, las altera-
ciones básicas de sensibilidad guardan relación con lo siguien-
te:

a) Elaboración de enzimas que metabolizan los fármacos como penicilinas, cefalosporinas etc.

b) Modificación de la permeabilidad de la célula bacte-
riana al fármaco.

c) Mayor concentración de un antagonista endógeno de la acción farmacológica.

d) Modificación de la cantidad del receptor del fárma-
co.

2) Bacterias Persistentes.- hay casos en que las bacterias no son dañadas por los antibióticos, y ello puede ocurrir en casos de presencia de pus, mal drenaje etc., también pueden encontrarse en bronquitis crónicas e infecciones urinarias crónicas.

3) Defensas orgánicas defectuosas.- las defensas del organismo son siempre necesarias, aún con los antibióticos bactericidas y sobre todo para eliminar las bacterias persistentes, la deficiencia de dichas defensas pueden observarse en la vejez, diabetes, alcoholismo etc.

4) Defectuosa Absorción de la Droga.- el efecto de un antibiótico depende de su concentración en el lugar de la infección, debe elegirse bien la vía de administración y tener en cuenta que a veces la absorción gastrointestinal puede ser defectuosa, vómito, diarrea.

5) Inactivación por la Flora del Huésped.- no es muy frecuente y como ejemplo puede citarse la destrucción de la penicilina administrada para combatir un estreptococo por la penicilina producida por estafilococos presentes.

6) Mala Penetración de la Droga en los Tejidos.- ya sabemos del impedimento de la llegada de los antibióticos a un absceso rodeado de una gruesa capa avascular. A ello debe agregarse la barrera hematoencefálica, que no es atravesada fácilmente por la penicilina en individuos normales pero no es tan impenetrable en los casos de meningitis.

Reacciones Adversas de los Antibióticos

Uno de los peligros del uso indiscriminado de los antibióticos, tal como se practica en la actualidad, es la aparición de reacciones adversas, que pueden ser graves. En general sobre tres tipos

- a) Reacciones tóxicas por la dosis excesiva de la droga.
- b) Reacciones de sensibilización alérgica.
- c) Infecciones sobreagregadas ó superinfección.

a) Toxicidad Directa.- las reacciones tóxicas por dosis excesivas son las más raras ya que los antibióticos son drogas en general poco tóxicas, en ese sentido la estreptomicina y la kanamicina son importantes pudiendo producir lesiones en el VIII par craneal neurotoxicidad con sordera y la nefrotoxicidad para la segunda.

b) Las reacciones por sensibilización alérgica son comunes especialmente en el caso de la penicilina, con producción de erupciones cutáneas, accesos asmáticos y aún shock anafiláctico que puede ser mortal.

c) Superinfección.- es importante la producción de una superinfección, que se desarrolla por la supresión de los gérmenes sensibles y el desarrollo excesivo de los microorganismos resistentes a los antibióticos ó bien de gérmenes no susceptibles a ellos. Estos fenómenos se producen especialmente con la administración de antibióticos de amplio espectro, por

ejemplo las tetraciclinas que al suprimir la flora bacteriana normal de la boca, fauces, vagina y colon, da lugar al desarrollo del *Staphylococcus aureus* ó estafilococo resistente a los mismos y a los hongos, especialmente *Candida albicans* y otras levaduras no susceptibles a ello, se produce pues un cambio en la flora microbiana por eliminación de especies microbianas existentes pero además existe otro mecanismo, la estimulación del crecimiento de microorganismos estafilococos producida por los mismos antibióticos.

Riesgos y Abusos de los Antibióticos

Por la generalización del uso de los antibióticos a veces se abusa de ellos. No debe olvidarse que la administración de dichas drogas no es completamente inocua, es muy desgraciado el caso y no tan raro de la muerte producida por un shock anafiláctico provocado por la penicilina que se ha empleado para un caso trivial como por ejemplo un resfrío producido por un virus no susceptible al antibiótico. Otro peligro del abuso de los antibióticos es el desarrollo de la resistencia bacteriana que cada vez se va extendiendo para diferentes bacterias sobre todo en ambiente hospitalario. No está solamente en juego una sola persona sino la comunidad pues cuanto más antibióticos se usan, menos útiles se vuelven, ya que la frecuencia de la resistencia bacteriana aumenta proporcionalmente, hay que recordar la transferencia de la resistencia de una bacteria a otra por simple contacto que puede ser de una persona a otra

recuérdese también que es inútil administrar antibióticos sistémicos en presencia de colecciones purulentas si no se recurre al drenaje quirúrgico de los mismos.

El antibiótico Ideal

Las condiciones de un antibiótico ideal pueden ser las que siguen.

- 1) Debe tener una acción antimicrobiana selectiva y potente de preferencia sobre una amplia serie de microorganismos ó sea de espectro amplio.
- 2) Debe ser bactericida más bién que bacteriostático, - así su acción curativa es más rápida.
- 3) Ha de ejercer su actividad antibacteriana en presencia de los líquidos del organismo ó exudados y no ser destruído por las enzimas tisulares
- 4) No ha de perturbar las defensas del organismo y en las concentraciones necesarias para efectuar al - - agente infeccioso, no debe dañar los leucocitos ni lesionar los tejidos del huésped.
- 5) Debe tener un índice quimioterápico conveniente y - aún a las dosis máximas requeridas durante períodos muy prolongados, no debe producir reacciones adversas de importancia.
- 6) El antibiótico no ha de producir fenómenos de sensibilización alérgica.
- 7) No debe provocar el desarrollo de resistencia los -

microorganismos susceptibles.

- 8) La absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que sea fácil conseguir rápidamente niveles bactericidas en la sangre, tejidos, líquidos tisulares incluyendo el líquido cefalorraquídeo y la orina, que puedan mantenerse el tiempo necesario.
- 9) Debe ser efectivo por todas las vías de administración bucal y parenterales.
- 10) Debe poder fabricarse en grandes cantidades y a un precio razonable.

Hasta ahora no se ha descubierto ése antibiótico ideal y la investigación prosigue intensamente en muchos países del mundo dada la importancia de este grupo de medicamentos.

Vías de Administración

La vía de administración es la que indica el sitio por donde el medicamento es introducido y depositado para ser absorbido.

En primer lugar consideremos que las sustancias que normalmente ingresan al organismo, los alimentos y el oxígeno lo hacen pasando a través de la mucosa digestiva y respiratoria respectivamente. Los medicamentos pueden seguir estos caminos ó incluso hacerlo a través de la piel u otras mucosas en cuyos casos se dice que sigue una vía natural sin efracción de

los epitelios. En otras circunstancias la barrera misma es mecánicamente atravesada mediante la inyección y depositada en el interior, desde donde podrá todavía "absorverse" para llegar a la circulación general.

Existen vías de administración sin embargo que no requieren absorción. En primer lugar cuando las drogas se administran directamente al medio interno circulante como en las vías intravenosa, intraarterial ó intracardiaca, en segundo término, en el uso de las drogas de acción local cuando el medicamento no necesita para actuar al torrente circulatorio y distribuirse a todo el organismo.

Este último tipo de medicación es muy importante en algunas especialidades de la medicina, como en dermatología y en odontología por lo que merecen una mayor aclaración.

Consideremos aplicación local de una droga a la que se hace directamente ó en las proximidades del sitio donde debe actuar. Por lo tanto alcanza en ese lugar una concentración más rápida que en el resto de la economía. El medicamento así administrado puede luego absorberse y pasar a la circulación e incluso ejercer de esta manera otros efectos. Pero lo importante es que el efecto buscado es el local y se consigue sin necesidad del pasaje a la circulación.

Diferentes vías de administración.

Vía Enteral:	sublingual
	bucal
	rectal

Vía Parenteral:	inhalatoria
	intradérmica
	subcutánea
	submucosa
	intramuscular
	intravenosa
	intraarterial
	intracardíaca

Estructura de la Penicilina

Las penicilinas constituyen todo un grupo de antibióticos que se caracterizan por compartir una misma estructura básica, un núcleo el del ácido 6-aminopenicilánico que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo beta-lactámico tetragonal (B), y uno pentagonal de tiazolidina (A), el primero constituye una estructura única de éstos antibióticos, por lo que se denominan betalactámicos; unida al anillo beta-lactámico hay una cadena lateral (R).

El núcleo de la penicilina es la base estructural principal de su actividad biológica, la transformación metabólica o la alteración química de ésta porción de la molécula le hace perder toda eficacia antibacteriana importante.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas.

Ahora ya sabemos que todas las penicilinas son derivados del (6-APA) al cual se le agrega una cadena lateral y precisamente los diferentes tipos de penicilina resultan de la presencia de distintas cadenas laterales.

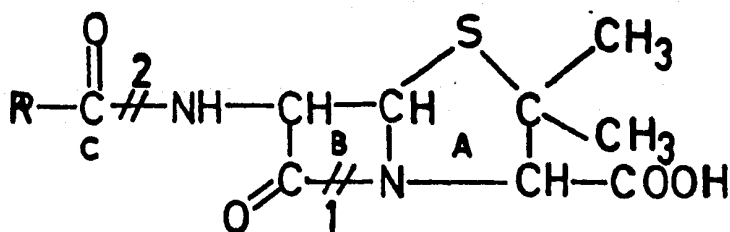
La naturaleza de la cadena lateral tiene un profundo efecto sobre las propiedades de una penicilina. La resistencia a las penicinasas bacterianas, y el espectro de la actividad antibacteriana se encuentran todos determinados en gran parte por la naturaleza de la cadena lateral. Además pueden formarse sales por sustitución en el grupo carboxilo unido al anillo Tiazolidina y tales sustituciones pueden influir sobre la solubilidad de una penicilina.

La forma más importante por medio de la cual las bacterias pueden destruir las penicilinas es por elaboración de beta-lactamasas que abren hidrolíticamente el anillo beta-lactámico.

