

FACULTAD DE QUIMICA BERZELIUS  
INCORPORADA A LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

\*CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE CUATRO  
DIFERENTES PENICILINAS ADMINISTRA  
DAS POR VIA ORAL EN ENFERMOS  
CARDIACOS\*

T E S I S

Que para su examen de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
Presenta

MARIA EUGENIA PLIEGO MEADE.

MEXICO, D. F.

1 9 5 8.



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.

A la memoria de mi querido  
padre, GHAL. ALBERTO PLIEGO GARDUÑO  
con veneración eterna.

A mi Madre  
con todo cariño y gratitud

A mi Abuelita y Tía.

A mis Hermanos.

A mis Tíos y Primos.

A la Srta. Q. R. P. SILVIA TREJO Y.

Al Dr. FELIPE MENDOZA.

Con agradecimiento por su valiosa  
dirección en el desarrollo de este  
trabajo.

A Da. LUIS M. VEREA

Con todo respeto y gratitud.

Al Dr. MARIO BRENES

Con agradecimiento.

A MIS MAESTROS

A mis Colegios  
"UNIVERSIDAD LABASTIDA"  
y  
"COLEGIO SALTILLENSE".

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS.

## R E S U M E N . -

- I. - INTRODUCCION.
- II. - MATERIAL Y METODO.
- III. - RESULTADOS.
- IV. - CONCLUSIONES.
- V. - BIBLIOGRAFIA.

## CONCENTRACIONES SARIICAS DE VARIAS PENICILINAS

### ADMINISTRADAS POR VIA ORAL.

Como Henry Welch señala, (25): "La evolución y el desarrollo de las preparaciones de penicilina... se ha caracterizado por un esfuerzo... para alcanzar cuatro metas: aumento de potencia; reducción de las reacciones colaterales al mejorar la pureza; persistencia de la acción de la penicilina en el organismo; y aumento de la estabilidad y de los niveles sanguíneos alcanzados por el producto cuando se le administra por vía oral".

Con la producción de penicilinas cristalinas se han logrado en gran parte los dos primeros propósitos; el tercero tiende a resolverse satisfactoriamente con el empleo de la penicilina G procaínica (12, 15) y la dibenciletilendiamina dipenicilina G (Benzatina), (10, 18).

En cambio, hasta hace pocos años no se había logrado encontrar la manera de utilizar la penicilina por vía oral en forma adecuada, eficiente y sobre todo en forma segura y uniforme.

Desde 1941, Florey y su grupo, (11) demostraron que la penicilina administrada por vía oral o intraduodenal se absorbe por el tubo digestivo. Teniendo en cuenta que in-



producción de penicilinas había enseñado que esta substancia se inactiva rápidamente en medios ácidos. Los mismos investigadores (1) intentaron proteger la penicilina administrándola en cápsulas con capa entérica. La naturaleza de la penicilina en aquella época y la manera irregular como se desintegraron las cubiertas de las cápsulas primeramente empleadas impidieron que prosiguieran tales estudios.

Investigaciones semejantes fueron comprendidas entre otros, por Rammelkamp y Koefler (22), Rammelkamp y Helm (23), y McDermott y colaboradores (15) para mencionar algunas de las fundamentales e iniciales.

En los E.U.A. desde 1945 se usan penicilinas por vía oral (25) y siempre ha habido acuerdo entre investigadores y clínicos en el sentido de la gran variabilidad de los niveles sanguíneos que alcanza la penicilina así administrada, debido fundamentalmente a la inestabilidad de las penicilinas en medio ácido y a la existencia en el tubo digestivo de organismos productores de penicilinas.

Inicialmente se empleaba la penicilina cálcica amorfa en tabletas de 25,000 unidades. Posteriormente se utilizó la penicilina cristalina en forma de sales de sodio o

de potasio y en tabletas de 50,000 y 100,000 unidades (33.33 mgr. y 66.66 mgr. respectivamente). Se ensayó la administración de los preparados con horarios diversos a fin de aprovechar las condiciones óptimas del funcionamiento gástrico, muy decisivamente en el momento de destrucción de la penicilina y en los coeficientes de absorción intestinal de la misma (25, 15).

Ni aún así se logró uniformidad en los niveles sanguíneos alcanzados, como tampoco con la adición de amortiguadores diversos (especialmente citrato de sodio) a las tabletas de penicilina en grado tal que, en ocasiones, no se logra demostrar la existencia de penicilina en la sangre de algunas personas a las que se administran hasta 200,000 unidades del antibiótico.

No obstante ya en 1951 se había acumulado suficiente experiencia para poder definir que las penicilinas cristalinas sódica y potásica, entonces en uso, se absorbían en un 20% a 30% cuando se ingerían y que podrían utilizarse por vía oral, en algunas eventualidades clínicas en las que se precisaron las indicaciones y se demostró que, de modo general, para obtener resultados satisfactorios es necesario administrar de 5 veces mayores a las calculadas para la vía parenteral (17).

El advenimiento de la benzatina (N,N'-Dibenciletileng diamina dipenicilina G (10) hizo abrigar esperanza de que facilitara y mejorara substancialmente los resultados conseguidos hasta entonces con la administración oral de penicilinas. En efecto, dicha sal dipenicilínica es casi insoluble en agua lo que la hace más estable en el medio digestivo y suprime en buena parte el inconveniente del sabor desagradable de las otras sales de penicilina.

Los trabajos de Wright y colaboradores, (27) y de Hayne y asociados (2), en otros (14, 19) muestran que no hay diferencia substancial en los niveles alcanzados que aún cuando en general se mantienen más tiempo no llegan a las obtenidas con las sales sódica y potásica de la misma penicilina G.

En 1947, Behrens y su grupo (3) obtubieron la penicilina "V" por biosíntesis usando la N-(2-hidroxiethyl)-fenoxiacetamida como un precursor en el caldo durante la fermentación. A diferencia de las otras penicilinas la penicilina "V" es muy estable en solución y muy resistente aún en medios ácidos, lo que permite que una gran proporción de ella paze inalterada a través del estómago hasta el intestino y se absorba adecuadamente.