Esto da como resultado la formación de un ácido peniciloico que se encuentra virtualmente desprovisto de actividad antibacteriana.

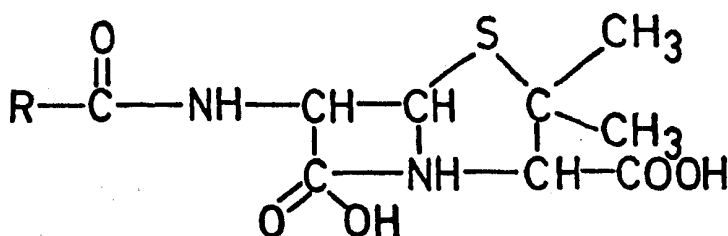
La penicilinasas existe como un antagonista natural de la penicilina en muchos microorganismos, y si está presente en cantidad significativa produce resistencia a la penicilina.

Algunas penicilinas semisintéticas se preparan obteniendo 6-APA por medio de degradación enzimática (amidasa) del *P. Chrysogenum* y después agregándole la deseada cadena lateral.



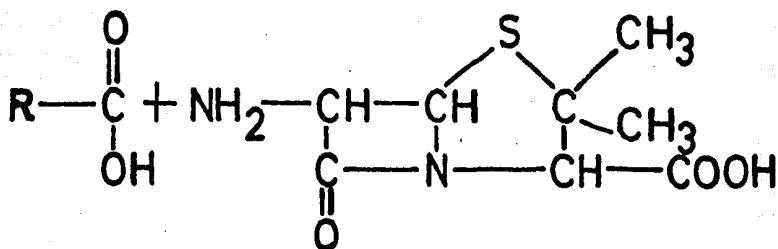
Estructura básica de la Penicilina y productos de su hidrólisis enzimática (abajo).

Beta-lactamasa



Acido Peniciloico

Amidasa



Acido 6-aminopenicilánico

(6-APA)

A.- Anillo de Tiazolidina.

B.- Anillo Beta-lactámico

C.- Grupo Amígeno libre.

1.- Sitio de acción de la Penicilinasas (ruptura del anillo beta-lactámico)

2.- Sitio de acción de la amidasa.

Clasificación

ANTIBIOTICOS BETA - LACTAMICOS

PENICILINAS

Penicilinas Naturales

Penicilina G ó Bencilpenicilina

"	G	Sódica ó Bencilpenicilina Sódica	
"	G	Potásica ó	" Potásica
"	G	Procaína ó	" Procaína
"	G	Benzatina ó	" Benzatina

Penicilinas Biosintéticas

Penicilinas acidorresistentes

Fenoximetilpenicilina ó

Penicilina V

Fenoximetilpenicilina Potásica

ó Penicilina V Potásica

Penicilinas Semisintéticas

Penicilinas de Amplio Espectro Penicilinasarresistentes

Ampicilina

Meticilina Sódica

Ampicilina Sódica

Oxacilina Sódica

Amoxilina

Dicloxacilina Sódica

Metampicilina

Carbencilina

Pivampicilina

Hetacilina Potásica

CAPITULO III

Penicilinas Naturales

Penicilinas Biosintéticas

Penicilinas Semisintéticas

Mecanismos de Acción Antibacteriana

Resistencia de los Microorganismos

a los Antibióticos

Penicilinas

Penicilinas Naturales

Casi desde que se comenzó a preparar la penicilina se identificaron 4 principales que son la G, X, F y K pero la que tuvo uso terapéutico fué la G.

La penicilina puede ser inactivada por hidrólisis, pero los productos de desdoblamiento varían según los casos.

a.- en medio ácido, el jugo gástrico por ejemplo, ó bien por acción de la penicilinasasa producida por bacterias como, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, ó *Staphylococcus aureus*, se produce la apertura del anillo beta-lactámico y formación de ácidos peniciloicos.

b.- la hidrólisis también puede realizarse por otra enzima la penicilinamidasa, producida por bacterias como la *Escherichia coli* lo que da lugar al ácido 6-aminopenicilánico, de muy poca actividad pero que sirve de substancia inicial para la producción de penicilinas semisintéticas.

La penicilina es un ácido que da lugar a sales que son de 2 clases:

1.- sales solubles de los metales alcalinos, la penicilina G sódica y la potásica, que inyectadas se absorben rápidamente y son de acción rápida y corta excreción asimismo rápida.

2.- sales insolubles, ó poco solubles que por vía intramuscular en suspensión, se solubilizan, absorben y actúan en forma lenta y prolongada, y las principales son:

a.- Penicilina G procaína, sal obtenida por unión de la penicilina G y el anestésico local procaína.

b.- penicilina G benzatina, que es una sal obtenida por la combinación de dos moléculas de penicilina G y una de dibenciletilenodiamina, la acción de una inyección de esta penicilina puede prolongarse semanas.

La penicilina como ácido, aún el estado seco, se deteriora rápidamente debido a su higroscopia; en forma de sales es estable en estado seco, mientras que en solución acuosa se inactiva con el tiempo, lo que es acelerado por el calor.

Como ya sabemos la penicilina es hidrolizada por la penicilinasas a la que se debe la resistencia de algunas cepas de estafilococos, debido a la hidrólisis ácida, las penicilinas naturales son poco eficaces cuando se administran por vía bucal, inactivación por la secreción gástrica ácido principalmente.

Penicilinas Biosintéticas

Penicilinas Acidorresistentes

La penicilina es producida por mohos en un medio nutritivo apropiado pero si agregamos a ese medio ciertas sustancias, puede no solo mejorar el rendimiento de las penicilinas naturales, sino que dan origen a nuevas sustancias, las penicilinas biosintéticas.

En la misma penicilina G natural, la adición del ácido fenilacético a los medios de cultivo comerciales, lleva a un -

rendimiento muy aumentado de penicilina G.

Pero el adelanto importante es que si se emplea el ácido fenoxiacético en los cultivos de *Penicillium chrysogenum*, se obtiene la fenoximetilpenicilina ó penicilina V, que es insoluble en medio ácido y soluble en medio alcalino, por lo que no es destruída por el jugo gástrico y se absorbe en el intestino delgado siendo activa por vía bucal, junto con la fenoximetilpenicilina potásica, constituyen las penicilinas acidorresistentes principales señalando la preferencia para la sal potásica por ser la que mejor se absorbe en el tracto digestivo.

Penicilinas Semisintéticas

Penicilinas resistentes

Es posible producir una serie de penicilinas semisintéticas a partir del ácido 6-aminopenicilánico obtenido directamente de los tanques de fermentación del *penicillium chrysogenum* ó bien por la acción de la penicilinamidasas sobre la benzilpenicilina.

Constituyen un adelanto substancial, pues se trata de substancias que por la presencia de su cadena lateral quedan protegidas de la ruptura del anillo beta-lactámico e inactivación consiguiente por la enzima penicilinasa. Así se ha sintetizado:

a) metilpenicilina sódica ó sea la sal sódica de la dimetilfenilpenicilina, muy inestable en medio ácido, por lo que requiere la vía parenteral.

b) oxacilina sódica, con una cadena lateral, más potente que la anterior y acidoestable ó acidorresistente, siendo posible su utilización por vía bucal en las infecciones estafilocócicas.

c) dicloxacilina sódica que se diferencia de la anterior por la presencia de 2 átomos de cloro, la cual es más potente y se absorbe mejor por vía bucal debido especialmente a su mejor absorción intestinal.

Penicilinas de Amplio Espectro

Se trata de penicilinas semisintéticas con espectro más amplio que la penicilina G, acidorresistentes y penicilinas sarresistentes además de que son mal denominadas penicilinas de amplio espectro pues no pueden compararse con los antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas. Las principales penicilinas de espectro ampliado son:

a) ampicilina que es acidorresistente y puede usarse por boca, mientras que la ampicilina sódica se emplea por vía parenteral constituyendo las drogas más importantes del grupo.

b) amoxilina de muy buena absorción en el tracto digestivo.

c) metampicilina sódica asimismo de mejor absorción digestiva que la ampicilina.

d) carbencilina disódica también posee un amplio espectro y es activo sobre la Pseudomona aeruginosa ó bacilo piocianico, no siéndolo las otras penicilinas, pero no se absorbe -

bien por vía bucal, requiriendo las parenterales.

e) pivampicilina que se absorbe fácilmente en el tracto digestivo, mejor que la ampicilina y el organismo liberando la ampicilina que es la que actúa.

f) hetacilina potásica es absorbida en el tracto digestivo y por vías parenterales y en el organismo libera ampicilina siendo la hetacilina sólo una forma de administrar ampicilina.

Mecanismos de Acción Antibacteriana

En la actualidad se acepta que todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de acción.

La penicilina actúa únicamente sobre las bacterias que están en crecimiento y la muerte bacteriana se debe a una desintegración de la pared celular, las bacterias bajo la acción de dicho antibiótico se hinchan y terminan por estallar.

Todas las penicilinas son inhibidoras de la pared celular bacteriana que hace que desaparezca la protección de la bacteria que se hace osmóticamente muy sensible, dado que la presión osmótica en el interior de la célula es enorme debido al defecto de la pared celular puede penetrar líquido en el interior hasta que la célula estalla (lisis).

Como la pared celular de la bacteria está formada por un mucopeptido y la penicilina inhibe precisamente su síntesis

Ese mecanismo de acción se refiere sólo a bacterias gram positivas, en cuanto a las gram negativas el mecanismo no

está completamente dilucidado.

La mayor parte de las penicilinas son mucho más activas contra bacterias gram positivas que contra gram negativas.

Se ha comprobado que las bacterias en rápida multiplicación son las más sensibles al efecto bactericida de la penicilina.

Si las bacterias encuentran un medio favorable por su osmolaridad, a veces sucede en los líquidos orgánicos, pueden sobrevivir y toman una forma esférica los protoplastos ó esferoplastos, que dejan de ser susceptibles a la penicilina por carecer de pared celular.