Hasta 1953 Brunner (5) y Brandl y Margreiter (4) demostraron tales propiedades singulares de resistencia frente al medio ácido de la penicilina "V" (fenoximetilpenicilina). En un Simposium celebrado en Viena en enero de 1954, Hellstrom dio a conocer los resultados de la investigación de Sjöberg y Brante hecha en Suecia acerca de las tasas sanguíneas comparativas de penicilina cuando se administran por vía oral 100,000 y 200,000 unidades de penicilina V y 200,000 y 400,000 U de procaína-penicilina G con benzato de Na (19).

En los Estados Unidos de Norteamérica el primer trabajo referente a las concentraciones sanguíneas de penicilina "V" obtenidas cuando se la administra por vía oral, -- fué publicado por Wright, Kirshbaum y colaboradores en -- septiembre de 1955 (28).

Teniendo en cuenta la importancia práctica que reviste en poder administrar en forma segura y eficaz un preparado penicilínico por vía oral, especialmente para algunas eventualidades de la patología clínica entre las que destacan la profilaxis de la fiebre reumática, que tanta trascendencia social tiene entre nosotros (8, 18, 24) me ha parecido útil y oportuno revisar el tema y estudiar en los niños de nuestro medio los niveles sanguíneos que alcanzan distintas penicilinas cuando se les administra por --

El advenimiento de la benzatina (N,N'-Dibencil-etil)-diamina dipenicilina G (10) hizo abrigar esperanza de que facilitara y mejorara substancialmente los resultados conseguidos hasta entonces con la administración oral de penicilinas. En efecto, dicha sal dipenicilínica es casi insoluble en agua lo que la hace más estable en el medio digestivo y suprime en buena parte el inconveniente del sabor desagradable de las otras sales de penicilinas.

Los trabajos de Wright y colaboradores, (27) y de Bayne y asociados (2), en otros (14, 19) muestran que no hay diferencia substancial en los niveles alcanzados que aún cuando en general se mantienen más tiempo no llegan a las obtenidas con las sales sódica y potásica de la misma penicilina G.

En 1947, Behrens y su grupo (3) obtubieron la penicilina "V" por biosíntesis usando la N-(2-hidroxi-ecil)-ig-noxiacetamida como un precursor en el caldo durante la fermentación. A diferencia de las otras penicilinas la penicilina "V" es muy estable en solución y muy resistente aún en medios ácidos, lo que permite que una gran proporción de ella pase inalterada a través del estómago hasta el intestino y se absorba adecuadamente.

Hasta 1953 Brunner (5) y Brandl y Margreiter (4) demostraron tales propiedades singulares de resistencia frente al medio ácido de la penicilina "V" (fenoximetilpenicilina). En un Simposium celebrado en Viena en enero de 1954, Hellstrom dió a conocer los resultados de la investigación de Sjöberg y Brante hecha en Suecia acerca de las tasas sanguíneas comparativas de penicilina cuando se administran por vía oral 100,000 y 200,000 unidades de penicilina V y 200,000 y 400,000 U de procaina-penicilina G con benzoato de Na (19).

En los Estados Unidos de Norteamérica el primer trabajo referente a las concentraciones sanguíneas de penicilina "V" obtenidas cuando se le administra por vía oral, -- fué publicado por Wright, Kirshbaum y colaboradores en -- septiembre de 1955 (20).

Teniendo en cuenta la importancia práctica que reviste en poder administrar en forma segura y eficaz un preparado penicilínico por vía oral, especialmente para algunas eventualidades de la patología clínica entre las que destacan la profilaxis de la fiebre reumática, que tanta trascendencia social tiene entre nosotros (8, 18, 24) se ha parecido útil y oportuno revisar el tema y estudiar en los niños de nuestro medio los niveles sanguíneos que alcanzan distintas penicilinas cuando se les administra por --

vía oral.

### MATERIAL Y METODO.

Dado que la prevalencia de la fiebre reumática, su morbilidad y su propensión a las recaídas alcanzan el máximo en la infancia (8, 18, 24), muy particularmente en la edad escolar y que, por ende, es en tal grupo social donde adquiere trascendencia máxima la correcta profilaxia de la enfermedad y teniendo en cuenta que es un hecho definitivamente aprobado que la adecuada profilaxia penicilínica de las infecciones estreptococcicas impide el desarrollo de la fiebre reumática (6, 7, 16, 17, 18) se hicieron todas las determinaciones en niños de ambos sexos, de 5 a 13 años de edad internados en el Instituto Nacional de Cardiología.

Todos tenían alguna cardiopatía reumática pero sólo se emplearon en el estudio quienes no estuvieran en insuficiencia cardíaca y no tuvieran ninguna patología adicional reconocible; teniendo especial cuidado en sólo incluir a aquéllos cuyo hígado y tubo digestivo fuesen normales, con buen estado de nutrición y que no tuvieran manifestaciones clínicas ni de laboratorio de actividad reumática durante el estudio y, por lo menos, desde 2 semanas antes del mismo.

A todos se les administró por vía oral, en ayunas, una dosis única de 300,000 U.O. de penicilina y se hicieron de

terminaciones seriadas de la concentración de penicilina existente en el plasma, transcurridas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 36 y 48 horas, respectivamente, después de la ingestión del antibiótico.

Además, se hizo una determinación sanguínea de penicilina inmediatamente antes de ingerir el producto y una final a los 7 días de haber sido administrado.

A 9 niños se les suministró Penicilina "V" en tabletas a 5 se les dió Benzatina-Penicilina "V" en suspensión; 6 más tomaron tabletas de Penicilina G potásica asociada a 3 sulfas y otros 6 recibieron Penicilina G potásica con carbonato de calcio.

De las muestras de sangre obtenidas y manipuladas -- asépticamente se obtuvo el suero, por coagulación, el mismo día de la toma.