Estas bacterias persistentes pueden quedar silenciosas hasta que se suspende el tratamiento entonces pueden reanudar la formación de la pared celular y dar lugar a una recaída de la infección, éste fenómeno se observa con el estreptococo y el estafilococo que se hace no susceptibles a la penicilina, pero no son resistentes pues sus descendientes que adquieren la pared celular son sensibles a dicho antibiótico.

Resistencia de los Microorganismos a los Antibióticos

En 1959 se comprobó en Japón que la resistencia bacteriana a diversos antibióticos sin relación entre sí puede transferirse a organismos sensibles por contacto de célula a célula ó por conjugación.

Las bacterias contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados factores R, que están constituidos por DNA y

actúan como virus sin revestimiento. Puede producirse transferencia de resistencia por RTF (factor de transferencia de resistencia) una porción del factor R, en microorganismos, Shigella, Salmonella, Vibrio, Pasteurella y Escherichia Coli. Este último puede ser un gran reservorio para la transmisión de resistencia bacteriana

Además de los germen gram negativos los estafilococos pueden contener también partículas extracromosómicas llamadas plasmides que pueden transferirse de célula a célula por los fagos constituyendo una forma de transducción.

La resistencia bacteriana suele basarse en cambios genéticos ocurren mutaciones espontáneamente, y las células más resistentes tienen una ventaja selectiva para sobrevivir en presencia de una droga antibacteriana. Con varias generaciones sucesivas la población bacteriana pasa a ser cada vez más resistente al agente terapéutico utilizado. Además de este mecanismo, la resistencia puede depender de otros factores.

Bacterias que no se multiplican ó metabólicamente inactivas muchas veces resisten el efecto destructor de algunos antibióticos. Así la penicilina es mucho más bactericida a 37 grados centígrados que a temperatura del refrigerador, donde éstos gérmenes se han vuelto metabólicamente inactivos. Las bacterias en reposo ó persistentes pueden sobrevivir en el cuerpo y empezar a multiplicarse cuando se interrumpe el tratamiento. Pero esto no es una verdadera resistencia bacteriana

ya que los organismos que se están multiplicando todavía son susceptibles y moriran si se restablece el tratamiento.

Sea cual fuere el mecanismo genético que interviene en la adquisición de resistencia las alteraciones básicas de la sensibilidad ó susceptibilidad guardan relación con lo siguiente:

Bacterias tolerantes a la droga son capaces de crecer en concentraciones del antibiótico que sería letales para las células susceptibles por la modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana al fármaco.

Los microorganismos destructores de la droga producen enzimas que convierten las drogas en productos inactivos por ejemplo las penicilinasas, las cefalosporinasas.

Gran parte de la resistencia de las bacterias a la penicilina se relaciona con la producción como dijimos anteriormente de una enzima la penicilinasas en el caso de la penicilina que la inactiva.

CAPITULO IV

Absorción

Distribución

Eliminación

Absorción

La absorción de la penicilina por vía bucal presenta - las siguientes características.

El medio ácido del estómago de PH 2.0 la inactiva rápi- damente para disminuir el efecto debe acelerarse el tránsito - gástrico del antibiótico, administrándolo alejado de las comi- das, es decir no menos de una hora antes ó de dos ó tres horas después. La ingestión simultánea de antiácidos aparentemente - no modifica el fenómeno en forma significativa. Hablando de la acidéz gástrica del recién nacido a término (después de 24 a - 48 horas) y de los nacidos prematuros es relativamente baja, - la administración bucal de penicilina produce en el plasma de tales pacientes concentraciones del antibiótico mayores que en el de los niños más crecidos y en el de los adultos.

La disminución de la acidez gástrica al aumentar la - edad y la aclorhidria que contraen 35% aproximadamente de las- personas de 60 años explican la mejor absorción de la penicili- na en el conducto digestivo de los ancianos.

La absorción se realiza principalmente en el duodeno - siendo prácticamente nula en el intestino grueso. En este últi- mo es inactivada por la flora bacteriana normal siendo insigni- ficante la cantidad que aparece en las heces.

Como resultado de estos procesos, el total absorbido - es sólo de alrededor de una tercera parte de la dosis ingerida por vía bucal. La misma es absorbida con rapidez en el duodeno

alcanzando niveles máximos entre media a una hora después de ingerida. Las dosis por esta vía deben ser 4 a 5 veces superiores a la parenteral para obtener resultados similares.

La introducción de la fenoximetilpenicilina ó penicilina V biosintética, ha obviado en parte estos inconvenientes, pues es acidorresistente, no se destruye en el estómago y se absorbe rápidamente en el duodeno de manera que se consiguen niveles sanguíneos considerablemente mayores que los obtenidos con la administración de penicilina G por vía bucal, para conseguir niveles sanguíneos semejantes a los de la penicilina G procaína por vía intramuscular, debe suministrarse una dosis doble de penicilina V por vía bucal. Dichos niveles sanguíneos llegan al máximo a los 60 minutos y se mantienen 4 a 6 horas después de la ingestión. Por otra parte, la fenoximetilpenicilina potásica se absorbe mejor que la fenoximeetilpenicilina y es la que se emplea preferentemente.

En lo que respecta a las penicilinas semisintéticas, la meticilina no es acidorresistente sino muy inestable en el jugo gástrico, por lo que no puede administrarse por vía bucal y requiere parenteral, lo mismo sucede con la carbencilina. Por el contrario, la oxacilina se absorbe en el tracto digestivo pero en grado menor que la penicilina V; por su parte, la dicloxacilina se absorbe mucho mejor que la oxacilina y produce niveles sanguíneos 4 veces mayores que ésta última lo que se debe no solamente a una absorción digestiva mayor sino - -

también a una excreción renal más lenta.

En cuanto a las peniclinas semisintéticas denominadas de amplio espectro, la ampicilina se absorbe por vía bucal especialmente en el duodeno pues es acidorresistente, pero en forma incompleta y los niveles sanguíneos obtenidos son menores que cuando se emplea la vía intramuscular a la misma dosis por su parte, la amoxilina, la metampicilina y la pivampicilina se absorben mejor en el tracto digestivo que la ampicilina y produce niveles sanguíneos más de 2 veces superiores que esta última, no existiendo mayor influencia por la ingestión de alimentos, lo que no sucede con la ampicilina influida desfavorablemente por dicha ingestión. Debe señalarse una vez más que la pivampicilina y la hetacilina son transformadas en ampicilina en el organismo. la primera en la sangre y tejidos, demostrando por métodos químicos, la segunda en el intestino y en la sangre asimismo demostrado por métodos químicos; por otra parte, a la inversa de lo que sucede con la pivampicilina, la hetacilina produce niveles sanguíneos menores pero más sostenidos que la ampicilina, debiéndose ésta última circunstancia que también se advierte con la vía intramuscular al tiempo necesario para la conversión en ampicilina.

Cuando se usan las vías parenterales se destacan las siguientes características.

La sal sódica de la penicilina G es rápidamente absorbida después de ser inyectada en forma intramuscular alcanzán-

dose los niveles máximos sanguíneos entre los 15 y 20 minutos.

Debido a que también es rápidamente excretada por el riñón los niveles sanguíneos se mantienen por poco tiempo. Para evitar esto se ha buscado retardar su absorción. Ello se consigue mediante la utilización de sales menos solubles de penicilina G. La primera usada fue la penicilina G procaína en solución acuosa ó en aceite con estearato de aluminio. Esto permitió retardar los picos de concentración máxima plasmática a 1 a 3 horas haciendo persistir niveles útiles del antibiótico en sangre de 1 a 4 ó 5 días de acuerdo a las dosis empleadas.

Ahora bien en la mayoría de los adultos con diabetes -sacarina a nivel de penicilina G alcanzando en el plasma después de la inyección intramuscular es inferior al observado en los pacientes no diabéticos por poca absorción. el diabético - que necesita penicilina G por vía parenteral siempre debe recibir la droga por vía intravenosa.

Frecuentemente se utilizan preparados de penicilina G de acción prolongada. Estos permiten la inyección una sola vez al día ó cada 2 ó 3 días. Para fines especiales puede bastar con la administración de una sola dosis. Los 2 compuestos de acción prolongada actualmente más en uso son la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica, tales agentes liberan lentamente penicilina G desde la zona donde se inyectaron, y producen concentraciones relativamente bajas, pero persisten-

tes de antibiótico en sangre.

Por ejemplo cuando se inyecta la penicilina G procaínica por vía intramuscular (en suspensión acuosa ó en aceite con monoestearato de aluminio) se alcanza una concentración plasmática máxima en plazo de 1 a 3 horas.

Por ejemplo una dosis de 600 mil unidades proporcionan valores que persisten más tiempo en forma más ó menos uniforme hasta por 4 ó 5 días.

En tanto que la penicilina G benzatínica es absorbida muy lentamente y produce el efecto antibiótico de más larga duración.

Por ejemplo, en el adulto una dosis de 1.2 millones de unidades por vía intramuscular produce una concentración plasmática de tal manera que todavía después de 26 días aún persiste en el plasma.

De las penicilinas semisintéticas la meticilina sódica posee las características de la penicilina G por vía intramuscular con niveles sanguíneos convenientes con inyecciones intramusculares cada 4 a 6 horas, en dosis del 1 gramo, lo mismo sucede con la dicloxacilina sódica, ampicilina sódica, la metampicilina sódica y la hetacilina potásica con niveles convenientes que se mantienen 4 a 6 horas después de una inyección intramuscular 25 a 500 mg., con la característica que las concentraciones sanguíneas obtenidas con la misma dosis son mayores con la ampicilina que con la penicilina G, mientras que

con la metampicilina son algo más elevadas que con la ampicilina, por su parte la hetacilina produce niveles más bajos pero sostenidos que la ampicilina.

Todas las penicilinas semisintéticas salvo la meticilina pueden utilizarse por vía bucal ó parenteral, la meticilina solo se usa por ésta última vía, lo mismo que la carebencilina disódica se absorben poco ó nada por vía bucal que administrada por vía intramuscular produce niveles elevados en la sangre que duran 6 horas ó más.