En el suero así obtenido se determinó la concentración de penicilina existente de acuerdo con el método de dilución de Rammelkamp. (2) modificado según la técnica del Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Cardiología, y que comprende dos partes que se realizan simultáneamente como sigue:

#### 1.- TECNICA PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DE PENICILINA EXISTENTE EN EL SUERO.

1.- A una serie de 10 tubos de ensayo estériles se les pone 1 c.c. de "caldo glucosado" al uno por ciento.



2.- Al tubo 1 se añade 1 c.c. del suero problema, mezclándolo perfectamente. De la mezcla así obtenida se pasa 1 c.c. al tubo 2; de allí 1 c.c. al tubo 3 y así sucesivamente hasta el tubo 10 que, por lo tanto, queda con un volumen de 2 c.c., mientras que los demás sólo tienen un volumen de 1 c.c. Las diluciones del suero problema en los diversos tubos son las expresadas en la Tabla No. 1.

3.- A todos se añade 0.1 c.c. de suspensión en caldo de estreptococo hemolítico grupo A de Lancefield, cepa C-203, cuya sensibilidad a la penicilina es ya conocida (0.008 U/cc.) y con una concentración aproximada de la suspensión de 2400 millones de bacterias por c.c.

4.- Después de agitar cuidadosamente se ponen en la estufa a 37°C. por 24 horas.

5.- A las 24 horas se añade a cada tubo 0.1 c.c. de solución indicadora de rojo de fenol.

6.- Los tubos en los que el rojo de fenol vire al amarillo corresponden a aquellos en los que la concentración de penicilina en el suero problema no fué suficiente para inhibir el desarrollo del estreptococo hemolítico que vuelve ácidos los medios glucosados de cultivo; en otros términos el último tubo de la serie en que no se observa viraje del rojo fenol indica la dilución máxima-

del suero capaz de inhibir el desarrollo del estreptococo hemolítico.

De este modo, se podría expresar la concentración de penicilina en el suero en función de la dilución máxima del mismo que aún es capaz de inhibir el desarrollo de la cepa de estreptococo utilizada, lo que sería suficiente para hacer estudios comparativos de diversas penicilinas o de distintas formas de administrarlas.

Sin embargo resulta más claro y tiene ventajas prácticas para el aprovechamiento terapéutico fácil de los resultados, el expresar los hallazgos de concentración sanguínea en unidades de penicilina por centímetro cúbico de suero.

Conociendo la sensibilidad de la cepa de estreptococo utilizado como en el caso nuestro en que la cepa C-203 es inhibida en su desarrollo con 0.008 U./c.c. del medio empleado, y sabiendo la dilución en que se produjo tal inhibición es muy fácil calcular la concentración de penicilina existente.

Por ejemplo, si la inhibición del desarrollo del estreptococo dejó de producirse en el tubo 5 de la serie de diluciones, significa que la máxima dilución inhibidora del germen fué la del tubo 4, o sea una dilución de 0.064. Quiere esto decir que en el tubo 4 existen muy cerca de -

0.008 U. de penicilina por cada c.c. de la mezcla "caldo glucosado" más suero problema, llevados a ella por los 0.064 c.c. del suero problema.

Luego, en cada c.c. del suero problema hay 0.125 U.O. de penicilina, o sea:  $\frac{0.008}{0.064} = \frac{x}{1}$ , lo que es igual a  $x = \frac{0.008}{0.064} = 0.125$  U/c.c.

Bastará pues, dividir la concentración de penicilina (C.P) que se sabe es capaz de inhibir la cepa utilizada por la cifra que expresa la dilución máxima inhibitoria (D.M.):  $\frac{C.P}{D.M.} = U/c.c.$ , para saber las unidades de penicilina existentes por c.c. en el suero problema, o bien, para no hacer el sencillo cálculo en cada determinación, se elabora una tabla de equivalencias de acuerdo con la sensibilidad de la cepa de estreptococo utilizado. En nuestro trabajo en el que empleamos un estreptococo con sensibilidad de inhibición constante a concentraciones de 0.008 U. de penicilina por c.c. del medio, utilizamos la tabla No. 3.

A fin de certificar los resultados de las determinaciones hechas, simultáneamente con cada serie de diluciones de suero problema se monta una serie similar para confirmar la real sensibilidad del germen en ese momento utilizado de acuerdo con el procedimiento que a continuación se describe.

## II.- TECNICA PARA DETERMINAR LA SENSIBILIDAD A LA PENICILINA DEL GERMEN UTILIZADO EN LA INVESTIGACION ANTERIOR.

1.- Con penicilina "standard" de la suministrada por de Washington, D.C., E.U.A., se hace una solución en suero fisiológico que contenga 1 Unidad Oxford por c.c., lo que puede lograrse fácilmente si se tiene en cuenta que en este tipo de penicilina certificada viene en el envase de los frascos que la contienen el número de unidades Oxford de actividad biológica correspondientes a cada miligramo de la sal cristalina del antibiótico.

2.- En 10 tubos de ensayo se pone 1 c.c. de "caldo glucosado" en cada uno.

3.- Al primer tubo se añade 1 c.c. de la solución de penicilina que contiene 1 U.O./c.c. y se mezcla convenientemente.

4.- De esta mezcla se toma 1 c.c. y se pone en el tubo 2, se agita adecuadamente y de él se toma 1 c.c. que se va al tubo 3 y así sucesivamente, en forma similar a lo hecho con la "serie de suero problema" descrita con anterioridad, hasta llegar al tubo 10 que deberá quedar con un inoculo final de 2 c.c.