La vía intravenosa es utilizada en infecciones graves ó poco sensibles a la penicilina cuando se requieren niveles sanguíneos altos y dosis muy grandes del antibiótico. En estos casos se usa generalmente penicilina G sódica en solución fisiológica por goteo endovenoso.

La vía rectal, la inhalatoria y la intratecal son posibles pero presentan serios inconvenientes. La primera no se recomienda por las variaciones en la absorción, la segunda porque induce sensibilización con facilidad y la tercera es peligrosa por la acción irritante de la penicilina.

Distribución

Se acepta que el fin de la quimioterapia es suministrar una droga en forma tal de poder mantener la concentración óptima in vitro en el lugar de la infección en forma continua hasta la erradicación de los microorganismos patógenos toma entonces importancia el nivel de la droga en la sangre mejor dicho en el plasma que está en contacto con los tejidos enfermos

Las penicilinas se distribuyen por todos los tejidos y pasan a todos los líquidos del organismo.

Una vez establecido el equilibrio de difusión, la concentración del antibiótico es alrededor de 4 veces inferior a la del plasma sanguíneo siendo las causas:

- 1 parte de la penicilina se encuentra en el plasma combinada con las proteínas y no es difusible, esta porción es la menor con la ampicilina, máxima con la dicloxacilina.
- 2 parte del antibiótico se destruye en los tejidos.
- 3 la velocidad de difusión para los distintos tejidos.
- 4 la velocidad de difusión para los diferentes tejidos y líquidos del organismo es desigual.

Las penicilinas no difunden fácilmente al líquido cefalorraquídeo humor acuoso y líquidos articulares, atraviesan la barrera meníngea con dificultad cuando las meninges son normales; por ejemplo se necesita la inyección de 10 a 25 millones de unidades internacionales de penicilina G por día para conse

guir concentraciones de 0.03 a 0.2 UI/ml en el líquido cefalorraquídeo. En las meningitis agudas la penetración es mejor y puede llegar a ser 10 veces superior.

Por otra parte la inflamación a estos niveles aumenta considerablemente la permeabilidad para la penicilina.

En la actualidad pocas veces se emplea la vía intratecal en el tratamiento de dichos procesos.

En general las concentraciones de penicilina en los líquidos sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal y oculares son menores que las del plasma sanguíneo, lo que se debe esencialmente a su combinación con las proteínas plasmáticas, siendo pues mayor para la meticilina y ampicilina.

Las concentraciones más elevadas se encuentran en el riñón, hígado, bilis, semen, lingua e intestino, y las más bajas en el ojo, cerebro, páncreas y bazo.

Es probable que las elevadas concentraciones de penicilina en el LCR en la meningitis sean debidas a:

- 1 incremento en la permeabilidad de las meninges.
- 2 inhibición del transporte activo de penicilina desde el LCR el cual ocurre normalmente.
- 3 alguna unión de la penicilina con las proteínas del LCR.

Hay que hacer notar que para el caso de la penicilina, algunas veces no es necesario el mantenimiento continuo de un nivel sanguíneo efectivo, sobre todo para gérmenes muy susceptibles como por ejemplo *Diplococcus pneumoniae* ó neumococo, el

intervalo entre las inyecciones no debe ser prolongado y desde luego eso no rige para el caso de microorganismos no muy sensibles, como en endocarditis bacteriana provocada por el streptococcus viridans generalmente en que se necesita un nivel alto y constantemente mantenido en la sangre para obtener la curación.

A continuación destacaremos algunas características de la distribución que son de interés odontológico.

1 Pasa la barrera placentaria y líquido amniótico y aparece en la sangre del feto aunque en menores concentraciones que en la sangre materna. Se excreta en la leche pero no pasa la barrera hematoencefálica en condiciones normales, en cambio las meninges inflamadas son más permeables al antibiótico.

2 Llega a las heridas y los tejidos inflamados en concentraciones útiles, pero lo hace muy difícilmente al interior de las colecciones purulentas.

3 Penetra aunque muy lentamente en el líquido sinovial de las articulaciones, la pulpa dental, el periodonto y el tejido gingival. Alcanza la médula ósea pero no difunde a la parte calcificada del hueso, dentina ó esmalte.

4 Pasa al tejido de las glándulas salivales y se excreta por saliva.

Eliminación

La bencilpenicilina una vez absorbida es rápidamente excretada por riñón por filtración glomerular mas secreción tubular.

La penicilina también se halla en la bilis del hígado y vesícula biliar, donde se concentra y persiste por más tiempo que en el plasma y pueden encontrarse concentraciones 2 a 5 veces superiores a las sanguíneas, no obstante ello y debido a la rápida eliminación renal, la proporción del antibiótico excretada por vía hepática es pequeña, apareciendo en la orina del 90 al 100% de la dosis administrada por vía parenteral. Cuando por insuficiencia renal esa vía se ve afectada la eliminación hepática tiene mayor importancia.

Aproximadamente 20% de una dosis bucal de penicilina G se excreta con la orina, una vez que la penicilina ha atravesado la mucosa intestinal y su excreción son los mismos que los de la substancia inyectada.

La rápida excreción renal del antibiótico es la razón de que se requieran medios especiales para prolongar la permanencia del medicamento en el cuerpo, entre ellos el uso del probenecid.

Aproximadamente 60 a 90 % de una dosis intramuscular de penicilina en solución acuosa es eliminada en la orina, en gran parte dentro de la primera hora que sigue a la inyección. El tiempo de eliminación es de unos 30 minutos en el adulto

normal, la carbencilina 60 minutos y la ampicilina 100 minutos

Es rápida la excreción de la metecilina, oxacilina y -
dicloxacilina y más lenta para la ampicilina, amoxilina y car-
bencilina, y bastante más lenta con la hetacilina. Cosa de 10%
se elimina por filtración glomerular y 90 % por secreción tubu-
lar.

Hasta el 80 % de la dosis administrada por vía intra--
muscular puede recuperarse en la orina en menos de 4 horas.

Solo el 20 % aproximadamente suele recuperarse después
de administrar el antibiótico por la boca.

En cambio por ejemplo la semidesintegración del anti--
biótico en niños menos de una semana de edad es de 3 horas, a
los 14 días es de 1 hora y 24 minutos. Cuando el niño se ha es-
tablecido plenamente la función renal, el índice de excreción-
renal de penicilina G es más alto que en el adulto, por ejem-
plo después de una dosis intramuscular de 300 mil unidades en
un niño de 3 a 4 años de edad, a las 2 ó 3 horas ya no se des-
cubre el antibiótico en la sangre.

Con los años disminuye la intensidad de la función se-
cretoria de los túbulos renales. La depuración renal de la pe-
nicilina del plasma disminuye notablemente por la concurrencia
de otros ácidos que son excretados por los túbulos renales.

En los casos de insuficiencia renal sobre todo en la -
uremia y en la anuria, la excreción renal de las penicilinas -
desciende hasta anularse, con lo que aumenta en forma manifiest

ta la vida media. Es así que para la penicilina G dicha vida media asciende de 0.5 a alrededor de 8 horas, la de ampicilina de 1.8 horas a 8 horas, y la de la carbencilina de 1 a 16 horas. Pero como se trata de drogas muy poco tóxicas, la insuficiencia renal no requiere la disminución de las dosis y solamente un aumento del intervalo entre las mismas.

Pequeñas cantidades son excretadas por la leche. Estas cobran significado cuando se administra a los animales (vacas, cabras) que proporcionan ese alimento pues pueden constituir fuentes no manifiestas de alergia medicamentosa.

La eliminación salival tiene características. Los estudios en el hombre han sido realizados en saliva mixta y se ha podido comprobar que la concentración de penicilina en la saliva es directamente proporcional a la sanguínea pero mucho menor, alrededor de 1 % de la misma. Cuando se inyectan 400 mil unidades intramusculares se consiguen niveles máximos salivales en la primera hora después de administrada. Al cabo de la sexta y octava horas existen aún cantidades detectables de penicilina en saliva, aunque casi nulos. La desaparición del antibiótico en la saliva es aún más rápida que en la sangre.

CAPITULO V

Toxicidad

Alergia

Diagnóstico

Pruebas de Sensibilidad

Toxicidad

Las penicilinas son los antibióticos menos tóxicos, su índice quimioterápico es muy elevado ya que se pueden suministrar muchos millones de unidades internacionales diarias durante días sin efectos indeseables. Sin embargo son capaces de producir reacciones adversas sobre todo de naturaleza alérgica que aunque son generalmente leves pueden ser graves y aún mortales.

Los efectos tóxicos de la penicilina G se deben a la irritación directa causada por la inyección intramuscular ó intravenosa de concentraciones excesivas, tales concentraciones pueden causar dolor local ó degeneración de un nervio inyectado accidentalmente. Todas las penicilinas son irritantes para el sistema nervioso central e incrementan grandemente la excitabilidad de las neuronas. Por esta razón no se puede dar intratecalmente más de 20 mil unidades en un día pero hay poca indicación para la administración intratecal en el presente.

Los inconvenientes por toxicidad que pueden presentarse son causados principalmente por: a) la acción irritante local de las soluciones concentradas de penicilina, b) superinfección, c) el exceso de sodio ó potasio, de acuerdo a la sal usada, cuando se administran dosis muy grandes, d) accidentes de su administración.

Grandes dosis de penicilinas, dadas oralmente pueden producir trastornos gastrointestinales particularmente náuseas

vómito y diarrea provocado generalmente por la oxacilina.

La terapéutica oral también puede acompañar de sobrecrecimiento exuberante de estafilococos, pseudomonas, proteus ó levaduras que ocasionalmente pueden causar enteritis.