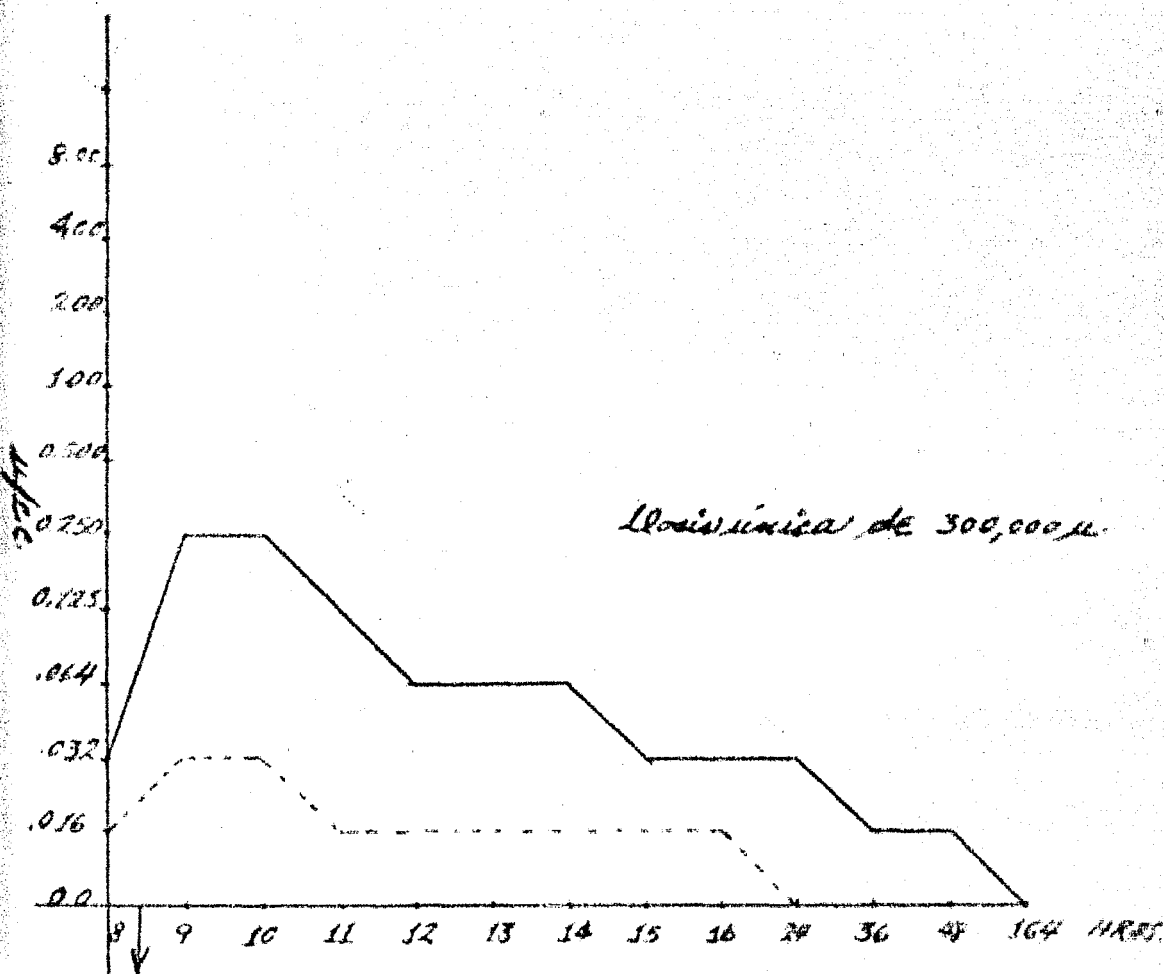
5.- A cada uno de los 10 tubos se añade 0.1 c.c. del mismo cultivo de 24 horas de adaptación penicilínica (C-10) que se usó en la "serie de suero problema".

6. - Junto con la "serie de suero problema" se incuba esta serie a 37°C. durante 24 horas.

7. - Al igual que con la "serie de suero problema" se añade a cada uno de los tubos 0.1 c.c. de la solución indicadora de rojo de fenol y se hace la lectura, de acuerdo con el cambio de color en la misma forma que se consiguió anteriormente.

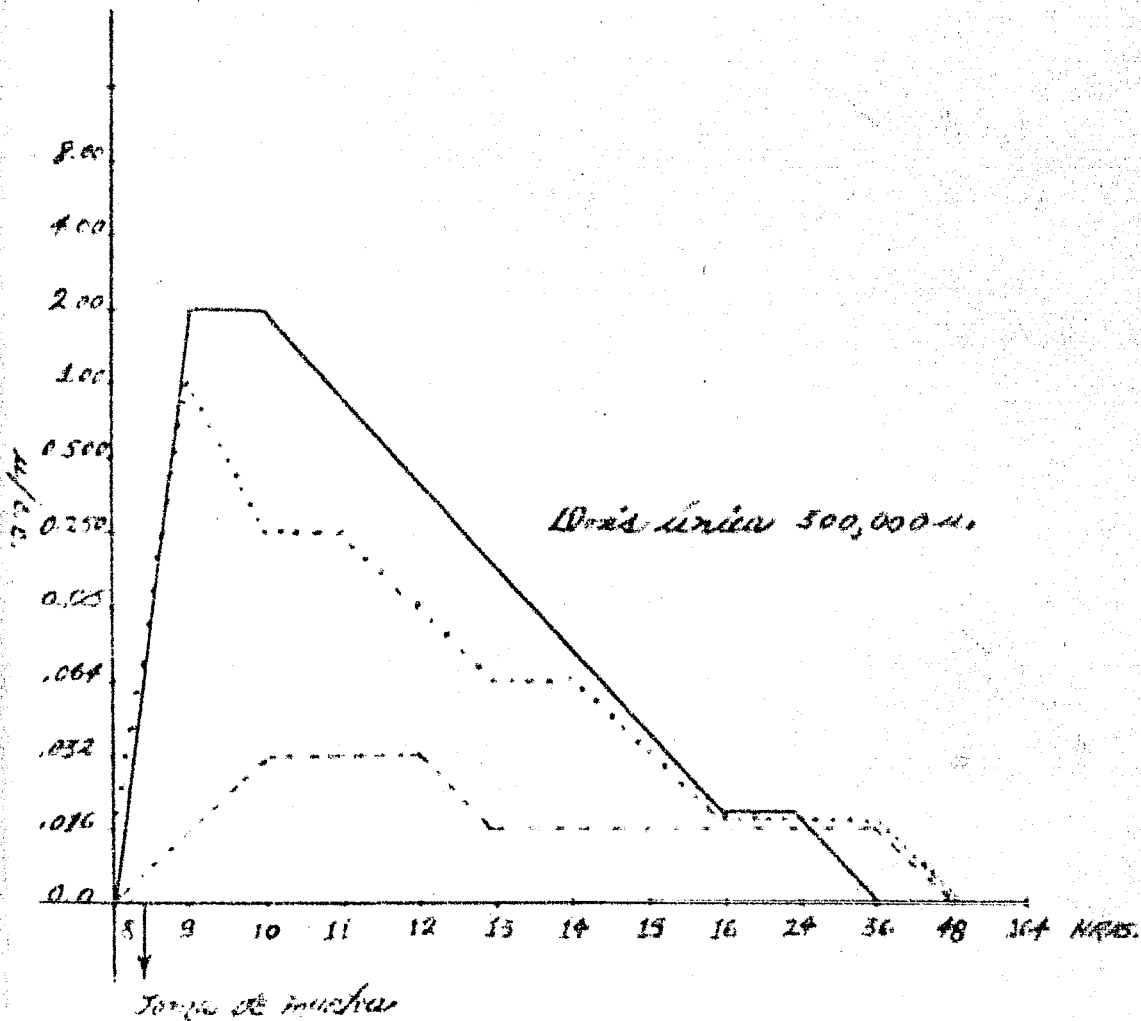
El último tubo es que se conserve sin tirar el indicador corresponde a la máxima dilución de la serie que fué capaz de inhibir el desarrollo del estreptococo en estudio, o sea la concentración mínima eficaz de penicilina, lo que equivale a decir la sensibilidad del germen frente al antibiótico.