La administración intravenosa de soluciones concentradas ó por tiempo prolongado puede ocasionar flebitis ó tromboflebitis. En la superinfección, la administración prolongada de penicilina especialmente las de espectro ampliado, pueden ocasionar infecciones producidas por gérmenes resistentes a la penicilina debido a la disminución de la flora normal que habitualmente impide su proliferación.

Accidentes en la administración se presentan principalmente al usar la vía intramuscular por errores topográficos. Cuando se inyecta en las cercanías ó en el nervio ciático la acción irritante de la penicilina provoca neuritis que puede durar varias semanas.

Puede haber manifestaciones de varios tipos que van desde las reacciones anafilácticas inmediatas hasta las manifestaciones tardías de tipo de enfermedad de suero.

Las reacciones de hipersensibilidad se observan sobretudo después de su aplicación tópica, muy raramente después de su administración bucal. Se ha comprobado que la frecuencia de tales reacciones varía entre el 1 y el 8% de la población general.

Las cutirreacciones para descubrir la alergia penicilí

nica no son de fiar y resultan peligrosas cuando se inyecta la propia penicilina G en pequeñas cantidades.

Alergia

Pese a su baja toxicidad el uso de las penicilinas entraña un riesgo real por su capacidad de ocasionar reacciones alérgicas. Debido al amplio uso de este valioso antibiótico y a su capacidad de sensibilizar al individuo es el medicamento que más reacciones alérgicas provoca.

Estas son de diferente tipo y pueden agruparse siguiendo un criterio de acuerdo al tiempo que tardan en manifestarse en:

Reacciones Inmediatas.- tardan unos pocos minutos después de administrada la dosis hasta 20 minutos, muy rara vez - más tiempo, pueden estar constituidas por reacciones locales ó generales y muchas veces por una combinación de ambas. La primera manifestación puede ser picazón con mayor frecuencia en - la región nasolabial, en las plantas de los pies y las palmas de las manos. La urticaria es la manifestación más frecuente. En las mucosas puede producir asma, rinitis y adema laríngeo. Las de tipo general son: anafilaxia con colapso cardiovascular hipotensión, palidez, pérdida de conciencia que puede llevar - rápidamente a la muerte si no se recibe el tratamiento adecuado.

Reacciones Aceleradas.- se producen de 2 a 48 horas - después de recibido el antibiótico. Comúnmente se presentan como: urticaria u otras erupciones cutáneas, fiebre, dolor gastrointestinal, náuseas, vómitos, hipotensión, también nefropa-

tías y edema laríngeo.

Reacciones Tardías.- tienen lugar después de 3 ó más días de recibida la penicilina, Pueden estar constituidas por; urticaria y otras erupciones como eczemas, enfermedad del suero con artralgias en la boca pueden verse estomatitis, glositis, lengua negra, queilosis y nasofaringitis.

Frecuencia

La asiduidad de las reacciones a la penicilina es variable en las distintas regiones ó poblaciones. Puede afirmarse en general que es una de las causas más comunes de alergia a los medicamentos. Su proporción varía de 0.66 a más del 10% reacciones alérgicas de cualquier tipo, en los pacientes que reciben penicilina, de acuerdo a las estadísticas en diferentes lugares. Las reacciones anafilácticas tienen incidencia mucho más baja.

En estadísticas recientes llevadas a cabo durante 5 años en pacientes de una clínica de enfermedades venéreas, tuvieron una frecuencia de 0.040% siendo 0.018 de moderadas a graves, no registrando ninguna muerte debido a que tenía la precaución de retener al paciente durante media hora después de la administración de la penicilina y se podía de esta manera hacer el tratamiento adecuado. En otras estadísticas las muertes llegan al 0.01% de los casos. La frecuencia es mayor cuando la administración es parenteral, siendo la penicilina G procaína la que presenta mayor incidencia, le sigue la penici-

lina G sódica en solución acuosa y finalmente la penicilina G benzatina. La vía bucal disminuye casi 10 veces la incidencia, pero no la elimina, pudiéndose presentar incluso anafilaxia y muerte.

Cerca de 10-15 % de los casos con antecedentes de reacción a la penicilina tiene una reacción alérgica cuando reciben penicilina de nuevo. Menos del 1 % de las personas quienes han recibido penicilina previamente sin incidente alguno presentan reacción alérgica cuando se les administra penicilina de nuevo. La incidencia de reacciones alérgicas es pequeña en niños pequeños.

Diagnostico

Los elementos que se usan para hacer el diagnóstico - son los siguientes:

1.- Investigación de contacto previo con el antibiótico. El caso más sencillo es cuando el enfermo nos proporciona el antecedente de que, con administraciones anteriores del antibiótico (penicilina) ha sufrido reacciones alérgicas, pues - entonces si tiene manifestaciones actuales típicas, el diagnóstico es obvio.

En otros casos, el enfermo no dá antecedentes de alergia por aplicaciones anteriores del antibiótico (penicilina) ó bien no relata haberlo recibido antes, ó sea que los síntomas aparecen al primer contacto aparente con el medicamento.

2.- Cuando el enfermo no refiere antecedentes alérgicos, con aplicaciones anteriores, pero los síntomas aparecen a los pocos días ó semanas (5 días ó 6 semanas) después de la administración de la penicilina, el caso es comparable a la de la enfermedad del suero y el diagnóstico puede establecerse. - Los síntomas no aparecen inmediatamente, dado que no existen anticuerpos formados; pero en el transcurso de mayor ó menor tiempo éstos pueden reaccionar con la fracción de la penicilina, no eliminada y dar lugar entonces a la sintomatología. Esto, sucede sobre todo con las penicilinas de depósitos, elaboradas para dar lugar a una lenta absorción y prolongada permanencia en la sangre.

3.- Cuando el enfermo no informa de un contacto previo con el antibiótico ya citado y los síntomas aparecen inmediatamente, debe investigarse la posibilidad de que dicho contacto haya pasado inadvertido, por ejemplo, que haya tenido lugar durante la lactancia, por jeringas, contaminadas, ingestión de leche contaminada, etc.

4.- Cuando no se obtienen datos de contacto anterior, ni se tiene antecedentes de alergia el diagnóstico es aún más difícil. Entonces se tendrá que recurrir a las pruebas con penicilina.

En todos los casos anteriores y cuando las manifestaciones clínicas consisten en urticaria, por otra parte la más frecuente, deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la urticaria tóxica de origen alimenticio, en favor de la cual hablará el principio del padecimiento, con síntomas gastrointestinales y el antecedente de la ingestión de alimentos urticariógenos, tales como mariscos, alimentos ricos en especias, carne, conservas, etc.

Así que con relación a la penicilina y los problemas planteados por su empleo anterior y consecutivamente a la cirugía bucal, en sujetos con alergia: el ejemplo más conocido es el de quien debiéndose someterse a una manipulación dental, rehúsa al uso de la penicilina en virtud de un antecedente ó antecedentes de reacciones alérgicas a la droga. El camino a seguir debe ser no insistir en la penicilina bajo de pena de pro

vocar al enfermo molestias prolongadas muchas veces intolerables y aunque excepcionalmente graves.

Pruebas de Sensibilidad

Estas pruebas de carácter inmunológico, han sido ideas casi exclusivamente, para determinar la alergia a la penicilina, dado que es el antibiótico de uso más común y frecuente, y también el de mayor poder antigénico.

Pruebas directas

Son aquellas que se practican directamente en el paciente supuesto alérgico.

Prueba por Escarificación

Para esta prueba, se comienza por hacer limpieza y antisepsia de la piel (cara anterior del brazo generalmente) y con una aguja esterilizada se practica una escarificación sin que afluya la sangre y se coloca una gota de una solución diluída de la penicilina se aconseja empezar con diluciones de penicilina de 0.5 unidades por c.c. Puesto que con estas pruebas se han visto reacciones graves en pacientes altamente sensibles, es prudente empezar con diluciones bajas. La lectura se establece a los 10 ó 20 minutos. La positividad se indica por una pápula, eritema, prurito.

Prueba Intradérmica

Si la prueba anterior resulta negativa, se ensayará la vía intradérmica, utilizando concentraciones de 0.5 a 1 unidad 10, 100 etc, unidades de penicilina por c.c. de suero fisiológico. La reacción se considera positiva si a los 5 minutos ó 15 aparece eritema ó hinchazón. Si el paciente tolera sin moles--

tia una décima de cc. de una solución de penicilina que contenga 300 mil unidades por c.c., no tendrá reacción inmediata grave si se le inyecta la penicilina a dosis terapéuticas, aunque si puede tener accidentes tardíos.

Prueba Conjuntival

Se hace depositando una gota de solución diluída de penicilina en la conjuntiva ocular. Si a los pocos minutos se observa congestión y enrojecimiento de la conjuntiva, la prueba resulta positiva.

Prueba Lingual ó Bucal

Se empieza a usar para averiguar la sensibilidad anafiláctica a la penicilina por vía oral. El método consiste en aplicar brevemente una tableta de penicilina en la lengua ó en la mucosa oral. Si no hay reacción local ó sistemáticamente en 15 minutos, la dosis total de penicilina oral puede ser administrada. Sin embargo a la fecha no es posible ofrecer una evaluación suficiente del método.

La prueba directa solo procede si es imperativo el empleo de penicilina para la curación de un padecimiento grave, es decir si no hay posibilidades de substituir este antibiótico por otro con el mismo espectro, y si hay razones para temer la intolerancia.

Otra indicación para la realización de la prueba directa, es la necesidad de intentar desensibilizar a la persona cuyo contacto accidental con la penicilina sea inevitable (médico

cos, enfermeras, odontólogos), aquí la prueba no tendrá tanto interés desde el punto de vista del diagnóstico sino para conocer a través de la reacción cutánea la susceptibilidad del individuo y calcular la magnitud de la dosis de la penicilina que pueda inyectársele sin riesgo.

La prueba debe ser realizada por el médico, quien debe estar preparado para el caso de un choque y contar con los medios apropiados para combatirlo.

El paciente debe conocer los riesgos de la exploración y someterse voluntariamente a la realización de la misma.