Puesto que se parte de una penicilina de potencia biológica conocida y se inician las diluciones con 1 c.c. de solución fisiológica que contiene 1 U.O. de penicilina mezclada a 1 c.c. de "caldo glucosado", la serie de diluciones de los tubos corresponden a las concentraciones de penicilina expresadas en la Tabla No. 2.



Tona de la muestra. -

Pentid /  
 Penphomyl /



Pen-Vi-Oral en suspensión /

Pen-Vi-Oral en pastillas /

Penicilina "V" /

## R E S U L T A D O S

### PENICILINA G POTASICA ASOCIADA A SULFANILAMIDAS (G-2).

#### a) Concentraciones máximas obtenidas.

En un caso la concentración máxima alcanzada fue de sólo 0.032; en 4 de 0.064 y en el sexto se llegó hasta 0.250 U.O. por c.c. Este último había recibido unos días antes una inyección intramuscular de 600,000 U.O. de Benzatina y al ingerir la dosis de 300,000 U.O. de penicilina potásica ya tenía 0.032 U./c.c. de penicilina en el suero. Dos de los casos que alcanzaron 0.064, por idéntica razón antes de recibir la penicilina oral tenían una concentración de base de 0.016 U.O. c.c. En los 3 casos restantes, (concentraciones máximas de 0.032, 0.064 y 0.064 respectivamente) no había penicilina inicial en la sangre.

#### b) Duración de la penicilinemia.

En los 6 enfermos la tasa máxima se registró una hora después de la ingestión de la penicilina.

Durante las primeras 4 horas que siguieron a la toma del producto se mantuvieron niveles superiores a 0.016 U.O./c.c. en todos los casos; pero en ninguno se sostuvo la tasa máxima más de dos horas.

Transcurrida la cuarta hora la concentración sanguínea en todos los casos se mantiene uniforme en 0.016 U.O./c.c.



hasta 24 horas después de la ingestión y a las 48 horas no existe penicilina determinable en el suero, salvo en el enfermo que había recibido Benzatina recientemente y en quien la curva mantuvo siempre niveles más elevados hasta después de transcurridas las primeras 48 horas.

c) Penicilina G potásica con carbonato de calcio (G-I).

En 5 de los 6 casos que la recibieron, había una penicilinemia residual de benzatina intramuscular administrada con anterioridad, de tal modo que sólo en un caso no había ninguna actividad penicilínica al hacer la ingestión de la penicilina G potásica; los otros 5 enfermos tenían 0.016 U. O. de penicilina por c.c. de suero al recibir el antibiótico por vía oral.

El paciente, sin ninguna penicilina previa llegó a un máximo de 0.016 al cabo de la primera hora y sostuvo tal concentración sanguínea durante sólo 6 horas. Los otros 5 alcanzaron concentraciones óptimas de 0.032, o sea que la ingestión de penicilina G potásica también en éstos, sólo produjo un ascenso de 0.016 sobre la penicilinemia ya existente.

Después de 2 a 3 horas de la ingestión en todos, la concentración sanguínea descendió a 0.016, tasa en la que se mantuvo inmodificada durante varias horas, pero en ninguno de los 6 casos hubo penicilina reconocible en la sangre --

después de 24 horas de haber ingerido.

BENZATINA - PENICILINA V. - (VII)

a) Concentraciones máximas obtenidas.

En los 5 pacientes que recibieron suspensión de Benzatina Penicilina V. existía penicilina residual de inyecciones previas de Benzatina intramuscular. En 4 de ellos, sólo existían 0.016 U.O./c.c. y en el quinto la concentración penicilínica alcanzaba sólo 0.064. - En 3 de aquellos la tasa máxima de penicilinaemia obtenida tras de la ingestión de la Benzatina Penicilina V llegó a 0.064 U.O./c.c. y en otro ascendió hasta 0.125.

En el que tenía un nivel inicial de 0.64, la curva ascendió a 0.250.

b) Duración de la Penicilinaemia.

En todos los casos la máxima concentración sanguínea fué alcanzada al cabo de una hora.

Durante las primeras 4 horas que siguieron a la toma del producto se mantuvieron niveles de 0.032 o superiores en todos los casos.

Transcurrida la cuarta hora, la curva cae rápidamente y a las 8 horas de haber ingerido el preparado la concentración baja a 0.016 en 3 casos y en los 2 que alcanzaron los niveles máximos de concentración inicial había descendido a 0.032. A las 36 horas en todos los casos sólo persistían

0.016 U.O. c.c. y salvo en un enfermo, en los otros 4 no existían muestras de actividad penicilínica 7 días después de la toma del antibiótico.

### PENICILINA V (VI):

#### a) Concentraciones máximas obtenidas.

En 4 casos, la tasa de penicilinemia llegó a 1 unidad por c.c.; en otros 3 ascendió a 2 unidades; hubo 2 pacientes en quienes se consiguieron concentraciones de 4 unidades y solamente en 2 niños la concentración máxima obtenida fué de 0.250.

En los 11 casos la tasa máxima se registra una hora después de la ingestión de la penicilina V y la curva de concentración cae rápidamente; pero en todos los enfermos a la sexta hora todavía se encuentran concentraciones de 0.032 o superiores. A las 24 horas, todos los casos conservan penicilina demostrable en el suero que, en la mayoría de ellos sólo llega a 0.016 U.O. c.c.

En 5 de los 11 enfermos de este grupo existían 0.016 U.O. c.c. de penicilina residual en el suero antes de tomar la penicilina V; en 2 la concentración inicial era de 0.250 y no había penicilinemia demostrable en los otros 4.

Las tasas de 4 U.O./c.c. se obtuvieron en los dos casos con penicilinemia inicial de 0.250 y las únicas tasas inferiores a la unidad correspondieron a dos de los

enfermos que tenían 0.016 al iniciar la prueba. Por otra parte, es de señalarse que dos de los casos cuyas concentraciones máximas fueron de 2 U.O./c.c. no tenían penicilina en el suero al ingerir la penicilina V.

De los resultados así obtenidos se desprenden los siguientes comentarios y conclusiones.

#### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

1.- Tal y como los múltiples estudios hechos desde Florey lo muestran, la penicilina es absorbida por el tubo digestivo del niño.

2.- En acuerdo también con las numerosas investigaciones previamente publicadas, las distintas sales penicilínicas tienen diversos coeficientes de absorción intestinal.

3.- Las dosis únicas de 300,000 U.O. de penicilina potásica asociadas a carbonato de calcio, producen tasas de penicilina sanguínea, muy bajas, del orden de 0.016 a 0.032, U.O./cc. durante 4 a 6 horas después de la ingestión.

4.- El suero de los niños que recibieron penicilina potásica asociada a sulfanilamidas, tiene mayor poder inhibitor del estreptococo hemolítico que el suero de quienes recibieron la misma dosis de penicilina potásica asociada a carbonato de calcio.

Teniendo en cuenta el procedimiento biológico utilizado en esta investigación no puede decirse si tal diferencia sea debida a que: 1) La asociación con sulfanilamidas mejora más a la penicilina de la acción destructora del jugo gástrico; 2) Facilita directamente su mayor absorción por la pared intestinal - que, simplemente, 3) Con iguales tasas sanguíneas de penicilina la acción bacteriostática de ésta se refuerce, como es de esperarse, con la bacteriostasia que las sulfas por sí ejercen.

No puede, pues, concluirse de nuestras observaciones que la asociación con sulfanilamidas mejora el coeficiente de absorción de la penicilina potásica administrada por vía oral.

5.- Si se atiende a que la concentración mínima que debe tener la penicilina en la sangre para ser eficaz, desde el punto de vista clínico y, en particular frente a las infecciones de estreptococo hemolítico, debe ser por lo menos de 0.03 U.O./c.c., se puede concluir que las dosis únicas de 300,000 U.O. de penicilina potásica con carbonato de calcio, administradas en ayunas, no producen niveles sanguíneos terapéuticos.

6.- Las producciones con penicilina V al ser administradas por vía digestiva producen niveles sanguíneos repentinamente y sistemáticamente más altos que los alcanzados por

Teniendo en cuenta el procedimiento biológico utilizado en esta investigación no puede decirse si tal diferencia sea debida a que: 1) La asociación con sulfanilamidas protege más a la penicilina de la acción destructora del jugo gástrico; 2) Facilite directamente su mejor absorción por la pared intestinal o que, simplemente, 3) Con iguales tasas sanguíneas de penicilina la acción bacteriostática de ésta se refuerce, como es de esperarse, con la bacteriostasia que las sulfas por sí ejercen.

No puede, pues, concluirse de nuestras observaciones que la asociación con sulfanilamidas mejore el coeficiente de absorción de la penicilina potásica administrada por vía oral.

5.- Si se atiende a que la concentración mínima que debe tener la penicilina en la sangre para ser eficaz, desde el punto de vista clínico y, en particular frente a las infecciones de estreptococo hemolítico, debe ser por lo menos de 0.03 U.O./c.c., se puede concluir que las dosis únicas de 300,000 U.O. de penicilina potásica con carbonato de calcio, administradas en ayunas, no producen niveles sanguíneos terapéuticos.

6.- Los productos con penicilina V al ser administrados por vía digestiva producen niveles sanguíneos importante y sistemáticamente más altos que los alcanzados por

la sal potásica de la penicilina G.

7. Los máximos niveles sanguíneos se obtienen con la penicilina V sola. Cuando ésta se combina con la dibenciletilendiamina las tasas sanguíneas disminuyen grandemente aún cuando sigan siendo superiores a las conseguidas con la penicilina G potásica.

8. La duración de la penicilinemia eficaz (con un mínimo de 0.3 U.O./c.c.) no se prolonga significativamente cuando se administra Benzatina-penicilina "V", si se le compara con la persistencia similar de los niveles séricos que la sola penicilina "V" alcanza. Los dos aciertos anteriores (7,8), quedan bien ejemplificados con las curvas obtenidas en 3 niños a los que se les dió primero penicilina "V" sola y pasadas varias semanas se les administró penicilina-Benzatina (5).