Pruebas Indirectas

Fué ideada por Prausnitz y Keustner en 1921, para determinar la alergia a otros antígenos pero que ahora se utiliza también para averiguar la alergia a la penicilina.

El procedimiento consiste en recoger asépticamente el suero del individuo supuesto alérgico e inyectar este por vía intradérmica a un receptor sin antecedentes de alergia. La prueba se hace a las 48 horas depositando la penicilina en el lugar preparado, dándose valor a la reacción papulosa inmediata. Esta prueba es útil cuando existen anticuerpos circulantes en el suero del paciente investigado.

CAPITULO VI

Tratamiento

Medidas Profilácticas

Recursos Preventivos

Para Evitar Reacciones Indeseables por Anti-
bióticos Existen las Siguietes Reglas

Tratamiento

El tratamiento medicamentoso de las reacciones alérgicas a la penicilina se hará de acuerdo con el tipo de manifestaciones clínicas que se presenten.

Desde luego la primera medida que hay que tomar en todos los casos, es suspender la aplicación de la penicilina.

Procesos Dermicos

En los procesos dérmicos que cursan con los siguientes síntomas: prurito, exudación, vesiculación, eritemas, síntomas urticarianos, etc., estará indicando prescribir lo siguiente:

Lociones ó pastas a base de Calamina y óxido de zinc, lociones, cremas ó unguentos a base de Corticosteroides ó anti-histamínicos esteroides ó antihistamínicos administrados por vía oral ó parenteral

En la Dermatitis Exfoliativa

Las eracciones eczematosas y bulosas extensas, deberán ser utilizados los Corticosteroides.

Enfermedad del Suero

El tratamiento tópico será igual al de la dermatitis de contacto. Para combatir otros síntomas como la fiebre, dolores neuríticos musculares ó articulares, pueden prescribirse los compuestos salicilados ó las pirazolonas.

Choque Anafiláctico

El tratamiento no siempre es posible, debido a la rapidez con que se instala conduciendo al paciente hasta la muerte

La Adrenalina debe ser el medicamento de elección inmediata en caso de una reacción de este tipo. Si la reacción es moderada, 0.5 cc. de la solución al 1 por 1000 debe ser utilizada inmediatamente por vía intramuscular repitiéndose la dosis a los 5 minutos, si es necesario hasta obtener respuesta satisfactoria.

En algunos casos se hace a un lado la Adrenalina para emplear otros medicamentos; por lo menos hasta el momento actual, es la única droga, que empleada rápida y adecuadamente puede salvar la vida de estos pacientes.

La respiración artificial y la oxigenoterapia pueden ser requeridas, así como la intubación endotraqueal y eventualmente, la traqueotomía. Si el paciente ha sobrevivido los primeros 10 ó 15 minutos, puede darse antihistamínicos por vía en dovenosa ó intramuscular para combatir la hipotensión, estará indicado el uso de la Noradrenalina. En estos casos deberá darse al enfermo la posición de Tren Delenburg. El empleo de solu ciones de glucosa por venoclisis estará indicado para reponer la cantidad de líquidos perdidos por la sudoración tan acentua da que acompaña a estos cuadros, ó también por la diarrea y los vómitos.

Medidas Profilácticas

Las medidas que se deben tomar para disminuir el número de sensibilizaciones son las siguientes:

1.- Debe evitarse el uso de la penicilina por los leigos en medicina, para cuyo objeto deberían venderse, sólo por prescripción médica.

2.- La enseñanza de la antibioticoterapia se impone como parte indispensable en los cursos médicos y de postgraduados, de manera que los estudiantes de medicina y odontología - adquieran conocimientos apropiados al respecto, y eviten el uso indiscriminado y el abuso de la penicilina.

3.- El uso indiscriminado de los antibióticos merece una campaña bien orientada no sólo entre el público, sino también entre los médicos y odontólogos, así es que por ejemplo, las revistas médicas, así como los diarios deben difundir con insistencia por todos los medios a su alcance los peligros del empleo indiscriminado de la penicilina.

4.- El médico siempre que se vea en la necesidad de prescribir penicilina, debe primero asegurarse de que realmente el enfermo lo requiere así como también pensar en la posibilidad de utilizar otro medicamento igualmente efectivo para el caso, sobre todo si no es grave con el fin de evitar una posible sensibilización y que esto impida el empleo ulterior del antibiótico en otros padecimientos más graves, y en los cuales por lo tanto éste sea indispensable. Una vez que se tenga la -

seguridad de que la penicilina debe utilizarse, pensar si éste es realmente el de elección para el padecimiento de que se trata.

5.- No es recomendable el uso de combinaciones de antibióticos entre sí ó con otros medicamentos, pues además de que se aumenta el peligro de sensibilización, si éste llega a presentárenos enfrentaremos el problema de averiguar a cuál antibiótico ó medicamento se sensibilizó la persona, lo cual dificultará la continuación apropiada del tratamiento. Este mismo problema puede presentárenos con el uso de la penicilina asociada a un agente retardador de su absorción como la procaína; por eso siempre que sea posible debe preferirse el uso de la penicilina sódica ó potásica.

6.- Evitar el uso de la penicilina en aplicaciones tóptica superficial, exceptuando aquellos que solo se utilizan por ésta vía ó que han demostrado, hasta ahora poseer muy pocas sensibilizantes, de cualquier manera este modo de aplicación es el que causa más sensibilizaciones.

7.- Siempre que se apliquen inyecciones de penicilina, la jeringa debe ser lavada perfectamente varias veces, deben estar separados el émbolo y el cuerpo de la bomba, con el fin de evitar que la jeringa quede contaminada y que nuevas aplicaciones hechas con la misma, de otras sustancias a otros individuos, lleven el alérgeno.

8.- Deben prohibirse la venta de la leche producida - por vacas, dentro de las 72 horas consecutivas a la aplicación de penicilina a dichos animales, puesto que ésa leche contiene suficiente penicilina para sensibilizar a personas predispuestas, ó para provocar reacciones alérgicas con los ya sensibilizados.

9.- A los trabajadores de fábricas de antibióticos así como al personal sanitario, se aconseja el empleo de guantes y mascarillas protectoras cuando se manipule el antibiótico especialmente la penicilina.

Recursos Preventivos

Además de las medidas profilácticas antes enumeradas, se pueden emplear otros medios preventivos para reducir los mínimos riesgos en los accidentes alérgicos por la penicilina, como son:

1.- El adoptado por la Secretaría de salubridad en nuestra República, que consiste en la obligación que han impuesto a todos los laboratorios Farmacéuticos que fabrican preparados a base de penicilina de anexar en el envase de cada preparado, el instructivo.

2.- El ideado por la Soc. Mexicana de Alergología que consiste en proporcionar medallas con la inscripción "Soy Alérgico a la Penicilina" a todas aquellas personas sensibilizadas a la penicilina con el fin de que las traigan siempre suspendidas del cuello, para que en caso de accidentes y de que el enfermo sea llevado inconsciente a un servicio de emergencia, el médico se entere de tal circunstancia y evite la aplicación de la penicilina.

3.- Puesto que las reacciones graves son más frecuentes con la administración parenteral que con la administración oral, se aconseja administrar el antibiótico por ésta vía, siempre que en dicha forma resulte eficaz.

4.- No se debe administrar penicilinas por vía endovenosa e intraraquídea sin haber descartado antes con seguridad la alergia a la misma.

5.- Después de la administración parenteral de penicilina., hay que observar al paciente cuando menos durante 5 ó 10 minutos.

6.- Tener a la mano, siempre que se administre penicilina los medicamentos necesarios para combatir una reacción alérgica grave (adrenalina en primer lugar).

Para Evitar Reacciones Indeseables por Antibióticos

Existen las Siguietes Reglas

- 1.- Hacer pruebas intradérmicas en cualquier paciente sospechoso, con el antibiótico que se vaya a utilizar (penicilina).
- 2.- Uso de jeringas especiales, si es posible esterilización separada de las mismas.
- 3.- En caso de pacientes alérgicos a la penicilina - - usar jeringas que no hayan sido expuestas a este - antibiótico.
- 4.- Administración de penicilina sólo en caso de que - haya indicación precisa para ello.

CAPITULO VII

Microorganismos Sensibles a la Penicilina

Enfermedades Odontológicas en las que se debe Usar Penicilina

Elección del Antimicrobiano

Penicilinas en el Mercado

Conclusiones

Consideraciones Especiales

Microorganismos Sensibles a la Penicilina

Bencilpenicilina (muy susceptibles)

Streptococcus pneumoniae

" grupos hemolíticos A,D

Neisseria meningitidis

" gonorrhoeae

Staphylococcus aureus (no productor de penicilinas)

Clostridium tetani

" perfringens

" welchii

Corynebacterium diphtheriae

Actinomyces israelii

Treponema pallidum

Bacillus Anthracis

(moderadamente resistentes)

Especies de Haemophilus

" de Brucella

Bacteroides excepto fragilis

Streptococcus faecalis

Especies de salmonella

Proteus mirabilis

(producen enzimas capaces de destruir a la penicilina)

Staphylococcus aureus

Algunos bacillus anthracis

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Proteus vulgaris

" rettgeri

" morgani

Algunas especies de shigella

Pseudomonas aeruginosa

Mycobacterium tuberculosis

Serratia

Espiroquetas

Treponema pallidum

" pertenuae

Actinomyces israelii

Enfermedades Odontológicas en las que se debe usar
Penicilina.

Causadas por Bacilos Gram Positivos

B. tetánico: tétanos, el odontólogo tiene la obligación de prevenirlo.

Clostridial: gangrena gaseosa. muy rara como consecuencia de heridas bucales.

Corynebacterium: difteria. raramente confinada a la cavidad oral.

Difteroides: residente de la flora bucal normal. aislados de infecciones mixtas.

Lactobacilos: flora normal de la boca. caries dental. - aislado en conductos infectados y en bacteriemias postextracción.