En los demás casos no se repitieron en el mismo niño varios ensayos sin los diversos preparados atendiendo al grado inconveniente que significan las múltiples punciones venosas en los pequeños y tomando en cuenta que en nuestro estudio la curva de penicilinemia de cada preparado requiere 13 punciones venosas para las respectivas tomas de las muestras sanguíneas.

9. De todo lo anterior y sin olvidar que el efecto terapéutico de una penicilina dada no depende exclusiva-

mente no depende de la concentración sanguínea que alcance (9) puede sugerirse que en el tratamiento y profilaxis de las infecciones debidas al estreptococo hemolítico deba preferirse la penicilina "V" cuando se desea utilizar la vía oral y muy particularmente la forma pura ya que su combinación con la dibenzil-eti-andiamina merma las concentraciones sanguíneas sin producir un aumento significativo de la duración de las tasas séricas eficaces (10) como en la mayor parte de los pacientes utilizados en este estudio habían recibido benzatina intramuscular en los 10 a 15 días previos a las determinaciones hechas, en la mayor parte de ellos las concentraciones de penicilina sanguínea encontradas son resultantes de la penicilinemia residual de tal benzatina más la tasa real adscribible a la ingestión de cada uno de los productos aquí ensayados tal hecho explica en parte algunas discrepancias entre nuestros hallazgos y publicados por otros autores pero de ningún modo invalida las conclusiones comparativas que de un modo general pueden obtenerse, en relación con las diversas penicilinas ensayadas.



Los productos farmacéuticos utilizados en el presente trabajo son los siguientes que, para comodidad de exposición, llamaremos en adelante con el nombre en negritas, puesto entre paréntesis, antes de la designación comercial respectiva:

Penicilina G potásica cristalina con carbonato de calcio (G-I)	Pentid "Squibb"
Penicilina G potásica cristalina asociada a sulfametazina, sulfamerazina y sulfadiazina (G-II)	Pentonylin "Squibb"
Dibencil-etilendiamina dipenicilina "V" (V-II)	Pen-Vi-Oral suspensión "Wyeth-Vales"
Penicilina "V" (V-I) Con sulfato de Calcio.	Pen-Vi-Oral tabletas "Wyeth-Vales"

"CALDO GLUCOSADO". Para comodidad en la exposición se de nomina "caldo glucoado" en el presente trabajo al caldo resultante de disolver, en 1000 c.c. de agua destilada, 37 gramos del producto deshidratado "Difco" que se expa de con el nombre comercial de "Brain Heart Infusión" y que contiene:

Infusión de cerebro de vaca	200 g.
Infusión de cerebro de res	250 g.
Proteosa-peptona "Difco"	10 g.
Dextrosa	2 g.
Cloruro de Sodio	5 g.
Fosfato disódico	225 g.

con un p<sup>H</sup> final de 7.4.

El caldo así obtenido se esteriliza en el autoclave durante 15 minutos a 15 libras de presión y a 121°C.

#### INDICADOR DE ROJO DE FENOL.

Rojo de Fenol	0.1 g.
NaOH decinormal	31.3 ml.
Agua destilada c. b. p.	250.0 ml.

ESTREPTOCOCCO HEMOLITICO. La cepa C 203, cuya sensibilidad a la penicilina es ya conocida (0.008 U./c.c.), se conserva en gelosa sangre, re sembrando diariamente para la prueba.

T U B O	VOL. C. C.	DILUCION DEL SUERO PROBLEMA.
1	1	0.500
2	1	0.250
3	1	0.125
4	1	0.064
5	1	0.032
6	1	0.016
7	1	0.008
8	1	0.004
9	1	0.002
10	2	0.001

TABLA 1: - Diluciones del suero problema obtenidas en cada uno de los tubos de la serie. Como es habitual en algunos otros procedimientos de dilución se hace una ligera corrección (que implica un leve error) a partir del tubo 4 (0.064 en vez de 0.0625) para simplificar el cálculo y expresar las diluciones hasta la tercera cifra significativa (con aplicación completa en el resto).

T U B O	VOL. C. C.	Dilución de la sol. De- penicilina	Penicilina en U.O./cc.
1	1	0.500	0.500
2	1	0.250	0.250
3	1	0.125	0.125
4	1	0.064	0.064
5	1	0.032	0.032
6	1	0.016	0.016
7	1	0.008	0.008
8	1	0.004	0.004
9	1	0.002	0.002
10	2	0.001	0.001

TABLA 2. - Concentraciones de penicilina existentes en cada uno de los tubos de la serie de dilución.

(Ver explicación en el texto).

T U B O	c.c. de suero en la mezcla	U.O. de penicilina por c.c. del suero.	
1	0.5	0.016	
2	0.25	0.032	
3	0.125	0.064	
4	0.064	0.125	
5	0.032	0.25	
6	0.016	0.5	
7	0.008	1	
8	0.004	2	
9	0.002	4	
10	0.001	8	

TABLA 3.- Para facilitar el cálculo de la concentración de U.O. de penicilina por c.c. del suero problema, con cepa C-203 de estreptococo hemolítico con sensibilidad 0.008 U.O./c.c. de penicilina.

(Ver explicación en el texto)

## REFERENCIAS

1. - ABRAHAM, E. P., CHAIN, E., FLETCHER, C. M., GARDNER, A. D., HEATLEY, N. G., JENNINGS, H. A. and FLOREY, H. W.: Further observations on Penicillin: Growth, assay, production, bacteriostatic action, effect on cells, absorption and excretion and therapeutic trial. *Lancet*, 1941; 2: 177.
2. - BAYNE, G. M., GYLFE, L., CARFAGNO, S. and BOYER, W. P.: Benzethacil (Bicillin); A report of the penicillinaemia following its oral administration in Man. *Am. J. Med. Sci.*, 225: 190, 1953.
3. - BEHRENS, O. K., CORSE, S., EDWARDS, J. P., GARRISON, L., JONES, H. G., SOFER, Q. F., VAN ABEELE, H. F. and WHITEHEAD, C. W.: Biosynthesis of penicillins. IV New Crystalline biosynthetic penicillins. *J. Biol. Chem.*, 175: 793, 1948.
4. - BRANDL, E., and MARGHEITER, H.: Ein saurestabiles biosynthetisches Penicillin. *Oesterr. Chem. Ztg.*, 55: 11, 1954 (citado por Welch, H: *Antibiot. Med.*, 2: 11, 1956)
5. - BRUNNER, H.: Aciditätsprobleme bei der Penicillinherzeugung. *Oesterr. Chem. Ztg.*, 54: 138, 1953. (citado por Welch, H: *Antibiot. Med.*, 2: 11, 1956)
6. - CHAVEZ, I.: La fiebre reumática: I. Discusión de su etiología estreptocócica. *Principia Cardiológica*, 3: 134, 1956.
7. - CHAVEZ, I.: La fiebre reumática. - II. Los Ensayos de Profilaxis. *Principia Cardiológica*, 3: 215, 1956.
8. - CHAVEZ, I., ROBLES GIL, J., PONCE DE LEON, J. y CHAVEZ, B. I.: Algunos aspectos de la Epidemiología de la Fiebre reumática en la Ciudad de México. *Arch. Inst. de Cardiol. Méx.*, 27: 1, 1957.

9. - EAGLE, H. :  
 Speculations as to the therapeutic significance of the penicillin blood level.  
 Annals of Int. Med., 28:260, 1948.

10. - ELIAS, W., PRICE, A.H., MERRION, H.J. :  
 NN'Dibenzylethylenediamine penicillin: a new repository form of penicillin.  
 Antib. and Chemoth., 1:491, 1951.

11. - FLOREY, M.E. and FLOREY H.W. :  
 General and local administration of penicillin.  
 Lancet, 1:387, 1943.

12. - IRONS, EDWIN, N. :  
 Aqueous Procaine Penicillin  
 J. A. M. A., 142: 97, 1950

13. - KEEFER, CH. S. :  
 Evaluation of antibiotic therapy  
 Postgrad. Med., 9:101, 1951.

14. - LEPPER, M.H., RODRIGUEZ, J., BLATT, N.; and SPIES, H.W. :  
 Use of Dibenzyl-Ethylenediamine Penicillin administered orally in bacterial infections.  
 Antibiotics and Chemotherapy 2:175, 1952.

15. - McDERMOTT ET AL. :  
 The absorption, excretion and destruction of orally administered penicillin.  
 J. Clin. Invest., 1946, 25:190.

16. - MENDOZA, F. :  
 Profilaxis de la Fiebre Reumática  
 La Prensa Médica Mexicana, 22:1, 1957.

17. - MENDOZA, F., CORREA-SUAREZ, R. y CASELLAS, A. :  
 Evolución de la Fiebre Reumática con tratamiento antistreptocócico.  
 Arch. Inst. de Cardiol. Méx., 27:25, 1957.

18. - MENDOZA, F. :  
 Antibióticos y Esteroides en el Reumatismo en:  
 COSTERO I :  
 "Cambios en la doctrina de la inflamación por el mejor conocimiento del tejido conectivo y el uso de los esteroides, de los antibióticos y de la Quimioterapia".  
 México, Catedra de Anatomía Patológica, Universidad Nacional, 1957.

19. - ROZZICONALCI, P., GERBEAUX, CL., et DUPUY-JOIE, Y.:  
Comparaison des taux de penicillinemia obtenus avec  
les diversas penicillines utilisées pour la prophylaxie  
du rhumatisme.  
La Semaine des Hopitaux 34: 2160, 1957.
20. - PUTNAM, L. E., BRIGHT, F. W., DE NUNZIO, A., WELCH, H.:  
Penicillin blood concentrations following oral administration  
of various dosage forms of penicillin V and comparison  
with penicillin G.  
Antib. Ann., 483-489, 1955-56.
21. - HAMMEL KAMP, CH. H., and KEEFER, CH. S.:  
Absorption, Excretion and distribution of penicillin  
J. Clin. Invest., 22: 425, 1953.
22. - HAMMEL KAMP, CH. H.:  
A method for determining the concentration of penicillin  
in body fluids and exudates.  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 51:95, 1942.
23. - HAMMEL KAMP, CH. H. and HELM, J. D.:  
Studies on the absorption of penicillin from the stomach.  
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 54: 324, 1943.
24. - ROBLES GIL, J.:  
Frecuencia y cuadro clinico de la fiebre reumática en la  
ciudad de México.  
Arch. Inst. de Cardiol. Méx., 17:677, 1947.
25. - WELCH, H.:  
Phenoxyethyl Penicillin (Penicillin V)  
Antibiotic Medicine 2:11, 1956.
26. - WHITTLESEY, P. and HEWITT, W. L.:  
Serum concentrations of penicillin following administration  
of crystalline procaine penicillin G in aqueous suspension.  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 68:658, 1948.
27. - WRIGHT, S. S., PERCELL, E. M., KASS, E. H., and FINLAND, M.:  
Penicillin and Benzethacil by mouth: comparison of  
penicillin levels in plasma of normal man after single  
oral doses.  
Lab. and Clin. Med., 1:490, 1955.



28. WRIGHT, R. W., KIRSHBAUM A., ARNET, H., DUYNAM, L. E. and  
WELCH, H.:

Saliva concentrations and urinary excretion following  
oral administration of Penicillin V and comparison  
with Penicillin G.

Antib. Res. 1:490, 1955.

28. - WHIGHT, W. W., KISHBAUM, A., ARNET, B., PUTNAM, L. E. and WELCH, H.:

Serum concentrations and urinary excretion following oral administration of Penicillin V and comparison - with Penicillin G.

Antib. Med., 1:490, 1955.