Estafilococos: infecciones de conducto. abscesos. osteomielitis. gingivitis. estomatitis. infecciones labiales y faciales.

Viridans: flora normal de la boca. infecciones del conducto. abscesos periapicales. estomatitis. bolsas periodontales.

Enterococo: flora normal de la boca. infecciones del conducto. abscesos.

Neumococo: estomatitis. osteomielitis.

Causadas por Gram Negativos

Neisseria Gonococo: estomatitis, artritis temporomandibular.

Veillonella: flora normal de la boca. supuestamente no patógena pero presente en las infecciones mixtas de la boca.

Enterobacterias: osteomielitis crónica. estomatitis abscesos submandibulares.

Pseudomonas Aeruginosa: residente en gingiva y saliva. infecciones bucales después de cirugía. endodoncia. periodoncia. osteomielitis.

Escherichia Coli: presentes en algunas infecciones mixtas especialmente osteomielitis

Brucella: brucelosis. la importancia odontológica reside en que algunas infecciones crónicas tienen el bacilo alojado en infecciones bucales y que a su vez algunos casos de brucelosis pueden confundirse con infecciones bucales. su tratamiento general debe quedar en mos del médico.

Haemophilus Influenzas: las localizaciones bucales pueden ser secundarias.

Gram negativos Anaerobios

Fusobacterium Necrophorum y

" Nucleatum: normal en la flora bucal pero en circunstancias favorables participa con espiroquetas y estreptococos en estomatitis ó gingivitis ulceronecrosante.

Espiroquetas:

como el treponema palido provoca la sífilis.

Sucede que en las infecciones que debe tratar el odontólogo se presenta la situación singular de que la mayoría son de tipo inespecífico y muchas veces no es posible recoger material para la prueba de laboratorio, ó por razones materiales ó económicas no está al alcance de sus posibilidades. En esos casos debe usarse el sentido común apoyado en tres tipos de datos:

1.- La estadística microbiológica de las infecciones dentales. Si bien esas afecciones pueden ser provocadas por diversos microorganismos la frecuencia no es la misma para todos ellos. La mayor incidencia (más del 90% de los casos) se produce por estreptococos y estafilococos juntos ó por separado, luego le siguen los bacilos gram negativos. El cuadro No. 2 resume esa estadística.

2.- El comienzo y la evolución de la infección, a veces permiten inferir sobre la identidad del germen causante. Así la mayor (estreptococos) ó menor difusión del proceso, el momento en que se forma la colección purulenta, la naturaleza y aspecto de la misma, la presencia ó no de gas, y la sintomatología general pueden ser valiosas guías para ése propósito.

3.- La epidemiología puede ayudar también en contadas ocasiones en odontología. Se refiere a la mayor probabilidad de ciertas infecciones en medios en que la virulencia de un determinado germen se ha demostrado. Un ejemplo es la mucha mayor posibilidad de que una infección de estafilococos produci-

da en un medio hospitalario sea debida a cepas resistentes a -
la penicilina, que si lo ha sido en un paciente ambulatorio.

CUADRO NO. 2

FLORA BUCAL NORMAL

- 1.- Estreptococos
 - a. Viridans
 - b. Enterococos
 - c. Beta hemolíticos (en menor proporción)
- 2.- Estreptococos anerobios
- 3.- Veillonella
- 4.- Difteroides
- 5.- En menor proporción 13 especies más residentes: es tafilecocos, lactobacilos, microorganismos filamen-
tosos, leptotrichia, espiroquetas, fusobacterias, bacteroides, spirallacia, neisseria, hongos, protozoarios, virus, micoplasmas.

INFECCIONES PULPARES.

Primeras etapas:

- 1.- Estreptococos
 - a. Viridans
 - b. Enterococos
 - c. Beta hemolíticos
- 2.- Estreptococos anaerobios (peptostreptococos)
- 3.- Estafilococos
- 4.- Lactobacilos
- 5.- Otros microorganismos productores de gases: difte-
roides hongos, pseudomonas etc.

INFECCIONES PERIAPICALES

- 1.- Estreptococos: viridans, enterococos, beta hemolíticos:
- 2.- Estafilococos
- 3.- Pueden aislarse otros invasores secundarios

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se hallan en el surco gingival

- 1.- Estreptococos (25 a 33%)
- 2.- Difteroides (33%)
- 3.- Bacteroides + veillonella + peptostreptococos (33%)

Se hallan en mayor proporción en el surco que en el resto de la boca. Bacteroides, fusobacterias, espiroquetas.

PERICORONITIS, ALVEOLITIS SECA (OSTEITIS)

- 1.- Estafilococos
- 2.- Estreptococos
- 3.- Otros posibles E. Coli, espiroquetas, fusobacterias etc.

OSTEOMIELITIS

- 1.- Estafilococos (60%)
- 2.- Pseudomonas aeruginosa
- 3.- Proteus
- 4.- Estreptococo beta hemolítico

EN LA PIEL

Heridas Quirúrgicas

- 1.- Estafilococos
- 2.- Escherichia coli
- 3.- Pseudomonas aeruginosa
- 4.- Especies de proteus

Heridas traumáticas

- 1.- Estafilococos
- 2.- Estreptococo anaerobio
- 3.- Bacilos gram negativos
- 4.- Clostridia (gangrena gaseosa)

Quemaduras

- 1.- Pseudomonas aeruginosa
- 2.- Otros microorganismos gram negativos
- 3.- Estafilococos
- 4.- Estreptococo beta hemolítico

Elección del Antimicrobiano

Una vez que se ha identificado el microorganismo causante ó que hemos llegado a la mejor presunción ayudados por todos los indicios señalados estamos en mejores condiciones de elegir el antibiótico adecuado.

Algunos principios generales ayudarán en la selección, como son los siguientes:

- a.- Cuando sea posible es preferible un antibiótico bactericida que un bacteriostático.
- b. Cuando un quimioterápico de espectro limitado sea útil deberá preferirse al de amplio espectro. Esto disminuye los peligros de superinfección.
- c.- Cuando un solo antibiótico sea eficaz no se usarán 2 ó más combinados, que exponen a más efectos adversos.
- d.- A igualdad de condiciones se preferirá el antibiótico con más experiencia clínica al nuevo, ya que sus efectos son más conocidos y las posibilidades de efectos inesperados menores.
- e.- Si se sospecha una infección mixta se preferirá un quimioterápico que siendo eficaz para el germen inculcado, sea de amplio espectro.
- f.- En la alternativa de un quimioterápico menos eficaz, pero más inócuo, la elección se hará sobre la base de la gravedad de la infección. Una infección más grave justifica mayores riesgos si se gana en eficacia.

Penicilinas en el Mercado

BENCELIN	(N-N-dibenciletilendiamina) dipenicilina G Frascos-ampula 600.000 U 1,200.000 U I.M.
BENZANIL SIMPLE	(Penicilina G benzatínica) frascos-ampula 600.000 U 1,200.000 U
BENZETACIL	(dibenciletilendiamina dipenicilina G) citrato de sodio (amortiguador) frasco ampula 600.000 U 1,200.000 U 2,400.000 U
BENZETACIL COMBINADO	(dibenciletilendiamina dipenicilina G) Penicilina G potásica citrato de sodio frascos-ampula 1,200.000 U
BENZILFAN	(dibenciletilendiamina dipenicilina G) 1,200.000 U y una ampolleta de 5 ml. de solución acuosa de cloruro de sodio al 0.85 % como solvente.

PENICILINA G SAL SODICA CRISTALIZADA

Frascos-ámpula

1,000.000 U

5,000.000 U

10,000.000 U

PENICILINA G SODICA

CRISTALINA AMSA

Frascos-ámpula

1,000.000 U

PENPROCILINA 400

Penicilina G sodica 100.000 U

Penicilina G Procaínica 300.000 U

Frascos-ámpula y diluyente

PENPROCILINA 800

Penicilina G Sódica 200.000 U


Penicilina G Procaínica 600.000 U

Frascos-ámpula y diluyente

PENPROSODINA

400 800 2000

100.000 U 200.000 U 500.000 U

Penicilina G Sódica 

Penicilina G Procaína 300.000 U 600.000 U 1,500.000 U

Cristalina

Frascos-ámpula

BENZAMIL COMPUESTO

Penicilina G Sódica Cristalizada

a)

Penicilina G Procaína b)

Penicilina G dibencílica c)

300.000 U a)

300.000 U b)

600.000 U c)

Frascos-ámpula

ALERYET 400 y 100	(penicilina antihistamínica) Penicilina G 400.000 ó 1,000.000 bencimidazol Frascos-ampula y ampolleta con - solvente.
ANAPENIL 400 y 1000	(penicilina antihistamínica) Bencimidazol-penicilina G a) Penicilina G Sódica Cristalina. b) 300.000 U 800.000 U a) 100.000 U 200.000 U b) Frascos-ampula y ampolleta con - solvente.
MEGAPENIL	(fenoximetilpenicilina potásica) Cada tableta de 1,000.000 eq. a 650 mg.
PEN-VI-K	(penicilina V) tabletas c/u con 400.000 U polvo para sol. oral cada 5 ml contiene 200.000 U
AM-AN	(ampicilina) cápsulas 250 mg 500 mg sol. inyectable 250 mg 500 mg susp. oral 125 mg 250 mg
AMPESID ANHIDRO	(ampicilina) cápsulas 250 mg 500 mg susp. 125 mg 250 mg

	frasco-ampula	250 mg
		500 mg
AMPICILINA AMSA	cápsulas	250 mg
	susp.	125 mg
	sol. inyectable	250 mg
		500 mg
AMPICILINA DIBA	cápsulas	250 mg
		500 mg
	sol. inyectable	250 mg
		500 mg
AMPICILINA PLUS	cápsulas	250 mg
		500 mg
	susp.	125 mg
		250 mg
	sol. inyectable	250 mg
		500 mg
BINOTAL	(ampicilina)	
	cápsulas	250 mg
		500 mg
	susp. para lactantes	1.5 gr. 125 mg
	susp. para niños	3.0 gr. 250 mg
	sobre granulado	500 mg
	frasco-ampula	250 mg
		500 mg
PENBRITIN	(ampicilina)	
	cápsulas	250 mg
		500 mg
	frasco-ampula	125 mg
		250 mg
		500 mg
	jarabe pediátrico	125 mg
		250 mg

ANOXIL	(amoxilina)	
	cápsulas	500 mg
ANOXIL PEDIATRICO	susp. oral	250 mg
		500 mg
ANOXIL INYECTABLE	(amoxilina sódica)	
	frasco-ámpula	250 mg
		500 mg
CARBECIN INYECTABLE	(carbencilina disódica)	
	frasco-ámpula	1 gr.
	1 gr. por vía intramuscular proporciona una concentración hemática de 5000 - 10,000 mcq/ml	
HETACIN	(hetacilina potásica)	
	cápsulas	250 mg
		500 mg
	sol. ingerible	125 mg
		250 mg
	frasco-ámpula	125 mg
		250 mg
		500 mg
HIDRAMOX	(amoxilina)	
	cápsulas	500 mg
	susp. pediátrica	250 mg
		500 mg
PENAMOX	(amoxilina)	
	cápsulas	500 mg
	susp.	250 mg
		500 mg

gotas pediátricas 1 ml. - 100 mg
1 gota - 5 mg

POSIPEN

(dicloxacilina sódica)

cápsulas 250 mg
jarabe pediátrico 60 ml
frasco-ampula 250 mg
500 mg

BRISPEN

(dicloxacilina sódica)

cápsulas 250 mg
frasco-ampula 250 mg
500 mg
susp. oral cada 5 ml
62.5 mg

PROSTAFILINA

(oxacilina)

cápsulas 250 mg
frasco-ampula 250 mg

XOZACIL

(dicloxacilina sódica)

cápsulas 250 mg
susp. pediátrica, frasco con polvo de 45 gr. una cucharadita - -
62.5 mg

DICLOXAL

(dicloxacilina sódica)

cápsulas 250 mg

CONCLUSIONES

I) La penicilina es uno de los antibióticos que más han llamado la atención en el campo de la investigación debido al peligro de las reacciones alérgicas que puede desencadenar en su uso. Estas reacciones pueden variar desde un simple prurito hasta un shok anafiláctico que puede conducir a la muerte

II) El Dr. Fleming también demostró que el caldo en el cual crecía un moho, tenía propiedades inhibitoras y bactericidas in vitro sobre muchos microorganismos patógenos comunes y como el moho del que se habló pertenece al género penicillium, este autor empleó el término Penicilina, para nombrar este antibiótico.

III) El término Penicilina es genérico para todo grupo de penicilinas naturales y semisintéticas. pues con este nombre se comprende numerosas composiciones químicas emparentadas entre sí.

IV) Las alteraciones anatomopatológicas de las reacciones alérgicas pueden ser ya sea fenómenos vasomotores y exudativos, contracción de la fibra muscular lisa, excitación de ciertas terminaciones nerviosas (prurito) fenómenos que se parecen a los ocasionados por la histamina.

V) El diagnóstico puede llevarse a cabo mediante el interrogatorio y pruebas inmunológicas.

VI) La profilaxis a las reacciones a la penicilina pueden ser las siguientes:

Evitar que las personas ajenas a la medicina se auto-prescriban penicilina. Lavar las jeringas una vez que se terminó de usar la penicilina.

VII) Las reacciones alérgicas a la penicilina son más frecuentes en los adultos, que en los niños. Sin embargo éstos pueden sensibilizarse indirectamente con la leche de la madre, etc.

VIII) El tratamiento a las reacciones a la penicilina, ha sido el siguiente: adrenalina, corticosteroides, antihistamínicos, oxígeno, etc.

IX) La penicilina debe aplicarse únicamente en las infecciones producidas por microorganismos susceptibles a dicha droga.

X) La penicilina ha de suministrarse en tal forma que alcance el microorganismo productor de la infección.

XI) La penicilina debe suministrarse en dosis suficientes para matar el microorganismo causante de la infección.

XII) El tratamiento con penicilina debe continuarse hasta que las bacterias causantes de la infección sean destruidas.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Resulta importante recalcar lo trascendental de la - - prescripción. El uso innecesario e inepto de las drogas causan gran daño al organismo de cualquier persona, ya que eventual-- mente puede convertirse en un arma mucho más precisa y delicada que el más fino acero.

Así que antes de prescribir una droga, el Odontólogo - así como el Médico debería revisar mentalmente los siguientes puntos:

1. ¿ Es ésta droga realmente necesaria?
2. ¿ Exactamente qué es lo que va a lograrse mediante el tratamiento medicamentoso?
3. ¿ Tengo la experiencia y el conocimiento necesario acerca de esta droga?
4. ¿ He sopesado los posibles efectos tóxicos de la - droga contra el beneficio esperado?
5. ¿ He averiguado sobre los posibles riesgos alérgi-- cos, y si está tomando medicamentos de que forma pudieran interactuar con el nuevo?
6. ¿ He seleccionado el mejor agente disponible para - este propósito en particular?
7. ¿ Cual es la mejor vía de administración y forma de la droga para este caso en especial?
8. ¿ Qué dosificación será la más adecuada para los ob-- jetivos del tratamiento?

9. ¿ Cuánto tiempo será aconsejable que deberá durar - el tratamiento?
10. ¿ Qué precauciones debo seguir para asegurar la continuación sin riesgo del tratamiento?
11. ¿ Resulta confiable el paciente para este tipo de - tratamiento?
12. ¿ He dado las instrucciones necesarias a la paciente ó a los familiares responsables?

B I B L I O G R A F I A

- 1) Asimov Issac
Enciclopedia Biográfica de la Ciencia y la
Tecnología 1971
Ediciones de la Revista de Occidente
Bárbara de Braganza, Madrid
- 2) Robbins, W. Wilfred - Weier, Elliot T.
Stocking, Ralph C.
Botánica Ed. Limusa 1974
- 3) Bowen Sarles William - Carrol Frazer William
Brandesford Wilson Joe - Glen Knight Stanley
Microbiología General y Aplicada 1963
Salvat Editores, S. A.
- 4) Burger Alfred
Química Médica Tomo II 1960
Ediciones Aguilar S. A.
- 5) Bryant C.M.
Antibióticos y su Control Mediante Laboratorio 1976
Ed. El Manuel Moderno
- 6) Bazerque Pablo
Farmacología Odontológica 1976
Editorial Mundi S. A.
- 7) Christensen, M. Clyde
Los Hongos y el Hombre 1964
Ed. Interamericana
- 8) De Galiana Mingot Tomás
Pequeño Larousse de las Ciencias y Técnicas 1979
Ed. Larousse

- 9) Durvan S. A.
Gran Enciclopedia del Mundo 1977
Ediciones Bilbao
- 10) Diccionario Enciclopédico de Ciencias Médicas 1968
Ed. Panamericana Médica 3ra. Edición Vol. II
- 11) Goodman, S. Louis - Gilman Alfred
Bases Farmacológicas de la Terapéutica 1978
5ta. Edición. Ed. Interamericana
- 12) Goth Andrés
Farmacología Médica 1977
Ed. Interamericana
- 13) Drill Víctor Alexander
Farmacología Médica 1977
La Prensa Médica Mexicana
- 14) G. Hawley Gessner
Diccionario de Química y Productos Químicos 1975
Ed. Omega
- 15) Font Quer P.
Diccionario de Botánica 1982
Ed. Labor
- 16) Hidalgo y Mondragón María del Consuelo
Farmacia Química 1970
Ed. Alhambra
- 17) Helman José
Farmacotecnia Teoría y Práctica Tomo I 1980
Editorial Continental S. A
- 18) Harry Amos
Reacciones Alérgicas a los Medicamentos 1968
Ed. El Manual Moderno

- 19) John, Alexopoulos Constantine
Introducción a la Micología 1966
Ed. Eudeba
- 20) Litter Manuel
Farmacología Experimental y Química 1978
Ed. El Ateneo
- 21) Lender T. - R. Delavault - A. Le Moigne
Diccionario de Biología 1982
Ed. Grijalbo
- 22) Mardones Jorge
Farmacología 1976
Ed. Intermédica
- 23) Meyers H. - H. Frederik - J. Ernest - G. Alan
Manual de Farmacología Clínica 1977
Ed. El Manual Moderno
- 24) Nolte A. Willian
Microbiología Odontológica 1982
Ed. Interamericana
- 25) R. Barceló José
Diccionario Terminológico de Química 1979
Ed. Alhambra
- 26) Rowland John
El Hombre de la Penicilina 1958
Reverté S. A. Ed. Acribia
- 27) Raven H. Peter - Curtis Helena
Biología Vegetal 1975
Ediciones Omega
- 28) Salvat
Diccionario Terminológico de las Ciencias Médicas
1983

- 29) Salvat
Enciclopedia Salvat de Ciencias Médicas 1960
Tomo IV
- 30) Salvat
Enciclopedia Salvat de las Ciencias Tomo I 1972
" " " " Tomo IX "
" " " " Tomo XVI "
" " " " Tomo XVII "
" " " " Tomo XVIII "
" " " " Tomo XX "
- 31) Sarasola A. Abel
Fitopatología Tomo II 1978
Centro Regional de Ayuda Técnica
- 32) Shafer G. William
Tratado de Patología Bucal 1984
Nueva Editorial Interamericana
- 33) Sokoloff Boris
La Penicilina 1954
Fondo de Cultura Económica
- 34) Salvá A. Miguel
Reaccions Adversas a los Medicamentos y Enfermedades Yatrógenas 1980
Ed. Toray S. A
- 35) Wolfrohm René
Técnicas en Alergia 1975
Ed. Jims, Barcelona